



## ANNALES DE PHARMACIE

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



# **Sujets d'examens de pharmacie**

**UELC**

**2018-2019**

**Annales de l'Université Lyon 1**

**Faculté de pharmacie**

**Année universitaire  
2018-2019**

**Université Lyon 1  
Faculté de Pharmacie**

**UELC**

**Session 1**

**Semestre  
Automne**

# ISPB-Faculté de Pharmacie de Lyon

## FASCICULE DE QCM

EPREUVE UELC Histoire de la Pharmacie et des Sciences Biomédicales

DFGSP2/3

Année 2018/2019

*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 : 45mm (1 fascicule)

Ce fascicule comprend :

➤ 34 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 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 9*

UELCL Histoire de la Pharmacie et des Sciences Biomédicales

**Responsables : Anne 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.** Quelle est la date de fondation de Lugdunum ?
- A. 242 av JC
  - B. 110 av JC
  - C. 43 av JC
  - D. 12 ap JC
  - E. 53 ap JC

- QCM 3.** Parmi les propositions suivantes laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?
- A. Le premier antibiotique utilisé afin de faire gagner du poids aux animaux de ferme a été la streptomycine.
  - B. Le premier antibiotique utilisé afin de faire gagner du poids aux animaux de ferme a été la rifampicine.
  - C. Le créateur de la première école vétérinaire de Lyon a été Rabelais.
  - D. Le principal traitement utilisé contre la « grosse vérolle » ou syphilis lorsqu'elle a éclaté en Europe au début du XVI<sup>e</sup> siècle a été le mercure.
  - E. La « bullette » était un certificat qui prouvait que l'on ne provenait pas d'un pays frappé par la peste.

- QCM 4.** Quels sont les trois scientifiques décorés du Prix Nobel de médecine en 1945 pour la découverte et l'utilisation thérapeutique de la pénicilline ?
- A. Alexander Fleming
  - B. Howard Florey
  - C. Louis Pasteur
  - D. Ernst Chain
  - E. Gerhard Domagk

- QCM 5.** Combien de personnes décèdent chaque année en Europe de surinfections par des bactéries résistantes ?
- A. 1200
  - B. 25 000
  - C. 150 000
  - D. 500 000
  - E. 1 000 000

**QCM 6.** Quel est le premier antibiotique décrit et proposé en 1943 pour lutter contre la tuberculose ?

- A. La streptomycine
- B. Le chloramphénicol
- C. L'amoxicilline
- D. La vancomycine
- E. L'éthambutol

**QCM 7.** Dans quel pays a été rapporté le premier cas de tuberculose ultrarésistante causée par *Mycobacterium tuberculosis* ?

- A. Russie
- B. Chine
- C. Thaïlande
- D. Afrique du sud
- E. Portugal

**QCM 8.** Parmi les propositions suivantes laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. Le papyrus Ebers date du XIX<sup>e</sup> siècle.
- B. Le papyrus Ebers date d'environ 1550 ans avant J.C.
- C. Le papyrus Ebers tient son nom du lieu où il a été découvert.
- D. Le papyrus Ebers tient son nom de l'archéologue allemand Georg Ebers qui l'a découvert.
- E. Le papyrus Ebers décrit l'utilisation de nombreux composés d'origine végétale et chimique.

**QCM 9.** Parmi les propositions suivantes laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. Le terme « chimie » pourrait avoir pour étymologie un terme d'origine égyptienne signifiant « terre ».
- B. Le terme « chimie » pourrait avoir pour étymologie un terme d'origine sumérienne signifiant « mélange ».
- C. Le terme « chimie » pourrait avoir pour étymologie un terme d'origine grecque signifiant « mélange de suc ».
- D. Les termes « chimie » et « alchimie » auraient la même origine.
- E. Le terme « chimie » est dérivé du terme inca « chuymyê ».

**QCM 10.** Parmi les propositions suivantes laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. Antoine Laurent de Lavoisier est un célèbre alchimiste ayant vécu au Moyen-Âge.
- B. Antoine Laurent de Lavoisier a été un promoteur acharné de l'homéopathie.
- C. Antoine Laurent de Lavoisier a établi la loi de conservation de la masse en chimie.
- D. Antoine Laurent de Lavoisier a découvert les propriétés de l'eau de Javel.
- E. Antoine Laurent de Lavoisier est à l'origine d'une nouvelle nomenclature chimique à la fin du XVIII<sup>e</sup> siècle.

**QCM 11.** Parmi les propositions suivantes laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. Paracelse est un médecin alchimiste suisse ayant vécu au XV<sup>e</sup>-XVI<sup>e</sup> siècle.
- B. Paracelse est le surnom donné à un médecin appelé Geordanus Longatus von Suissi.
- C. Paracelse a été le promoteur de l'ostéopathie et de l'homéopathie.
- D. Paracelse est connu pour avoir rédigé un serment, le « serment de Paracelse ».
- E. Paracelse est connu pour avoir prôné la théorie des signatures.

**QCM 12.** Les premiers vaccins (1800-1930s) :

- A. Ont été produits avec pour principale motivation de lutter contre des problèmes de santé publique majeurs.
- B. Ont représenté un avantage à une époque où les échanges commerciaux s'intensifiaient.
- C. Ont permis de maintenir les processus de quarantaine.
- D. Leur diffusion était complexe, avec des intérêts et des considérations diverses.
- E. Furent essentiellement produits par l'Institut Mérieux et l'Institut des Maladies Infectieuses de Robert Koch.

**QCM 13.** Le Golden Age du développement et de la production vaccinale se caractérise par :

- A. La découverte majeure de John Enders en 1948 concernant la croissance de virus en culture tissulaire.
- B. Des collaborations compliquées entre le secteur privé et le secteur public.
- C. Une recherche s'effectuant toujours dans des laboratoires universitaires.
- D. Un engagement commun, en Europe, pour la santé publique entre les secteurs privé et public.
- E. Des producteurs étant des entreprises pharmaceutiques.

**QCM 14.** Le Golden Age du développement et de la production vaccinale se caractérise également par :

- A. Un savoir qui s'échange difficilement et se négocie.
- B. Un rôle important des brevets et de la propriété intellectuelle.
- C. Des souches de virus développées pour des intérêts commerciaux.
- D. Le développement de vaccins répondant aux besoins de santé des pays développés.
- E. Le développement de vaccins contre les maladies parasitaires.

**QCM 15.** La fin du Golden Age :

- A. Date de la fin des années 1980.
- B. Est liée à des modifications importantes des politiques mondiales impactant les politiques de santé publique.
- C. Se caractérise par une convergence entre les besoins en santé publique et le développement vaccinal.
- D. Se caractérise par le rejet des techniques de manipulation de l'ADN pour la conception de vaccins.
- E. Se caractérise par un discrédit du secteur public dans la production de vaccins.

**QCM 16.** L'épidémie de peste de Marseille en 1720 a fait en Provence :

- A. 500 victimes
- B. 10 000 victimes
- C. 50 000 victimes
- D. Entre 90 000 et 120 000 victimes
- E. Plus de 1 millions de victimes

**QCM 17.** Parmi les propositions suivantes laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. Au XVII<sup>e</sup> siècle, on utilise l'écorce de quinquina pour ses propriétés antipaludiques.
- B. Au XVII<sup>e</sup> siècle, la préparation antipaludique à base de quinquina est aussi appelée poudre des jésuites.
- C. Lors "de la maladie de Calais", Mazarin autorise l'administration de mercure.
- D. Lors "de la maladie de Calais", Mazarin autorise l'administration de tartrate d'antimoine.
- E. Au XVII<sup>e</sup> siècle, on utilise les opiacées pour lutter contre la douleur.

**QCM 18.** Vers 1711 - 1712, la famille royale de France a été décimée par :

- A. Des accidents de chasse
- B. La variole et la rougeole
- C. La syphilis
- D. La grippe
- E. Les poisons



**QCM 19.** Parmi les propositions suivantes laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. Le serment d'Hippocrate fait partie du corpus hippocratique.
- B. Le serment d'Hippocrate a été entièrement rédigé par Hippocrate.
- C. Le serment d'Hippocrate peut avoir été en grande partie rédigé au V<sup>e</sup> siècle par l'Hippocrate historique avec adjonction d'affirmations plus tardives.
- D. Dans la médecine galénique, la crase est le juste équilibre des humeurs.
- E. Les engagements du serment des apothicaires de Montpellier (XII<sup>e</sup> - XIII<sup>e</sup> siècle) concernent surtout des points de déontologie économique et professionnelle.

**QCM 20.** Parmi les propositions suivantes laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. Le serment de Galien de 1608 réécrit des points essentiels du serment d'Hippocrate.
- B. Le serment de Galien de 1608 tend à subordonner les apothicaires au médecin.
- C. Le serment de Galien de 1608 n'accorde pas d'importance à l'appartenance à la religion chrétienne.
- D. L'interdiction de remettre à une femme un pessaire abortif impliquait de façon absolue l'interdit de l'avortement.
- E. L'interdiction de remettre à une femme un pessaire abortif pouvait supposer l'interdiction de remettre le pessaire à la femme sans l'accord de son mari.

**QCM 21.** Citer des types de médicaments que l'on pouvait conserver dans des chevrettes :

- A. Des huiles
- B. Des mellites
- C. Des poudres
- D. Des sirops
- E. Des pilules

**QCM 22.** Dioscoride écrivit un ouvrage :

- A. Au premier siècle après J.C.
- B. Traitant de pharmacie galénique.
- C. Traitant de pharmacognosie.
- D. Traitant de chimie.
- E. Qui fut commenté par Matthioli.

**QCM 23.** Le mot apothicaire :

- A. Vient du mot grec qui signifie magasin, réserve.
- B. Désigne un épicier.
- C. Fut utilisé au V<sup>e</sup> siècle pour désigner le moine en charge de la santé de ses frères.
- D. Cessa d'être utilisé en France en 1777.
- E. Cessa d'être utilisé en France à partir de 1803.

**QCM 24.** Les constitutions de Melfi :

- A. Avaient cours en Allemagne.
- B. Etaient rédigées en grec.
- C. Furent rédigées à la demande de Frédéric II Hohenstaufen.
- D. Constituent la première réglementation de la fabrication et du commerce des médicaments.
- E. Interdisaient le compérage.

**QCM 25.** L'examen d'accession à la maîtrise d'apothicaire :

- A. Etait variable suivant les villes concernées.
- B. Comportait une vérification de la connaissance du latin.
- C. Comportait une épreuve de grec.
- D. Comportait une épreuve appelée Acte des herbes.
- E. Ne comportait pas d'épreuve pratique.

**QCM 26.** La déclaration royale d'avril 1777 :

- A. Supprimait les maîtres apothicaires.
- B. Créait les maîtres en pharmacie.
- C. Organisait des cours et démonstrations publiques pour les élèves en pharmacie.
- D. Créait les facultés de pharmacie.
- E. Interdisait la pratique de la pharmacie aux épiciers.

**QCM 27.** La Loi du 21 germinal An-XI :

- A. Réorganisa l'enseignement de la pharmacie.
- B. Créa le titre de pharmacien.
- C. Créa des écoles spéciales de pharmacie à Paris, Montpellier et Strasbourg.
- D. Créa des facultés de pharmacie à Paris, Montpellier et Strasbourg.
- E. Supprima le titre de maîtres apothicaire.

**QCM 28.** L'internat en pharmacie à Lyon :

- A. S'est mis en place avant celui de Paris au XVIII<sup>e</sup> siècle.
- B. S'est mis en place en même temps qu'à Paris au début du XIX<sup>e</sup> siècle.
- C. S'est mis en place plus tard qu'à Paris à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle.
- D. S'est mis en place un siècle plus tard qu'à Paris au début du XX<sup>e</sup> siècle.
- E. Aucune des réponses n'est bonne.

**QCM 29.** Le remplacement des sœurs par des pharmaciens dans les pharmacies des hôpitaux de Lyon (Hospices Civils de Lyon) est effectif depuis :

- A. La fin du XVII<sup>e</sup> siècle.
- B. La fin du XVIII<sup>e</sup> siècle.
- C. La fin du XIX<sup>e</sup> siècle.
- D. Le début du XX<sup>e</sup> siècle.
- E. La fin du XX<sup>e</sup> siècle.

**QCM 30.** Historiquement, les conflits entre apothicaires lyonnais et l'Hôtel Dieu étaient liés :

- A. A l'absence d'apothicaire à l'Hôtel Dieu.
- B. A l'absence de médecin à l'Hôtel Dieu
- C. Au rôle particulier des sœurs dans l'apothicairerie de l'Hôtel Dieu.
- D. Au fait que l'apothicairerie de l'Hôtel Dieu vendait des médicaments pour les malades soignés chez eux.
- E. aucune bonne réponse

**QCM 31.** Parmi les propositions suivantes laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) :

- A. Dans l'affaire de parapluies bulgares, Georgi Markov a été empoisonné par la ricine.
- B. A la Renaissance, les poisons utilisés par la famille Borgia étaient des minéraux toxiques (mercure...).
- C. La fève de Calabar est aussi appelé Haricot de l'Ordealie, était utilisée comme poison d'épreuve en Afrique.
- D. En Europe, les poisons de flèches étaient fabriqués à partir de *Strychnos toxifera*.
- E. Toutes ces propositions sont fausses.

**QCM 32.** Parmi les propositions suivantes laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. La mort de Socrate serait liée au poison mortel qu'est l'arsenic.
- B. La thériaque a été rédigée (entre autre) par Andromaque, le médecin de Néron.
- C. Le mot pharmacie vient du terme "pharmakon" qui signifie plantes vénéneuses.
- D. Commode était un empereur romain assassiné par étranglement après avoir résisté à une tentative d'empoisonnement.
- E. Le mot potion vient du terme "potio" qui signifie breuvage médicamenteux ou toxique.

**QCM 33.** Parmi les propositions suivantes laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. L'ergot de seigle est un champignon.
- B. "C'est la dose qui fait le poison" est une citation de Voltaire.
- C. La célèbre empoisonneuse du XVII<sup>e</sup> S est la marquise de Pompadour.
- D. La morphine est une molécule extraite de la fève de Calabar.
- E. L'alcool surnommée "la fée verte" est l'absinthe.

F. Le poison utilisé par Marie Besnard est la ciguë.

**QCM 34.** Parmi les propositions suivantes laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. Le pharmacien Léon GUIGNARD s'est illustré en zoologie.
- B. La quinine a été extraite par le pharmacien Marcelin Berthelot.
- C. Le Jardin du Roi a été fondé sous Henri IV.
- D. Le fluor a été découvert par un pharmacien.
- E. Le pharmacien Pierre Douzou a travaillé sur la biochimie à basses températures.

# ISPB-Faculté de Pharmacie de Lyon

## FASCICULE DE QCM

EPREUVE UELC Histoire de la Pharmacie et des Sciences Biomédicales

**DFGSP2/3**

Année 2018/2019

*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 : 45mm (1 fascicule)

Ce fascicule comprend :

➤ 34 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 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 9*

**UELC Histoire de la Pharmacie et des Sciences Biomédicales**

***Responsables : Anne 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.** La déclaration royale d'avril 1777 :

- A. Supprimait les maîtres apothicaires.
- B. Créait les maîtres en pharmacie.
- C. Organisait des cours et démonstrations publiques pour les élèves en pharmacie.
- D. Créait les facultés de pharmacie.
- E. Interdisait la pratique de la pharmacie aux épiciers.

**QCM 3.** La Loi du 21 germinal An-XI :

- A. Réorganisa l'enseignement de la pharmacie.
- B. Créa le titre de pharmacien.
- C. Créa des écoles spéciales de pharmacie à Paris, Montpellier et Strasbourg.
- D. Créa des facultés de pharmacie à Paris, Montpellier et Strasbourg.
- E. Supprima le titre de maîtres apothicaire.

**QCM 4.** L'internat en pharmacie à Lyon :

- A. S'est mis en place avant celui de Paris au XVIII<sup>e</sup> siècle.
- B. S'est mis en place en même temps qu'à Paris au début du XIX<sup>e</sup> siècle.
- C. S'est mis en place plus tard qu'à Paris à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle.
- D. S'est mis en place un siècle plus tard qu'à Paris au début du XX<sup>e</sup> siècle.
- E. Aucune des réponses n'est bonne.

**QCM 5.** Le remplacement des sœurs par des pharmaciens dans les pharmacies des hôpitaux de Lyon (Hospices Civils de Lyon) est effectif depuis :

- A. La fin du XVII<sup>e</sup> siècle.
- B. La fin du XVIII<sup>e</sup> siècle.
- C. La fin du XIX<sup>e</sup> siècle.
- D. Le début du XX<sup>e</sup> siècle.
- E. La fin du XX<sup>e</sup> siècle.

**QCM 6.** Historiquement, les conflits entre apothicaires lyonnais et l'Hôtel Dieu étaient liés :

- A. A l'absence d'apothicaire à l'Hôtel Dieu.
- B. A l'absence de médecin à l'Hôtel Dieu
- C. Au rôle particulier des sœurs dans l'apothicairerie de l'Hôtel Dieu.
- D. Au fait que l'apothicairerie de l'Hôtel Dieu vendait des médicaments pour les malades soignés chez eux.
- E. aucune bonne réponse

**QCM 7.** Parmi les propositions suivantes laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) :

- A. Dans l'affaire de parapluies bulgares, Georgi Markov a été empoisonné par la ricine.
- B. A la Renaissance, les poisons utilisés par la famille Borgia étaient des minéraux toxiques (mercure...).
- C. La fève de Calabar est aussi appelé Haricot de l'Ordalie, était utilisée comme poison d'épreuve en Afrique.
- D. En Europe, les poisons de flèches étaient fabriqués à partir de *Strychnos toxifera*.
- E. Toutes ces propositions sont fausses.

**QCM 8.** Parmi les propositions suivantes laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. La mort de Socrate serait liée au poison mortel qu'est l'arsenic.
- B. La thériaque a été rédigée (entre autre) par Andromaque, le médecin de Néron.
- C. Le mot pharmacie vient du terme "pharmakon" qui signifie plantes vénéneuses.
- D. Commode était un empereur romain assassiné par étranglement après avoir résisté à une tentative d'empoisonnement.
- E. Le mot potion vient du terme "potio" qui signifie breuvage médicamenteux ou toxique.

**QCM 9.** Parmi les propositions suivantes laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. L'ergot de seigle est un champignon.
- B. "C'est la dose qui fait le poison" est une citation de Voltaire.
- C. La célèbre empoisonneuse du XVIIe S est la marquise de Pompadour.
- D. La morphine est une molécule extraite de la fève de Calabar.
- E. L'alcool surnommée "la fée verte" est l'absinthe.
- F. Le poison utilisé par Marie Besnard est la ciguë.

**QCM 10.** Parmi les propositions suivantes laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. Le pharmacien Léon GUIGNARD s'est illustré en zoologie.
- B. La quinine a été extraite par le pharmacien Marcelin Berthelot.
- C. Le Jardin du Roi a été fondé sous Henri IV.
- D. Le fluor a été découvert par un pharmacien.
- E. Le pharmacien Pierre Douzou a travaillé sur la biochimie à basses températures

**QCM 11.** Quelle est la date de fondation de Lugdunum ?

- A. 242 av JC
- B. 110 av JC
- C. 43 av JC
- D. 12 ap JC
- E. 53 ap JC

**QCM 12.** Parmi les propositions suivantes laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. Le premier antibiotique utilisé afin de faire gagner du poids aux animaux de ferme a été la streptomycine.
- B. Le premier antibiotique utilisé afin de faire gagner du poids aux animaux de ferme a été la rifampicine.
- C. Le créateur de la première école vétérinaire de Lyon a été Rabelais.
- D. Le principal traitement utilisé contre la « grosse vérolle » ou syphilis lorsqu'elle a éclaté en Europe au début du XVI<sup>e</sup> siècle a été le mercure.
- E. La « bullette » était un certificat qui prouvait que l'on ne provenait pas d'un pays frappé par la peste.

**QCM 13.** Quels sont les trois scientifiques décorés du Prix Nobel de médecine en 1945 pour la découverte et l'utilisation thérapeutique de la pénicilline ?

- A. Alexander Fleming
- B. Howard Florey
- C. Louis Pasteur
- D. Ernst Chain
- E. Gerhard Domagk

**QCM 14.** Combien de personnes décèdent chaque année en Europe de surinfections par des bactéries résistantes ?

- A. 1200
- B. 25 000
- C. 150 000
- D. 500 000
- E. 1 000 000



**QCM 15.** Quel est le premier antibiotique décrit et proposé en 1943 pour lutter contre la tuberculose ?

- A. La streptomycine
- B. Le chloramphénicol
- C. L'amoxicilline
- D. La vancomycine
- E. L'éthambutol

**QCM 16.** Dans quel pays a été rapporté le premier cas de tuberculose ultrarésistante causée par *Mycobacterium tuberculosis* ?

- A. Russie
- B. Chine
- C. Thaïlande
- D. Afrique du sud
- E. Portugal

**QCM 17.** Parmi les propositions suivantes laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. Le papyrus Ebers date du XIX<sup>e</sup> siècle.
- B. Le papyrus Ebers date d'environ 1550 ans avant J.C.
- C. Le papyrus Ebers tient son nom du lieu où il a été découvert.
- D. Le papyrus Ebers tient son nom de l'archéologue allemand Georg Ebers qui l'a découvert.
- E. Le papyrus Ebers décrit l'utilisation de nombreux composés d'origine végétale et chimique.

**QCM 18.** Parmi les propositions suivantes laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. Le terme « chimie » pourrait avoir pour étymologie un terme d'origine égyptienne signifiant « terre ».
- B. Le terme « chimie » pourrait avoir pour étymologie un terme d'origine sumérienne signifiant « mélange ».
- C. Le terme « chimie » pourrait avoir pour étymologie un terme d'origine grecque signifiant « mélange de suc ».
- D. Les termes « chimie » et « alchimie » auraient la même origine.
- E. Le terme « chimie » est dérivé du terme inca « chuymyê ».

**QCM 19.** Parmi les propositions suivantes laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. Antoine Laurent de Lavoisier est un célèbre alchimiste ayant vécu au Moyen-Âge.
- B. Antoine Laurent de Lavoisier a été un promoteur acharné de l'homéopathie.
- C. Antoine Laurent de Lavoisier a établi la loi de conservation de la masse en chimie.
- D. Antoine Laurent de Lavoisier a découvert les propriétés de l'eau de Javel.
- E. Antoine Laurent de Lavoisier est à l'origine d'une nouvelle nomenclature chimique à la fin du XVIII<sup>e</sup> siècle.

**QCM 20.** Parmi les propositions suivantes laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. Paracelse est un médecin alchimiste suisse ayant vécu au XV<sup>e</sup>-XVI<sup>e</sup> siècle.
- B. Paracelse est le surnom donné à un médecin appelé Geordanus Longatus von Suissi.
- C. Paracelse a été le promoteur de l'ostéopathie et de l'homéopathie.
- D. Paracelse est connu pour avoir rédigé un serment, le « serment de Paracelse ».
- E. Paracelse est connu pour avoir prôné la théorie des signatures.

**QCM 21.** Les premiers vaccins (1800-1930s) :

- A. Ont été produits avec pour principale motivation de lutter contre des problèmes de santé publique majeurs.
- B. Ont représenté un avantage à une époque où les échanges commerciaux s'intensifiaient.
- C. Ont permis de maintenir les processus de quarantaine.
- D. Leur diffusion était complexe, avec des intérêts et des considérations diverses.
- E. Furent essentiellement produits par l'Institut Mérieux et l'Institut des Maladies Infectieuses de Robert Koch.

**QCM 22.** Le Golden Age du développement et de la production vaccinale se caractérise par :

- A. La découverte majeure de John Enders en 1948 concernant la croissance de virus en culture tissulaire.
- B. Des collaborations compliquées entre le secteur privé et le secteur public.
- C. Une recherche s'effectuant toujours dans des laboratoires universitaires.
- D. Un engagement commun, en Europe, pour la santé publique entre les secteurs privé et public.
- E. Des producteurs étant des entreprises pharmaceutiques.

**QCM 23.** Le Golden Age du développement et de la production vaccinale se caractérise également par :

- A. Un savoir qui s'échange difficilement et se négocie.
- B. Un rôle important des brevets et de la propriété intellectuelle.
- C. Des souches de virus développées pour des intérêts commerciaux.
- D. Le développement de vaccins répondant aux besoins de santé des pays développés.
- E. Le développement de vaccins contre les maladies parasitaires.

**QCM 24.** La fin du Golden Age :

- A. Date de la fin des années 1980.
- B. Est liée à des modifications importantes des politiques mondiales impactant les politiques de santé publique.
- C. Se caractérise par une convergence entre les besoins en santé publique et le développement vaccinal.
- D. Se caractérise par le rejet des techniques de manipulation de l'ADN pour la conception de vaccins.
- E. Se caractérise par un discrédit du secteur public dans la production de vaccins.

**QCM 25.** L'épidémie de peste de Marseille en 1720 a fait en Provence :

- A. 500 victimes
- B. 10 000 victimes
- C. 50 000 victimes
- D. Entre 90 000 et 120 000 victimes
- E. Plus de 1 millions de victimes

**QCM 26.** Parmi les propositions suivantes laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. Au XVII<sup>e</sup> siècle, on utilise l'écorce de quinquina pour ses propriétés antipaludiques.
- B. Au XVII<sup>e</sup> siècle, la préparation antipaludique à base de quinquina est aussi appelée poudre des jésuites.
- C. Lors "de la maladie de Calais", Mazarin autorise l'administration de mercure.
- D. Lors "de la maladie de Calais", Mazarin autorise l'administration de tartrate d'antimoine.
- E. Au XVII<sup>e</sup> siècle, on utilise les opiacées pour lutter contre la douleur.

**QCM 27.** Vers 1711 - 1712, la famille royale de France a été décimée par :

- A. Des accidents de chasse
- B. La variole et la rougeole
- C. La syphilis
- D. La grippe
- E. Les poisons

**QCM 28.** Parmi les propositions suivantes laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. Le serment d'Hippocrate fait partie du corpus hippocratique.
- B. Le serment d'Hippocrate a été entièrement rédigé par Hippocrate.
- C. Le serment d'Hippocrate peut avoir été en grande partie rédigé au V<sup>e</sup> siècle par l'Hippocrate historique avec adjonction d'affirmations plus tardives.
- D. Dans la médecine galénique, la crase est le juste équilibre des humeurs.
- E. Les engagements du serment des apothicaires de Montpellier (XII<sup>e</sup> - XIII<sup>e</sup> siècle) concernent surtout des points de déontologie économique et professionnelle.

**QCM 29.** Parmi les propositions suivantes laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. Le serment de Galien de 1608 réécrit des points essentiels du serment d'Hippocrate.
- B. Le serment de Galien de 1608 tend à subordonner les apothicaires au médecin.
- C. Le serment de Galien de 1608 n'accorde pas d'importance à l'appartenance à la religion chrétienne.
- D. L'interdiction de remettre à une femme un pessaire abortif impliquait de façon absolue l'interdit de l'avortement.
- E. L'interdiction de remettre à une femme un pessaire abortif pouvait supposer l'interdiction de remettre le pessaire à la femme sans l'accord de son mari.

**QCM 30.** Citer des types de médicaments que l'on pouvait conserver dans des chevrettes :

- A. Des huiles
- B. Des mellites
- C. Des poudres
- D. Des sirops
- E. Des pilules

**QCM 31.** Dioscoride écrivit un ouvrage :

- A. Au premier siècle après J.C.
- B. Traitant de pharmacie galénique.
- C. Traitant de pharmacognosie.
- D. Traitant de chimie.
- E. Qui fut commenté par Matthiolo.

**QCM 32.** Le mot apothicaire :

- A. Vient du mot grec qui signifie magasin, réserve.
- B. Désigne un épicier.
- C. Fut utilisé au V<sup>e</sup> siècle pour désigner le moine en charge de la santé de ses frères.
- D. Cessa d'être utilisé en France en 1777.
- E. Cessa d'être utilisé en France à partir de 1803.

**QCM 33.** Les constitutions de Melfi :

- A. Avaient cours en Allemagne.
- B. Etaient rédigées en grec.
- C. Furent rédigées à la demande de Frédéric II Hohenstaufen.
- D. Constituent la première réglementation de la fabrication et du commerce des médicaments.
- E. Interdisaient le compérage.

**QCM 34.** L'examen d'accession à la maîtrise d'apothicaire :

- A. Etais variable suivant les villes concernées.
- B. Comportait une vérification de la connaissance du latin.
- C. Comportait une épreuve de grec.
- D. Comportait une épreuve appelée Acte des herbes.
- E. Ne comportait pas d'épreuve pratique.

NOM et Prénoms : .....

Epreuve de : UELC *Actualités de l'officine - niveau 1*

N° de PLACE :

**UELC Actualités de l'officine**  
**Niveau 1**

**Module « Champignons toxiques »**

**4<sup>ème</sup> année - OFFICINE**  
**Année 2018/ 2019**

*Semestre automne*  
**1<sup>ère</sup> Session**

DUREE DE L'EPREUVE : 60 mn (trois fascicules)

Ce fascicule comprend 4 QCM et 2 cas pratiques

**Répondre directement sur le fascicule**

Calculatrice : non autorisée  
Aucun document autorisé

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

**UELC- Actualités de l'officine – Niveau 1**  
**Enseignants Responsables : O. Catala - V. Siranyan**

**Note**

1 point par QCM : Entourez la(les) bonne(s) réponse(s)

**1. Le syndrome phalloïdien :**

- A. présente une durée d'incubation qui peut être comprise entre 6 et 48 heures
- B. présente un mécanisme de toxicité dû aux amanitines et à la monométhylhydrazine
- C. est causé uniquement par les espèces du genre *Amanita*
- D. peut-être causé par toutes les espèces du genre *Amanita*
- E. nécessite une importante consommation de champignon toxique pour apparaître

**2. La phase cholériforme du syndrome phalloïdien :**

- A. est courte (24 heures) et bénigne
- B. se manifeste par des diarrhées peu importantes et sans vomissements
- C. conduit à une déshydratation aiguë
- D. est accompagnée de fièvre
- E. est mortelle si elle n'est pas traitée

**3. Le syndrome cortinarien :**

- A. peut présenter une période d'incubation de plusieurs semaines
- B. est dû à des toxines thermolabiles
- C. comporte des troubles gastro-intestinaux constants et majeurs
- D. se manifeste notamment par une soif intense et une polyurie
- E. est caractérisé par une atteinte rénale constante et majeure

**4. La toxicité spécifique d'un champignon provient :**

- A. des toxines qu'il peut produire
- B. des polluants présent dans son environnement de pousse
- C. de méthodes de conservations non adaptées
- D. de la quantité d'eau qu'il aura reçue lors de sa pousse
- E. du temps mis pour le consommer après le ramassage

QROC : 1 point par question

**CAS n° 1 de MYCETISME**

Jeudi dernier, M. X, pharmacien, apprend que le petit frère d'un copain de son fils a été hospitalisé. Un peu plus tard, en discutant avec les parents, ceux-ci lui apprennent que, au cours d'une promenade dans les bois dimanche dernier, il avait échappé à leur surveillance et ramassé un champignon qu'il avait porté à sa bouche.

S'en étant aperçu très vite, ils ont pu empêcher le jeune enfant de le manger en entier. Les morceaux du champignon restants indiquaient que le champignon était tout blanc, avec une sorte de « bague » autour du pied et une sorte de « sac » à la base du pied. Les parents n'ont pas relevés d'autres détails. Le père avait alors indiqué qu'il ne fallait pas s'inquiéter car il avait l'habitude de manger, quand il était jeune, ces mêmes champignons qu'il trouvait dans le pré de sa grand-mère sans jamais être malade.

Malheureusement, l'enfant a été malade le mardi, refusant de manger et souffrant de diarrhées. Inquiets de l'état de l'enfant, les parents sont allés voir leur pharmacien pour savoir comment réagir.

Question 1 : (1 point)

Indiquez le nom du champignon responsable de cette intoxication :

Question 2 : (1 point)

Indiquer la conduite à tenir par le pharmacien pour cet enfant

Question 3 : (1 point)

Quel syndrome est responsable des symptômes et le cas échéant dans quelle phase du syndrome est le patient

### **CAS n° 2 de MYCETISME**

M. X a été hospitalisé le 12 novembre 2014 à l'hôpital de Lyon pour un syndrome de déshydratation intense.

Sa famille a indiqué « qu'il se sentait fatigué, avec des douleurs dans les reins et dans les articulations, des frissons mais pas de température ... ».

Selon ses proches, « ce n'était pas à cause des champignons qu'il a consommé il y a au moins trois semaines. Même s'il avait eu quelques douleurs d'estomac et vomissements le lendemain après les avoir mangés et qu'il avait même eu des vomissements, cela n'avait duré que quelques jours. Depuis, il allait mieux. C'est autre chose maintenant ... ».

Question 1 : (1 point)

Le champignon est-il responsable de ces symptômes et pourquoi ?

Question 2 : (1 point)

Quel serait le nom d'un champignon potentiellement responsable et le syndrome associé

Question 3 : (1 point)

Pourquoi le patient s'est senti mieux suite aux vomissements et fait une rechute 3 semaines plus tard ?



NOM et Prénoms : .....

Epreuve de : UELC *Actualités de l'officine - niveau 1*

N° de PLACE :

**UELC Actualités de l'officine**  
**Niveau 1**

**Module « Champignons toxiques »**

**4<sup>ème</sup> année - OFFICINE**  
**Année 2018/ 2019**

*Semestre automne*  
**1<sup>ère</sup> Session**

DUREE DE L'EPREUVE : 60 mn (trois fascicules)

Ce fascicule comprend 4 QCM et 2 cas pratiques

**Répondre directement sur le fascicule**

Calculatrice : non autorisée  
Aucun document autorisé

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

**UELC- Actualités de l'officine – Niveau 1**  
**Enseignants Responsables : O. Catala - V. Siranyan**

**Note**

1 point par QCM : Entourez la(les) bonne(s) réponse(s)

**1. Le syndrome phalloïdien :**

- A. présente une durée d'incubation qui peut être comprise entre 6 et 48 heures
- B. présente un mécanisme de toxicité dû aux amanitines et à la monométhyldiazine
- C. est causé uniquement par les espèces du genre *Amanita*
- D. peut-être causé par toutes les espèces du genre *Amanita*
- E. nécessite une importante consommation de champignon toxique pour apparaître

**2. La phase cholériforme du syndrome phalloïdien :**

- A. est courte (24 heures) et bénigne
- B. se manifeste par des diarrhées peu importantes et sans vomissements
- C. conduit à une déshydratation aiguë
- D. est accompagnée de fièvre
- E. est mortelle si elle n'est pas traitée

**3. Le syndrome cortinarien :**

- A. peut présenter une période d'incubation de plusieurs semaines
- B. est dû à des toxines thermolabiles
- C. comporte des troubles gastro-intestinaux constants et majeurs
- D. se manifeste notamment par une soif intense et une polyurie
- E. est caractérisé par une atteinte rénale constante et majeure

**4. La toxicité spécifique d'un champignon provient :**

- A. des toxines qu'il peut produire
- B. des polluants présent dans son environnement de pousse
- C. de méthodes de conservations non adaptées
- D. de la quantité d'eau qu'il aura reçue lors de sa pousse
- E. du temps mis pour le consommer après le ramassage

QROC : 1 point par question

**CAS n° 1 de MYCETISME**

Jeudi dernier, M. X, pharmacien, apprend que le petit frère d'un copain de son fils a été hospitalisé. Un peu plus tard, en discutant avec les parents, ceux-ci lui apprennent que, au cours d'une promenade dans les bois dimanche dernier, il avait échappé à leur surveillance et ramassé un champignon qu'il avait porté à sa bouche.

S'en étant aperçu très vite, ils ont pu empêcher le jeune enfant de le manger en entier. Les morceaux du champignon restants indiquaient que le champignon était tout blanc, avec une sorte de « bague » autour du pied et une sorte de « sac » à la base du pied. Les parents n'ont pas relevés d'autres détails. Le père avait alors indiqué qu'il ne fallait pas s'inquiéter car il avait l'habitude de manger, quand il était jeune, ces mêmes champignons qu'il trouvait dans le pré de sa grand-mère sans jamais être malade.

Malheureusement, l'enfant a été malade le mardi, refusant de manger et souffrant de diarrhées. Inquiets de l'état de l'enfant, les parents sont allés voir leur pharmacien pour savoir comment réagir.

Question 1 : (1 point)

Indiquez le nom du champignon responsable de cette intoxication :

Question 2 : (1 point)

Indiquer la conduite à tenir par le pharmacien pour cet enfant

Question 3 : (1 point)

Quel syndrome est responsable des symptômes et le cas échéant dans quelle phase du syndrome est le patient

### **CAS n° 2 de MYCETISME**

M. X a été hospitalisé le 12 novembre 2014 à l'hôpital de Lyon pour un syndrome de déshydratation intense.

Sa famille a indiqué « qu'il se sentait fatigué, avec des douleurs dans les reins et dans les articulations, des frissons mais pas de température ... ».

Selon ses proches, « ce n'était pas à cause des champignons qu'il a consommé il y a au moins trois semaines. Même s'il avait eu quelques douleurs d'estomac et vomissements le lendemain après les avoir mangés et qu'il avait même eu des vomissements, cela n'avait duré que quelques jours. Depuis, il allait mieux. C'est autre chose maintenant ... ».

Question 1 : (1 point)

Le champignon est-il responsable de ces symptômes et pourquoi ?

Question 2 : (1 point)

Quel serait le nom d'un champignon potentiellement responsable et le syndrome associé

Question 3 : (1 point)

Pourquoi le patient s'est senti mieux suite aux vomissements et fait une rechute 3 semaines plus tard ?

NOM et Prénoms : .....  
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : UELC *Actualités de l'officine - niveau 1*

N° de PLACE :

---

**UELC Actualités de l'officine**  
**Niveau 1**

**Module « Plantes toxiques »**

**4<sup>ème</sup> année - OFFICINE**  
**Année 2018/ 2019**

*Semestre automne*  
**1<sup>ère</sup> Session**

---

DUREE DE L'EPREUVE : 60 mn (trois fascicules)

Ce fascicule comprend 6 questions

Réservé au  
Secrétariat

**Répondre directement sur le fascicule**

Calculatrice : non autorisée  
Aucun document autorisé

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

**UELC- Actualités de l'officine - Niveau 1**  
**Enseignants Responsables : O. Catala - V. Siranyan**

Note

**Question n°1 :**

**Confusion plantes toxiques / plantes comestibles.**

La gentiane jaune, *Gentiana lutea* (Gentianacées), est une plante de montagne recherchée pour la fabrication de liqueur ou de préparation de phytothérapie pour stimuler l'appétit. La cueillette de cette plante doit être réalisée avec précaution puisqu'elle peut être confondue avec une autre espèce végétale toxique. Indiquez quelle partie de la gentiane peut être utilisée. Indiquez ensuite quelle est la plante qui peut être confondue avec cette gentiane (donnez ses noms latin et vernaculaire ainsi que la famille botanique) et donnez la (les) substance(s) responsable(s) de la toxicité de cette plante.

Décrivez quelles sont les similarités entre ces plantes et quels critères permettent de distinguer ces deux espèces.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Question n°2 :**

Chez l'adulte, l'**ingestion** est un des **modes** d'intoxication par les plantes toxiques.  
Citez de façon générale quelles sont les **différentes circonstances** d'intoxications par ingestion.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Question n°3 :**

Parmi les propositions suivantes, répondre par **VRAI** ou **FAUX**.

- 1- Parmi les substances toxiques végétales, les hétérosides cyanogènes sont retrouvés couramment chez les plantes de la famille des Rosacées.
- 2- Les colliers de perles fabriqués avec des graines de ricin ou de jéquirity peuvent provoquer des intoxications graves par contact avec la peau.
- 3- D'après les centres antipoison, les familles végétales les plus souvent responsables d'intoxications sont les Lamiacées, les Astéracées et les Alliées.
- 4- Parmi les substances toxiques végétales, les furanocoumarines sont des substances photosensibilisantes.

**Question n°4 :**

Classez les plantes toxiques suivantes dans le tableau ci-dessous suivant le port de la plante et les caractéristiques de leur fruit. Pour cela, placez leur lettre dans la case correspondante du tableau.

- A- Le 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				

**Question n°5 :**

La diagnose des fruits est importante dans l'identification d'une plante toxique. Parmi les propositions suivantes, répondre par **VRAI ou FAUX**.

1- La baie est un fruit charnu contenant un noyau.

---

2- La gousse et la capsule sont des fruits secs indéhiscents.

---

3- L'akène est un fruit sec indéhiscents.

---

4- La drupe est un fruit charnu contenant un noyau.

---

**Question n°6 :**

Une patiente arrive à l'officine avec son enfant qui a mangé deux fruits d'une plante sauvage lors d'une promenade à la campagne. Vous devez identifier la plante incriminée et contacter rapidement un centre antipoison. L'enfant présente des troubles du comportement (agitation, hallucination), une rougeur du visage, la bouche sèche et les pupilles dilatées. La personne vous a apporté un échantillon de la plante que son enfant a goûté : il s'agit d'une plante herbacée d'un mètre de haut, avec des feuilles ovales simples, des fleurs isolées à corolle soudée tubuleuse violacée, et qui porte des fruits isolés qui sont des baies sphériques noires brillantes avec le calice à cinq sépales persistants.

Parmi les propositions suivantes, indiquez par **VRAI ou FAUX** quelle est la plante correspondant à la plante incriminée :

1- Il s'agit de la digitale, *Digitalis purpurea* (Plantaginacées).

---

2- Il s'agit de la belladone, *Atropa belladonna* (Solanacées).

---

3- Il s'agit du phytolaque, *Phytolacca americana* (Phytolaccacées).

---

4- Il s'agit du laurier cerise, *Prunus laurocerasus* (Rosacées).

---



**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC Activités physiques et sportives 1**

**PLACE :**

Réservé au  
Secrétariat

**EPREUVE DE UELC Activités physiques et sportives 1**

**DFGSP2 DFGSP3 DFASP1**  
**Année 2018/ 2019**

*Semestre automne*  
Session initiale

---

**FASCICULE n° 1 (de 1 à 3)**

---

DUREE DE L'EPREUVE : 1H30

Ce fascicule comprend 2 exercices notés sur  
3 points.

**Note**

Calculatrice : autorisée

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

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

**UELC Activités physiques et sportives**  
**Julie-Anne CHEMELLE**

**EXERCICE 1 (1,5 points)**

Répondez aux questions ci-dessous.

**A) A propos de Jeux Olympiques**

1/ Les JO se sont dotés de 5 symboles qui existent toujours et qui sont administrés par le CIO. Quels sont-ils ?

- .....
- .....
- .....
- .....
- .....

2/ Dans quelle ville siègera le CIO à partir de 1915 ?

.....

**B) A propos du dopage et de la législation**

1/ Au début du XX<sup>e</sup> siècle, les compétitions sportives se développeront et se médiatiseront. Le sport deviendra alors une affaire de prestige. En parallèle, l'industrie pharmaceutique se développera également et permettra la synthèse de nouvelles molécules. Certaines seront alors utilisées par les sportifs, les détournant de leur usage thérapeutique dans le but d'améliorer leurs performances.

Citez 2 molécules de synthèse utilisées dès le début du XX<sup>e</sup> siècle par les sportifs dans ce but.

.....  
.....

2/ En conséquence, et suite à des accidents mortels, une première législation antidopage sera mise en place en 1963. Par quel pays ?

.....

3/ Mais c'est seulement en 1999 que se tiendra à Lausanne la première conférence mondiale sur le dopage sportif. Elle sera immédiatement suivie par la création de l'**Agence Mondiale Antidopage (AMA)**. Une des activités principales de cet organisme est la supervision de la conformité au Code Mondial Antidopage.

Quelle est la fonction de ce code ?

.....  
.....  
.....

4/ Quels sont les **cinq standards internationaux** avec lesquels fonctionne ce code (les nommer uniquement) :

- .....
- .....
- .....
- .....
- .....

5/ Sur quel document est-il possible de trouver une molécule interdite dans un sport de compétition ?

.....

6/ L'autorisation d'usage à des fins thérapeutiques (ATU) est codifiée par l'AMA. Quelle est la fonction d'une ATU ?

.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....

**EXERCICE 2 (1,5 points)**

**1/ A propos de molécules utilisées dans le dopage, complétez le tableau ci-dessous**

<b>MOLECULE</b>	<b>MECANISME D'ACTION MOLECULAIRE</b>	<b>EFFET PHARMACOLOGIQUE</b>	<b>EFFET RECHERCHE DANS LE DOPAGE</b>
<b>Buprénorphine</b>			
<b>Salbutamol</b>			
<b>Erythropoïétine</b>			

**2/ Parmi ces 3 molécules :**

Laquelle induit une dépendance ?

.....

Laquelle peut faire l'objet d'une ATU ?

.....

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC Activités physiques et sportives 1**

**PLACE :**

Réservé au  
Secrétariat

**EPREUVE DE UELC Activités physiques et sportives 1**

**DFGSP2 DFGSP3 DFASP1**  
**Année 2018/ 2019**

*Semestre automne*  
*Session initiale*

---

**FASCICULE n° 2 (de 1 à 3)**

---

DUREE DE L'EPREUVE : 1H30

Ce fascicule comprend 2 exercices, notés sur  
4 points.

**Note**

Calculatrice : autorisée

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

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

**UELC Activités physiques et sportives**  
**Julie-Anne CHEMELLE**

**EXERCICE 1 (2 points)**

**Quelle est la prise en charge immédiate (sur le terrain) d'une lésion musculaire? Précisez les indications et contre-indications des traitements antalgiques et anti inflammatoires dans ce contexte.**

**EXERCICE 2 (2 points)**

**Expliquez ce qu'est un complément alimentaire pour sportif adultéré (ou contaminé)? Quels sont les risques de ces compléments alimentaires? Quels conseils donner aux sportifs pour limiter l'achat de tels compléments alimentaires ?**

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC Activités physiques et sportives 1**

**PLACE :**

Réservé au  
Secrétariat

**EPREUVE DE** *UELC Activités physiques et sportives 1*

**DFGSP2 DFGSP3 DFASP1**  
**Année 2018/ 2019**

*Semestre automne*  
*Session initiale*

---

**FASCICULE n° 3 (de 1 à 3)**

---

DUREE DE L'EPREUVE : 1H30

Ce fascicule comprend 2 exercices notés sur  
3 points.

**Note**

Calculatrice : autorisée

*J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 4 pages numérotées de 1 à 5*

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

**UELC Activités physiques et sportives**  
**Julie-Anne CHEMELLE**



### **EXERCICE 1**

**Comment se définit l'activité physique en endurance ? Citer un exemple**

### **EXERCICE 2**

**Quels substrats sont utilisés pour répondre aux besoins métaboliques du sportif en endurance ? Etayer vos réponses en vous basant sur les voies métaboliques activées et inhibées au cours d'une activité physique d'endurance.**

**EXERCICE 3 (1 point)**

**Quels sont les apports nutritionnels avant, pendant et après une activité physique en endurance ? Justifiez et étayez vos réponses en vous basant sur le type de substrats utilisés lors de ce type d'activité physique.**

## Article C. Marminon, examen 2018

### Questions

1. Pourquoi est-il nécessaire de développer de nouveaux antipaludéens ?
2. Comment le motif imidazopyridazine a-t-il été mis en évidence ? Comment les auteurs justifient-ils que ce motif semble prometteur ?
3. Quelles sont les 2 séries développées par les auteurs ?
4. L'accès à ces composés est-il aisé ?
5. Comment est évaluée l'activité antipaludéenne *in vitro* (lignées, composés de références) ? Donner rapidement les conclusions de cette évaluation.
6. Quelle série présente la meilleure stabilité métabolique ? Quels produits ressortent ? Qu'en est-il de leur solubilité (de cette série) ?
7. Sur quelles souris ont été réalisées les études *in vivo* ? Quels en sont les résultats marquants ?
8. Pourquoi les auteurs ont-ils également évalué ce composé sur le modèle *in vivo* SCID ?

**Mots clés (3) :**

**Titre :**

**Résumé (250 mots) :**

Malaria remains a major concern for public health, especially in tropical and subtropical areas and affects 207 million people worldwide.<sup>1</sup> The disease is transmitted by female mosquitoes and is caused by five different species of the protozoan *Plasmodium* parasite, namely, *falciparum*, *vivax*, *malariae*, *ovale*, and *knowlesi* that infect and destroy red blood cells leading to high fever, anemia, cerebral malaria, and possibly death.<sup>1</sup> Of these, *falciparum* is the most prevalent species in sub Saharan Africa and the most lethal, being responsible for over 627 000 deaths a year,<sup>1</sup> especially among young children and pregnant women.

Malaria may be cured if diagnosed in time and treated with proper medicines. However, the rapid development of drug resistance has compromised the use of previously effective drugs such as chloroquine, sulfadoxine/pyrimethamine, and

signs of artemisinin resistance have started to emerge in southeast Asia.<sup>2,3</sup> To overcome this, various types of drug combinations with independent modes of action have been gradually introduced; however, these present only a temporary solution.<sup>4</sup> The development of new antimalarial agents is thus urgently needed to counter the ever-increasing spread of drug-resistant malaria. In this regard, phenotypic whole cell high throughput screening (HTS) has been a powerful tool for identifying novel antimalarial chemotypes.<sup>5</sup>

Using an image-based assay,<sup>6</sup> HTS of a BioFocus DPI SoftFocus kinase library<sup>7</sup> identified a number of chemotypes

with antimalarial activity,<sup>8</sup> inclusive of the diaryl-imidazopyridazine (SFK52) series (Figure 1).

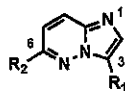


Figure 1. General structure of SFK52 series.

Malaria-related studies based on the imidazopyridazine scaffold have been recently reported.<sup>9</sup> Furthermore, several groups have been working on imidazopyridazines, focusing on other biological activities such as kinase inhibition<sup>10</sup> or anxiety treatment.<sup>11</sup> The related imidazolopiperazines with promising blood- and liver-stage activity have been identified and optimized from the whole-cell screen undertaken by Novartis.<sup>12</sup>

From 488 diaryl-imidazopyridazines in the SFK52 library tested in the HTS, 153 compounds displayed >80% inhibition at the screening concentration of 1.82  $\mu$ M. Among these were compounds 1, 2, and 3 (Figure 2). In order to validate them as hits, these three compounds were first resynthesized and retested against *P. falciparum* sensitive and resistant strains (NF54 and K1 respectively) to confirm activity (IC<sub>50</sub> values between 15 and 25 nM in both strains). When profiled for their in vitro ADME properties, these compounds were found to have poor metabolic stability in human liver microsomes with a predicted human hepatic extraction ratio ( $E_H$ ) > 0.8. Therefore, they were not expected to perform well in vivo. In order to identify compounds with both good in vitro potency and favorable ADME properties, 1 and 2 were used as a starting point for initial SAR studies. A series of compounds based on scaffold A (Figure 3) was initially designed, where the aryl group at the 3-position was fixed as a pyridyl, and variations at the 6-position were introduced.

Based on encouraging initial in vitro ADME data with the 4-methylsulfonylphenyl substituent, we then set the 3 position as 4-methylsulfonylphenyl instead of 4-pyridyl as reflected in scaffold B (Figure 3), leading to the identification of highly potent (IC<sub>50</sub> < 10 nM, K1 and NF54) and metabolically stable compounds ( $E_H$  < 0.28) 33 and 35 (Figure 4).

Herein we describe the synthesis of the various libraries and the results of our SAR exploration, as well as detailed profiling of the lead compound 35.

**Chemistry.** Target compounds were prepared following a relatively straightforward synthetic route involving 4 steps from the commercially available 3-amino-6-chloropyridazine 4 (Scheme 1). Briefly, a quantitative ring closure using bromoacetaldehyde diethylacetal and HBr was first performed on 4 to give 5. Iodination of 5 with NIS in DMF then led to 6 in a quantitative yield. Lastly, two successive Suzuki cross

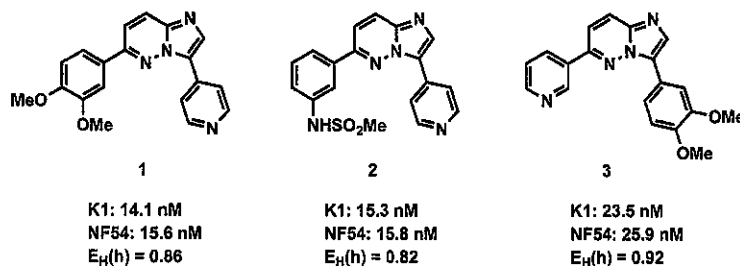
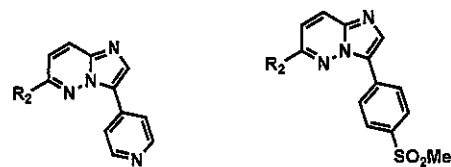


Figure 2. Structures of the imidazopyridazines 1, 2, and 3 and associated data.



scaffold A

scaffold B

Figure 3. Structure of scaffolds A and B.

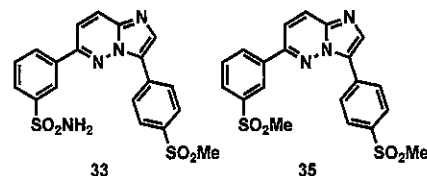
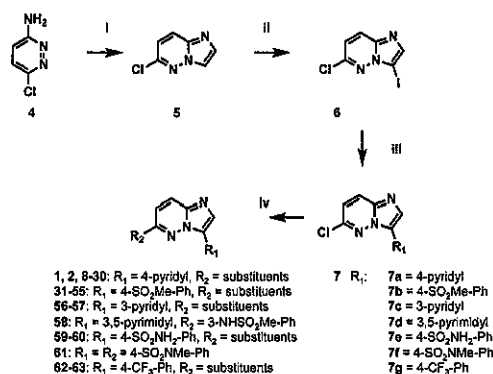


Figure 4. Structure of 33 and 35.

Scheme 1. Synthesis of the Imidazopyridazines 1, 2, 8–30, 31–55, 56–63<sup>at</sup>



<sup>a</sup>Reagents and conditions: (i) BrCH<sub>2</sub>CCH(OEt)<sub>2</sub>, HBr, EtOH/H<sub>2</sub>O, 100 °C, quantitative; (ii) NIS, DMF, rt, 4 days, quantitative; (iii) R<sub>1</sub>-B(OH)<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, aq K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 80 °C, 40–60%; (iv) R<sub>2</sub>-B(OH)<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, aq K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 90 °C, 40–70%.

coupling reactions<sup>13,14</sup> with appropriate boronic acids gave us the desired compounds (1, 2, 8–63).

**In Vitro Antiplasmodial Activity.** To establish the SAR, we first explored aryl substitution at positions 3 and 6. All compounds were evaluated for in vitro antiplasmodial activity against the sensitive (NF54) and multidrug resistant (K1) strains of *P. falciparum*. Chloroquine and artesunate were used as the reference drugs in all experiments.<sup>8c</sup>

Table 1. Exploration of the 6-Position with the 3-Position Fixed as a Pyridyl

Compd	R <sub>2</sub>	<sup>a</sup> Pf IC <sub>50</sub> (nM)		Compd	R <sub>2</sub>	Pf IC <sub>50</sub> (nM)		Compd	R <sub>2</sub>	Pf IC <sub>50</sub> (nM)	
		K1	NF54			K1	NF54			K1	NF54
Chloroquine <sup>b</sup>		194	16	13		183	202	23		1247	739
Artesunate <sup>b</sup>		3.0	4.0	14		192	223	24		1425	1876
1		14	16	15		203	272	25		1490	2242
2		15	16	16		246	283	26		1606	1629
8		28	46	17		415	496	27		1670	2146
9		97	95	18		412	603	28		> 2798	> 2798
10		118	146	19		491	335	29		> 2854	> 2854
11		122	137	20		588	289	30		> 3181	> 3181
12		138	186	21		873	964				
				22		980	1061				

<sup>a</sup>Mean from *n* values of  $\geq 2$  independent experiments. <sup>b</sup>Data from Gonzalez Cabrera et al.<sup>8c</sup>

The *in vitro* antiplasmodial activities of the compounds, as indicated by their IC<sub>50</sub> values, are summarized in Table 1. In general, all analogues were equipotent against both strains (K1 and NF54). Among the 25 evaluated compounds, seven of them (1, 2, 8–12) showed higher potency than chloroquine (CQ) against resistant strain K1 with an IC<sub>50</sub> < 140 nM.

Compounds (1, 2, 8, and 9) exhibited high antiplasmodial activity with IC<sub>50</sub> values < 100 nM, whereas the mean value for CQ in the same experiment was 194 nM; compounds 1 (IC<sub>50</sub> 16 nM) and 2 (IC<sub>50</sub> 16 nM) showed comparable activity to chloroquine (IC<sub>50</sub> 16 nM) against NF54.

Table 2. Exploration of the 6-Position with the 3-Position Fixed as a 4-(Sulfonylmethyl) Phenyl

Compd	R	<sup>a</sup> Pf IC <sub>50</sub> (nM)		Compd	R	Pf IC <sub>50</sub> (nM)		Compd	R	Pf IC <sub>50</sub> (nM)	
		K1	NF54			K1	NF54			K1	NF54
Chloroquine <sup>b</sup>		194	16	38		11	15	47		146	154
Artesunate <sup>b</sup>		3.0	4.0	39		19	19	48		152	179
31		0.58	0.66	40		26	32	49		155	159
32		3.3	3.5	41		55	79	50		173	183
33		4.4	4.4	42		78	99	51		315	393
34		5.5	6.1	43		99	102	52		633	763
35		6.3	7.3	44		96	107	53		753	706
36		7.2	6.5	45		107	117	54		>2030	>2030
37		11	14	46		134	189	55		Solubility issue	

<sup>a</sup>Mean from *n* values of  $\geq 2$  independent experiments. <sup>b</sup>Data from Gonzalez Cabrera et al. <sup>8c</sup>




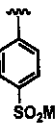

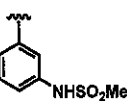
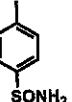
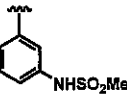
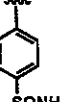
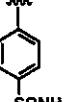

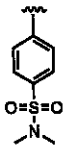
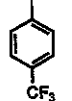
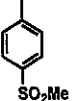
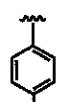
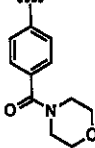
Regarding the SAR, *meta*-substitution at the R<sub>2</sub> position appeared to be optimal for potency. Replacement by a *para* substituent generally resulted in significant loss of activity: compounds 8–11 and 16 have Pf IC<sub>50</sub> values  $\leq 250$  nM, whereas their 4-substituted analogues 22, 24, 26, 28, and 29 had IC<sub>50</sub> values  $>1000$  nM.

In parallel, we explored changes to the 3-position. Following encouraging initial data, we set the 3-position as a 4-methylsulfonylphenyl group based on good predicted metabolic stability of that aryl side-chain versus 4-pyridyl as reflected in scaffold B (Figure 3). In vitro antiplasmodial activities for this series are shown in Table 2. In this case, in comparison to chloroquine in the K1 strain, 21 of the 25 compounds (31–51)

showed either higher or comparable activity. Fourteen compounds (31–44) displayed Pf IC<sub>50</sub>  $<100$  nM against K1, and six of them (31, 32, 33, 34, 35, 36) were even comparable to artesunate in both strains with Pf IC<sub>50</sub> values ranging from 0.5 nM to 7.3 nM (Table 2).

As previously observed for the pyridyl series, electron-withdrawing *meta*-substituents on the aromatic ring at the 6-position, with a preference for 3-sulfonyl- and carbonyl derivatives, were optimal for good potency. Once again, 4-aryl substitution was generally detrimental to activity (Table 3). Compounds shown in Table 3 confirmed the importance of 3-substitution for activity.

Table 3

Compd	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Pf IC <sub>50</sub> (nM)		E <sub>H</sub> values Human
			K1	NF54	
56			1072	1273	-
57			>2854	>2854	-
58			76	93	0.75
59			20	18	0.42
60			>2328	>2328	-
61			>2059	>2059	-
62			668	764	< 0.28
63			732	763	0.59

**In Vitro Metabolic Stability.** Metabolic stability of the most active compounds was assessed in vitro in human (and rat) microsomal preparations<sup>15</sup> to help in guiding the choice toward metabolically stable substituents. The microsome-predicted hepatic extraction ratios ( $E_H$ ) are summarized in the Supporting Information (Table ST1). In general, the metabolic stability values were consistent across rat and human microsomes. The results showed that none of the pyridyl derivatives of the first library were metabolically stable except 29. This is not surprising because the pyridine nitrogen of these compounds is likely to be oxidized to the N-oxide in liver

microsomes. Among the second library where the 3-position was set as a 4-methylsulfonylphenyl, nine compounds (33, 35, 38, 41, 42, 43, 44, 46, 48) were found to have good metabolic stability ( $E_H$  values <0.28). Very encouraging were compounds 33, 35, and 38, which showed both high potency ( $IC_{50} \leq 10$  nM) along with good metabolic stability ( $E_H$  value <0.28).

**Physicochemical Properties.** Physicochemical properties of the most active compounds were assessed using a combination of in silico and experimental techniques. Most of the compounds displayed poor kinetic solubility at pH 6.5 but increased solubility under acidic conditions, consistent with



Table 4. In Vitro and in Vivo Oral Antimalarial Efficacy of Selected Compounds<sup>a-d</sup>

Compound	Structure	Pf IC <sub>50</sub> (nM)		% reduction in parasitemia in <i>P. berghei</i> infected mice (MSD) <sup>a</sup> at 4x50 mg/kg
		K1	NF54	
33		4.4	4.4	<40 (4) <sup>c</sup>
38		10.8	14.9	<40 (4) <sup>c,d</sup>
40		25.5	32.4	79 (7)
35		6.3	7.3	98 (7)
<b>Chloroquine</b>				
		194	16	99.9 (24)
4x30 mg/kg				
<b>Artesunate</b>				
		3.4	4.2	99 (10)
4x30 mg/kg				
<b>Mefloquine</b>				
		8.4	12	99.9 (29)
4x30 mg/kg				

<sup>a</sup>MSD = mean survival time (in days). <sup>b</sup>Artesunate and mefloquine were dissolved or suspended in a nonsolubilizing, standard suspension vehicle called SSV (0.5% [wt/vol] carboxymethylcellulose, 0.5% [vol/vol] benzyl alcohol, 0.4% [vol/vol] Tween 80, and 0.9% [wt/vol] sodium chloride in water. <sup>c</sup>Mice were euthanized on day 4 in order to prevent death otherwise occurring at day 6. <sup>d</sup>Mean from *n* values of 2 independent experiments.

expected ionization behavior. The pyridine derivatives from the first library displayed high solubility (>100 µg/mL) at pH 2. As for the library derived from scaffold B, compounds generally showed poor aqueous solubility at neutral pH, with a slight improvement under acidic conditions but the solubility still remained very low. Only compounds 34, 42 and 50 showed good aqueous solubility at both pH 2.0 and 6.5, with values ranging between 50 and 100 µg/mL or higher. 38 showed good

solubility (>100 µg/mL) at pH 2.5. Regarding the partition coefficients, all the values were in the range of 1.9 – 5.3 at pH 7.4. The physicochemical data are summarized in the Supporting Information (Table ST2).

**In Vivo Efficacy Studies.** Compounds 33, 40, 38, and 35, each of which displayed good in vitro antiplasmodial activity and metabolic stability, were tested for in vivo efficacy in *P. berghei*-infected mice. The in vivo activity was evaluated

following oral administration (p.o.) of 50 mg/kg/day for 4 days. The results are summarized in Table 4.

Compounds 33 and 38 were ineffective in vivo with less than 40% reduction in parasitemia compared to untreated infected animals. Mouse exposure studies after po dosing showed very low blood levels for these two compounds suggesting poor oral absorption and/or high clearance. 40 showed a reduction in parasitemia of 79% with a mean survival time of 7 days. Interestingly, 35 showed a 98% suppression of parasitemia at this dose level with a mean survival time of 7 days. Efficacy of 35 was evaluated at lower doses in *P. berghei*-infected mice and the effective doses where 50% and 90% reduction in parasitemia was observed were 1.4 and 15 mg/kg, respectively.

Even though 35 displayed high potency in vitro versus *P. falciparum*, this did not translate into high potency in vivo versus *P. berghei*. This is despite the plasma concentrations being maintained at quite high levels (Table 5). The in vivo

**Table 5. Plasma Concentrations after First Oral Administration of 50 mg/kg in *P. berghei* Mouse Model (Total Dosing Regimen Was 4 × 50 mg/kg)**

	dose (mg/kg)	app. AUC ( $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ )	app. $C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{M}$ )	app. $C_{\text{av}}$ ( $\mu\text{M}$ )
35	50	27.8	2.2	1.2
33	50	c.n.c.	0.02	c.n.c.
38	50	c.n.c.	0.01	c.n.c.

efficacy of 35 was also assessed against *P. falciparum* in a SCID mouse model.<sup>16</sup> The compound was found to be very potent ( $\text{ED}_{90} = 1.5 \text{ mg/kg}$ ) and comparable to marketed antimalarial drugs (Table ST3 in Supporting Information). This result appears to be more consistent with the in vitro activity, and therefore, the *P. berghei* data are likely to reflect a parasite strain difference.

**In Vivo Pharmacokinetic Studies.** The rat pharmacokinetic profile of compound 35 was determined following dosing at 3.6 mg/kg iv and po. The results are shown in Figure 5 and Table 6. Compound 35 showed good oral bioavailability in rats (78%) and a relatively long half-life (7 h). The in vivo plasma clearance in rats after iv dosing was low (5.8 mL/min/kg) with a volume of distribution of 3.0 L/kg.

## CONCLUSION

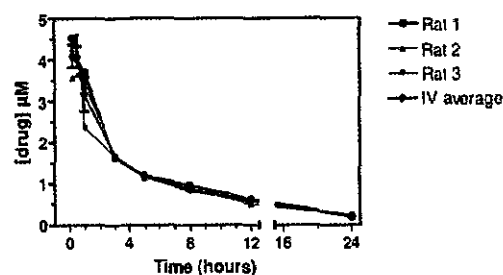
A novel class of compounds has been identified that combines good in vitro potency against *P. falciparum* with oral efficacy in vivo in a *P. berghei* mouse model. Despite the high rat oral bioavailability and microsomal stability, in vivo efficacy of the lead compound 35 in the *P. berghei* mouse model remains weak ( $\text{MSD} = 7$ ). However, the in vivo activity was found to be high against *P. falciparum* in the SCID mouse model, which is more consistent with the in vitro activity and suggesting a parasite strain difference.

The lead optimization campaign is focused on addressing this disconnect partly through SAR studies aimed at improving solubility to address low blood levels and in vivo clearance in the mouse model and partly through exploring other routes of clearance.

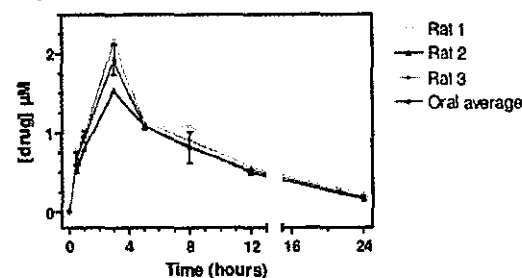
## EXPERIMENTAL SECTION

All commercially available chemicals were purchased from either Sigma-Aldrich or Combi-Blocks. All solvents were dried by appropriate techniques. Unless otherwise stated, all solvents were anhydrous. <sup>1</sup>H

### 1. 35 i.v. administration

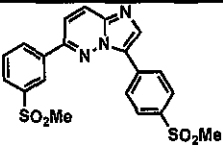


### 2. 35 p.o. administration



**Figure 5. Pharmacokinetics data of 35 in Sprague–Dawley rats after iv and po administration.**

**Table 6. Pharmacokinetics Data of 35 in Sprague–Dawley Rats**

	IV	Oral
		
Dose (mg/mL)	3.6	3.6
Apparent $t_{1/2}$ (h)	7.15	7.08
Plasma $\text{CL}_{\text{total}}$ (mL/min/kg)	5.77	-
$V_{\text{ss}}$ (L/kg)	3.01	-
AUC <sub>0-∞</sub> ( $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ )	24.3	18.9
$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{M}$ )	-	1.90
$T_{\text{max}}$ (h)	-	3.0
BA (%)	-	77.7

NMR spectra were recorded on a Varian Mercury spectrometer at 300 MHz or a Varian Unity spectrometer at 400 MHz with  $\text{Me}_4\text{Si}$  as internal standard. <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded at 75 MHz on a Varian Mercury spectrometer or at 100 MHz on Varian Unity spectrometer with  $\text{Me}_4\text{Si}$  as internal standard. High-resolution mass spectra were recorded on a VG70 SEQ micromass spectrometer.

Melting points were determined using a Reichert-Jung Thermovar hot-stage microscope and are uncorrected. Analytical thin-layer chromatography (TLC) was performed on aluminum-backed silica-gel 60 F<sub>254</sub> (70–230 mesh) plates. Column chromatography was performed with Merck silica-gel 60 (70–230 mesh). Chemical shifts ( $\delta$ ) are given in ppm downfield from TMS as the internal standard. Coupling constants, *J*, are recorded in Hertz (Hz).

Purity was determined by HPLC, and all compounds were confirmed to have >95% purity. The HPLC method is described in the Supporting Information.

**6-Chloroimidazo[1,2-b]pyridazine (5).** To a solution of 3-amino-6-chloropyridazine 4 (1 g, 7.7 mmol, 1 equiv) in EtOH (15 mL) and water (10 mL) was added bromoacetaldehyde diethylacetal (2.2 mL, 14.1 mmol, 2 equiv) and HBr (0.7 mL). The solution cleared up after the addition of HBr. The resulting mixture was refluxed at 103 °C overnight. After completion of the starting material, the solution was diluted in EtOAc and washed with saturated Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. The solvents were removed in vacuo, and the crude was used as is for the next step.

**6-Chloro-3-iodoimidazo[1,2-b]pyridazine (6).** Compound 5 (948 mg, 6.2 mmol, 1 equiv) was dissolved in DMF, and the resulting mixture was flushed with nitrogen. NIS (1.5 g, 6.8 mmol, 1.1 equiv) was added in one portion, and the solution was stirred at room temperature for 4 days. DMF was removed in vacuo. The residue was dissolved in DCM and washed with a saturated solution of Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The organic phase was concentrated, and the resulting compound was crystallized in Et<sub>2</sub>O to give 6 in quantitative yield.

**General Procedure for the First Suzuki Cross-Coupling Reaction.** Compound 6 (500 mg, 1.79 mmol, 1 equiv) was dissolved in DMF (5 mL) with the corresponding boronic acid (1.97 mmol, 1.1 equiv) and Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (63 mg, 0.09 mmol, 0.05 equiv). The resulting mixture was flushed with nitrogen for 15 min after which aqueous K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1M) (1.9 mL, 1.88 mmol, 1.05 equiv) was added. The solution was heated to 80 °C and stirred for 12 h at this temperature. After dilution in DCM and water, the solution was extracted with DCM 3 times. The combined organic phases were rinsed with brine and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solvents were removed in vacuo, and the residue was purified by column chromatography and recrystallized in an adequate solvent system to give the desired product in 52 to 59% yield.

**6-Chloro-3-(pyridin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazine (7a).** Column DCM/MeOH (98:2, 95:5, 90:10), recrystallization in Et<sub>2</sub>O, 59%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.72 (d, 2H; *J* = 6.4); 8.23 (s, 1H); 8.01, 7.99 (m, 3H; *J* = 6.4); 7.16 (d, 1H; *J* = 9.2). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  150.8, 150.4, 147.5, 140.1, 135.5, 135.2, 127.7, 126.4, 121.5, 120.1, 119.6. MS (EI+): *m/z* = 230.0

**6-Chloro-3-(4-(methylsulfonyl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazine (7b).** Column EtOAc/Hex (3:1), (5:1), EtOAc, EtOAc/MeOH (9:1, 8:2), recrystallization AcOEt/Hex, 52%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.29 (d, 2H; *J* = 8.9); 8.19 (s, 1H); 8.07 (d, 2H; *J* = 8.9); 8.01 (d, 1H; *J* = 9.3); 7.17 (d, 1H; *J* = 9.3). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  147.7, 140.1, 134.8, 133.4, 132.0, 128.0, 127.6, 127.0, 125.9, 119.4, 44.6. MS (EI+): *m/z* = 306.9

**General Procedure for the Second Suzuki Cross-Coupling Reaction.** Compound 7 (100 mg, 1 equiv) was dissolved in DMF (2 mL) with the corresponding boronic acid (1.1 equiv) and Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.05 equiv). The resulting mixture was flushed with nitrogen for 15 min after which aqueous K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1M) (1.05 equiv) was added. The solution was heated to 90 °C and stirred for 12 h at this temperature. After dilution in DCM and water, the solution was extracted with DCM three times. The combined organic phases were rinsed with brine and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solvents were removed in vacuo, the residue was purified by column chromatography and recrystallized in an adequate solvent system to give the desired product in 22 to 78% yield.

**General Procedure for Boc-Deprotection.** Boc-protected compound (1 equiv) was dissolved in DCM. Ten equivalents of TFA was added, and the resulting mixture was stirred overnight at room temperature. After evaporation of the solvents, the residue was dissolved in DCM/MeOH (1:1) and Amberlyst A21 was added. The

mixture was stirred for 30 min, and the resin was filtered and rinsed with MeOH. The filtrate was concentrated and the residue purified on silica gel.

**6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-3-(pyridin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazine (1).** Column DCM/MeOH (95:5, 90:10), recrystallization in AcOEt/Hex, 47%. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.73 (d, 2H; *J* = 6.3); 8.24 (s, 1H); 8.15 (d, 2H; *J* = 6.3); 8.08 (d, 1H; *J* = 9.6); 7.65, 7.56 (m, 3H); 7.04 (d, 1H; *J* = 8.4); 4.02–3.99 (2s, 2 × 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 151.9, 151.4, 150.4, 149.8, 140.8, 136.4, 134.8, 128.2, 126.3, 126.0, 120.4, 120.2, 116.6, 111.6, 110.0, 56.3, 56.2. MS (EI+): *m/z* = 331.9 (exact Mass = 332.1273). mp = 157 °C.

**N-(3-(3-(Pyridin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)phenyl)methanesulfonamide (2).** Column DCM/MeOH (95:5, 90:10), recrystallization in EtOH/DCM, 45%. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.71 (d, 2H; *J* = 6.0); 8.56 (s, 1H); 8.35 (d, 1H; *J* = 9.6); 8.30 (d, 2H; *J* = 6.0); 8.12 (s, 1H); 7.90 (d, 1H; *J* = 9.6); 7.85 (d, 1H; *J* = 7.8); 7.56 (dd, 1H; *J* = 7.8, *J* = 8.4); 7.39 (d, 1H; *J* = 8.4); 3.10 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 151.0, 150.1, 140.5, 139.5, 135.9, 135.6, 135.5, 130.2, 126.6, 124.9, 122.3, 121.2, 119.4, 117.1, 116.8, 40.0. MS (EI+): *m/z* = 364.8 (exact mass = 365.0946). mp = 253 °C.

**6-(3-(Methylsulfonyl)phenyl)-3-(pyridin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazine (8).** Column DCM/MeOH (98:2, 95:5), recrystallization in DCM/MeOH, 60%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.74 (d, 2H; *J* = 6.0); 8.53 (d, 1H; *J* = 1.8); 8.34 (d, 1H; *J* = 8.8); 8.28 (s, 1H); 8.17 (d, 1H; *J* = 9.2); 8.10, 8.07 (m, 3H; *J* = 6.4); 7.79 (t, 1H; *J* = 8.8); 7.65 (d, 1H; *J* = 9.2). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 151.3, 141.8, 140.3, 136.9, 135.7, 135.4, 131.0, 130.4, 128.8, 126.8, 125.9, 119.9, 115.9, 44.4. MS (EI+): *m/z* = 349.9 (exact mass = 350.0837). mp = 240 °C.

**tert-Butyl(3-(3-(pyridin-4-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)phenyl)methylcarbamate (9).** Column DCM/MeOH (98:2, 95:5), recrystallization in DCM/MeOH, 67%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.73 (d, 2H; *J* = 6.4); 8.24 (s, 1H); 8.12 (d, 2H; *J* = 6.4); 8.09 (d, 1H; *J* = 9.4); 7.91 (s, 1H); 7.90 (d, 1H; *J* = 6.8); 7.59 (d, 1H; *J* = 9.4); 7.57, 7.51 (m, 1H); 7.45 (d, 1H). MS (EI+): *m/z* = 401.0 (exact mass = 401.1852)

**N-Cyclopropyl-3-(3-(4-(methylsulfonyl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)benzenesulfonamide (31).** Column DCM/MeOH (98:2), recrystallization in DCM/MeOH, 22%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  8.55, 8.49 (m, 4H); 8.43, 8.38 (m, 2H); 8.07, 8.02 (m, 3H); 7.99, 7.95 (m, 2H); 7.83 (dd, 1H; *J* = 8.0, *J* = 7.6); 3.25 (s, 3H); 0.53, 0.45 (m, 2H); 0.43, 0.37 (m, 2H); 2.24, 2.11 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD/CDCl<sub>3</sub>): 151.3, 141.4, 136.2, 134.2, 133.7, 130.9, 130.1, 128.8, 127.8, 127.1, 126.4, 125.9, 116.9, 44.2, 24.0, 5.6. MS (EI+): *m/z* = 467.7 (exact mass = 468.0926). mp = 235 °C.

**3-(3-(4-(Methylsulfonyl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)benzenesulfonamide (32).** Column DCM/MeOH (9:1, 85:15), recrystallization in DCM/MeOH, 43%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.59 (t, 1H; *J* = 1.2); 8.44 (d, 2H; *J* = 8.8); 8.27 (ddd, 1H; *J* = 1.6, *J* = 7.6, *J* = 1.2); 8.25 (s, 1H); 8.19 (d, 1H; *J* = 9.2); 8.09 (d, 2H; *J* = 8.8); 8.10, 8.05 (m, 1H); 7.84 (d, 1H; *J* = 9.2); 7.72 (d, 1H; *J* = 7.6); 3.15 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 150.8, 146.8, 140.6, 139.7, 136.0, 133.5, 130.8, 130.6, 128.0, 127.6, 126.9, 124.6, 117.1, 44.1. MS (EI+): *m/z* = 467.9 (exact mass = 428.0613).

**6-(3-(Aminosulfonyl)phenyl)-3-(4-(methylsulfonyl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazine (33).** Column DCM/MeOH (90:10), recrystallization in DCM/MeOH, 43%. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.59 (t, 1H; *J* = 2.0); 8.44 (d, 2H; *J* = 8.4); 8.27 (t, 1H; *J* = 6.0); 8.25 (s, 1H); 8.19 (d, 1H; *J* = 9.6); 8.09 (d, 2H; *J* = 8.7); 8.07 (m, 1H); 7.84 (d, 1H; *J* = 9.6); 7.72 (d, 1H; *J* = 8.1); 3.15 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 150.8, 146.8, 140.6, 139.7, 136.0, 133.5, 130.8, 130.6, 128.0, 127.6, 126.9, 124.6, 117.1, 44.1. MS (EI+): *m/z* = 428.1 (exact mass = 428.0613). mp = 237 °C

**(4-Methylpiperazin-1-yl)(3-(3-(4-(methylsulfonyl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)phenyl)methanone (34).** Column DCM/MeOH (98:2), recrystallization in DCM/MeOH, 50%. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.37 (d, 1, *J* = 8.7); 8.21 (s, 3H); 8.15 (d, 1H; *J* = 9.6); 8.10 (d, 2H; *J* = 8.7); 8.04 (dd, 1H; *J* = 1.5, *J* = 9.0); 7.64 (d, 1H; *J* = 7.2); 7.61 (d, 1H; *J* = 9.6); 7.56 (dd, 1H; *J* = 7.8, *J* = 1.5); 4.06, 3.55 (m, 4H); 3.14 (s, 3H); 2.79, 2.51 (m, 4H); 2.47 (s,

3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 169.4, 151.4, 140.1, 139.0, 136.9, 135.8, 134.9, 134.0, 129.3, 128.7, 128.2, 127.8, 126.8, 126.5, 125.9, 116.3, 55.8, 47.6, 45.9, 44.5, 42.2. MS (EI+):  $m/z$  = 475.1 (exact mass = 475.1678). mp = 215 °C.

**6-(3-(Methylsulfonyl)phenyl)-3-(4-(methylsulfonyl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazine (35).** Column DCM/MeOH (98:2, 95:5), recrystallization in DCM/MeOH, 48%.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.44 (d, 1H;  $J$  = 1.6); 8.27 (d, 2H;  $J$  = 8.6); 8.24 (d, 1H;  $J$  = 8.4); 8.10 (s, 1H); 8.08 (d, 1H;  $J$  = 9.6); 7.99, 7.93 (m, 3H); 7.69 (dd, 1H;  $J$  = 8.0,  $J$  = 8.4); 7.65 (d, 1H;  $J$  = 9.6); 3.04 – 3.02 (2s, 2 × 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 150.2, 141.9, 140.2, 139.4, 136.9, 135.2, 133.7, 131.9, 130.4, 128.8, 127.9, 126.9, 125.9, 115.9, 44.5, 44.4. MS (EI+):  $m/z$  = 427.0 (exact mass = 427.0660). mp = 135 °C.

**(3-(3-(4-(Methylsulfonyl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)phenyl)piperidin-1-yl)methanone (36).** Column DCM/MeOH (98:2, 95:5), recrystallization in DCM/MeOH, 48%.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.39 (d, 2H;  $J$  = 8.7); 8.22 (s, 1H); 8.15 (d, 1H;  $J$  = 9.3); 8.10, 8.02 (m, 1H;  $J$  = 8.7); 8.03 (m, 4H); 7.63 (dd, 1H;  $J$  = 9.3); 7.59, 5.5 (m, 1H); 3.13 (s, 3H); 3.87, 3.64 (m, 2H); 3.57, 3.29 (m, 2H); 1.84, 1.47 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$ ): 169.3, 151.5, 140.3, 139.1, 137.5, 135.7, 134.8, 134.0, 129.3, 128.5, 127.9, 127.8, 126.8, 126.5, 125.6, 116.4, 44.5, 43.2, 26.5, 25.6, 24.4. MS (EI+):  $m/z$  460.0 (exact mass = 460.1569).

**6-(3-(Cyclopropanesulfonamido)phenyl)-3-(4-(methylsulfonyl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazine (37).** Column DCM/MeOH (99:1, 98:2), recrystallization in DCM/MeOH, 50%.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.43 (d, 2H;  $J$  = 8.7); 8.23 (s, 1H); 8.15 (d, 1H;  $J$  = 9.3); 8.12, 8.09 (m, 3H); 7.79 (ddd, 1H;  $J$  = 1.2,  $J$  = 1.6,  $J$  = 7.8); 7.62 (d, 1H;  $J$  = 9.3); 7.53 (t, 1H;  $J$  = 7.8); 7.33 (ddd, 1H;  $J$  = 1.2,  $J$  = 1.8,  $J$  = 7.8); 6.62 (s, 1H); 3.13 (s, 3H); 2.64, 2.51 (m, 2H); 1.32, 1.22 (m, 2H); 1.06, 0.96 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 151.6, 138.8, 136.0, 133.6, 129.8, 127.5, 126.8, 125.7, 122.6, 122.2, 118.8, 116.8, 43.9, 29.7, 5.0. MS (EI+):  $m/z$  = 467.9 (exact mass = 468.0926).

**(3-(3-(4-(Methylsulfonyl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)phenyl)piperazin-1-yl)methanone (38).** Suzuki reaction was performed with homemade boc-protected [3-(1-piperazinylcarbonyl)phenyl]-boronic acid, pinacol ester. After deprotection following the Boc deprotection procedure, compound 38 was obtained. Column DCM/MeOH (95:5, 90:10), recrystallization in DCM/MeOH, 90%.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.52 (d, 2H;  $J$  = 8.7); 8.34 (s, 1H); 8.26, 8.22 (m, 2H); 8.18 (s, 1H); 8.12 (d, 2H;  $J$  = 8.7); 7.95 (d, 1H;  $J$  = 9.6); 7.71 (t, 1H;  $J$  = 7.8); 7.63 (d, 1H;  $J$  = 7.8); 3.92, 3.49 (m, 4H); 3.21 (s, 3H); 3.06, 2.82 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{dmsO}-d_6$ ): 169.2, 151.5, 140.6, 139.7, 136.4, 135.9, 133.8, 130.0, 129.4, 129.0, 130.0, 127.2, 126.9, 126.6, 126.4, 117.6, 44.1, 43.1. MS (EI+):  $m/z$  = 460.9 (exact mass = 461.1522).

**(3-(3-(4-(Methylsulfonyl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)phenyl)methanesulfonamide (39).** Column AcOEt/MeOH (1:0, 9:1), recrystallization MeOH/AcOEt, 40%.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 8.65 (d, 2H;  $J$  = 7.6); 8.58 (s, 1H); 8.41 (d, 1H;  $J$  = 9.6); 8.14 (s, 1H); 8.12 (d, 2H;  $J$  = 7.6); 7.96 (d, 1H;  $J$  = 9.6); 7.87 (d, 1H;  $J$  = 7.6); 7.59 (t, 1H;  $J$  = 7.6); 7.39 (d, 1H;  $J$  = 7.6); 3.31 (s, 3H); 3.12 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 150.9, 140.0, 139.6, 139.0, 135.9, 135.1, 133.2, 130.0, 127.2, 126.4, 126.1, 125.8, 122.0, 121.1, 117.3, 116.4, 43.4, 38.4. MS (EI+):  $m/z$  = 441.9 (exact mass = 442.0769). mp = 135 °C.

**6-(4-Methyl-3-(trifluoromethyl)phenyl)-3-(4-(methylsulfonyl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazine (40).** Column DCM/MeOH (98:2), recrystallization DCM/MeOH, 63%.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.41 (d, 2H;  $J$  = 8.4); 8.24 (d, 1H;  $J$  = 6.0); 8.23 (s, 1H); 8.16 (d, 1H;  $J$  = 9.6); 8.13, 8.08 (m, 1H); 8.12 (d, 2H;  $J$  = 8.7); 7.63 (d, 1H;  $J$  = 9.6); 7.50 (d, 1H;  $J$  = 8.1); 3.13 (s, 3H); 2.60 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 151.0, 147.6, 140.5, 139.4, 135.7, 135.2, 134.2, 133.4, 133.2, 130.3, 130.1, 128.1, 127.0, 126.9, 124.6, 124.6, 123.0, 116.2, 44.8, 19.5. MS (EI+):  $m/z$  = 431.0 (exact mass = 431.0915).

**In Vitro *P. falciparum* Assay and In Vivo Antimalarial Efficacy Studies.** Compounds were screened against multidrug resistant (K1) and sensitive (NF54) strains of *P. falciparum* in vitro as described by

González Cabrera et al.<sup>8c</sup> In vivo efficacy was conducted as previously described,<sup>8c</sup> with the modification that mice ( $n$  = 3) were infected with a GFP-transfected *P. berghei* ANKA strain (donated by A. P. Waters and C. J. Janse, Leiden University, The Netherlands) and parasitemia determined using standard flow cytometry techniques. Compounds were dissolved or suspended in a nonsolubilizing, standard suspension vehicle called HPMC (0.5% [wt/vol] hydroxypropylmethylcellulose, 0.5% [vol/vol] benzyl alcohol, 0.4% [vol/vol] Tween 80, and 0.9% [wt/vol] sodium chloride in water). Blood samples for the quadruple-dose regimens were collected on day 4 (96 h after infection).

## ■ ASSOCIATED CONTENT

### Supporting Information

Additional details of the characterization of selected compounds and the procedures used for the in vitro and in vivo antimalarial studies as well as PK and metabolism studies. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

## ■ AUTHOR INFORMATION

### Corresponding Author

\*  
+27-21-6502557.

### Notes

The authors declare no competing financial interest.

## ■ ACKNOWLEDGMENTS

We thank Medicines for Malaria Venture (MMV) for financial support of this research (Project MMV09/0002). The University of Cape Town, South African Medical Research Council, and South African Research Chairs Initiative of the Department of Science and Technology, administered through the South African National Research Foundation are gratefully acknowledged for support (K.C.). We thank Christian Scheurer, Petros Papastogiannidis and Jolanda Kamber for assistance in performing antimalarial assays. We also thank GlaxoSmithKline (Tres Cantos, Spain) for the *Plasmodium falciparum* SCID mouse in vivo efficacy studies.

## ■ ABBREVIATIONS USED:

HTS, high throughput screening; SAR, structure–activity relationships; ADME, absorption, distribution, metabolism, and excretion; CQ, chloroquine; po, oral administration; iv, intravenous administration; MSD, mean survival days; PK, pharmacokinetics; NMR, nuclear magnetic resonance; TLC, thin layer chromatography; MMV, Medicines for Malaria Ventures

## ■ REFERENCES

- (1) *World Malaria Report 2013*, World Health Organization
- (2) Burrows, N. J.; Chibale, K.; Wells, T. N. C. The state of the art in anti-malarial drug discovery and development. *Curr. Top. Med. Chem.* 2011, 11, 1226–1254.
- (3) Dondorp, A. M.; Nosten, F.; Yi, P.; Das, D.; Phyto, A. P.; Tarning, J.; Lwin, K. M.; Ariey, F.; Hanpithakpong, W.; Lee, S. J.; Ringwald, P.; Silamut, K.; Imwong, M.; Chotivanich, K.; Lim, P.; Herdman, T.; An, S. S.; Yeung, S.; Singhsivanon, P.; Day, N. P.; Linggard, N.; Socheat, D.; White, N. J. Artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. *N. Engl. J. Med.* 2009, 361, 455–467.
- (4) Pink, R.; Hudson, A.; Mouries, M. A.; Bendig, M. Opportunities and challenges in antiparasitic drug discovery. *Nat. Rev. Drug Discovery* 2005, 4, 727–740.

- (5) Guiguemde, W. A.; Shelat, A. A.; Garcia-Bustos, J. F.; Diagana, T. T.; Gamo, F.-J.; Guy, R. K. Global phenotypic screening for antimalarials. *Chem. Biol.* 2012, 19, 116–129.
- (6) Duffy, S.; Avery, V. M. Development and optimization of a novel anti-malarial imaging assay validated for high throughput screening. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2012, 86, 84–92.
- (7) Harris, J. C.; Hill, D. R.; Sheppard, W. D.; Slater, J. M.; Stouten, W. F. P. The design and application of target-focused compound libraries. *Comb. Chem. High Throughput Screening* 2011, 14, 521–531.
- (8) (a) González Cabrera, D.; Douelle, F.; Feng, T.-S.; Nchinda, A. T.; Younis, Y.; White, L. K.; Wu, Q.; Ryan, E.; Burrows, J. N.; Waterson, D.; Witty, M. J.; Wittlin, S.; Charman, S. A.; Chibale, K. Novel orally active antimalarial thiazoles. *J. Med. Chem.* 2011, 54, 7713–7719. (b) Younis, Y.; Douelle, F.; Feng, T.-S.; González Cabrera, D.; Le Manach, C.; Nchinda, A. T.; Duffy, S.; White, K. L.; Shackelford, D. M.; Morizzi, J.; Mannila, J.; Katneni, K.; Bhamidipati, R.; Zabiulla, K. M.; Joseph, J. T.; Bashyam, S.; Waterson, D.; Witty, M. J.; Hardick, D.; Wittlin, S.; Avery, V. M.; Charman, S. A.; Chibale, K. 3,5-Diaryl-2-aminopyridines as a novel class of orally active antimalarials demonstrating single dose cure in mice and clinical candidate potential. *J. Med. Chem.* 2012, 55, 3479–3487. (c) González Cabrera, D.; Douelle, F.; Younis, Y.; Feng, T.-S.; Le Manach, C.; Nchinda, A. T.; Street, L. J.; Scheurer, C.; Kamber, J.; White, L. K.; Montagnat, O. D.; Ryan, E.; Katneni, K. M.; Joseph, J. T.; Bashyam, S.; Waterson, D.; Witty, M. J.; Wittlin, S.; Charman, S. A.; Chibale, K. Structure–activity relationship studies of orally active antimalarial 3,5-substituted 2-aminopyridines. *J. Med. Chem.* 2012, 55, 11022–11030. (d) Paquet, T.; Gordon, R.; Waterson, D.; Witty, M. J.; Chibale, K. Antimalarial aminothiazoles and aminopyridines from phenotypic whole-cell screening of a SoftFocus® library. *Future Med. Chem.* 2012, 4, 2265–2277. (e) Younis, Y.; Douelle, F.; González Cabrera, D.; Le Manach, C.; Nchinda, A. T.; Paquet, T.; Street, L. J.; White, K. L.; Zabiulla, M.; Joseph, J. T.; Bashyam, S.; Waterson, D.; Witty, M. J.; Wittlin, S.; Charman, S. A.; Chibale, K. Structure-activity-relationship studies around the 2-amino group and pyridine core of antimalarial 3,5-diarylaminopyridines lead to a novel series of pyrazine analogues with oral in vivo activity. *J. Med. Chem.* 2013, 56, 8860–8871.
- (9) (a) Osborne, S.; Chapman, T.; Large, J.; Bouloc, N.; Wallace, C. Fused heterocyclic compounds for use in the treatment of malaria. Patent no. WO 2011101640, 25 Aug 2011; (b) Lemerrier, G.; Fernandez-Montalvan, A.; Shaw, J. P.; Kugelstadt, D.; Bornke, J.; Domostoj, M.; Schwarz, M. K.; Scheer, A.; Kappes, B.; Leroy, D. Identification and characterization of novel small molecules as potent inhibitors of the plasmodial calcium-dependent protein kinase 1. *Biochemistry* 2009, 48, 6379–6389. (c) Sahu Nitendra, K.; Kohli, D. V. Structural insight for imidazopyridazines as malarial kinase PfPK7 inhibitors using QSAR techniques. *Med. Chem.* 2012, 8, 636–648. (d) McNamara, C. W.; Lee, M. C. S.; Shik Lim, C.; Hoi Lim, S.; Roland, J.; Nagle, A.; Simon, O.; Yeung, B. K. S.; Chatterjee, A. K.; McCormack, S. L.; Manary, M. J.; Zeeman, A.-M.; Decherer, K. J.; Kumar, T. R. S.; Henrich, P. P.; Gagaring, K.; Ibanez, M.; Kato, N.; Kuhlen, K. L.; Fischli, C.; Rottman, M.; Plouffe, D. M.; Bursulaya, B.; Meister, S.; Rameh, L.; Trappe, J.; Haasen, D.; Timmerman, M.; Sauerwein, R. W.; Suwanarusk, R.; Russell, B.; Renia, L.; Nosten, F.; Tully, D. C.; Kocken, C. H. M.; Glynn, R. J.; Bodenreider, C.; Fidock, D. A.; Diagana, T. T.; Winzeler, E. A. Targeting *Plasmodium* PI(4)K to eliminate malaria. *Nature* 2013, 504, 248–253.
- (10) (a) Kusakabe, K.-I.; Yoshida, H.; Nozu, K.; Hashizume, H.; Tadano, G.; Sato, J.; Tamura, Y.; Mitsuoka, Y. Imidazo[1,2-b]pyridazine and pyrazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives and their use as protein kinase inhibitors. Patent no. WO2011/013729A1, 03 Feb 2011; (b) Xu, Y.; Brenning, B. G.; Kultgen, S. G.; Liu X.; Saunders, M.; Ho, K.-K. Preparation of imidazo[1,2-b]pyridazine and pyrazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives as protein kinase inhibitors. Patent no. US20120058997, 08 March 2012.
- (11) Moran, D. B.; Powell, D. W.; Albright, J. D. Imidazo[1,2-b]pyridazines. Patent no. US4569934A, 11 Feb 1986.
- (12) (a) Wu, T.; Nagle, A.; Kuhlen, K.; Gagaring, K.; Borboa, R.; Francek, C.; Chen, Z.; Plouffe, D.; Goh, A.; Lakshminarayana, S. B.; Wu, J.; Ang, H. Q.; Zeng, P.; Kang, M. L.; Tan, W.; Ye, N.; Lin, X.; Caldwell, C.; Ek, J.; Skolnik, S.; Liu, F.; Wang, J.; Chang, J.; Li, C.; Hollenbeck, T.; Tuntland, T.; Isbell, J.; Fischli, C.; Brun, R.; Rottmann, M.; Dartois, V.; Keller, T.; Diagana, T. T.; Winzeler, E.; Glynn, R.; Tully, D. C.; Chatterjee, A. K. Imidazolopyridazines: Hit to lead optimization of new antimalarial agents. *J. Med. Chem.* 2011, 54, 5116–5130. (b) Nagle, A.; Wu, T.; Kuhlen, K.; Gagaring, K.; Borboa, R.; Francek, C.; Chen, Z.; Plouffe, D.; Lin, X.; Caldwell, C.; Ek, J.; Skolnik, S.; Liu, F.; Wang, J.; Chang, J.; Li, C.; Liu, B.; Hollenbeck, T.; Tuntland, T.; Isbell, J.; Chuan, T.; Alper, P. B.; Fischli, C.; Brun, R.; Lakshminarayana, S. B.; Rottmann, M.; Diagana, T. T.; Winzeler, E. A.; Glynn, R.; Tully, D. C.; Chatterjee, A. K. Imidazolopyridazines: lead optimization of the second-generation antimalarial agents. *J. Med. Chem.* 2012, 55, 4244–4273.
- (13) Miyaura, N.; Suzuki, A. Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of organoboron compounds. *Chem. Rev.* 1995, 95, 2457–2483.
- (14) Thompson, A. E.; Hughes, G.; Batsanov, A. S.; Bryce, M. R.; Parry, P. R.; Tarbit, B. Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of pyridylboronic acids with heteroaryl halides bearing a primary amine group: synthesis of highly substituted bipyridines and pyrazinopyridines. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 388–390.
- (15) Obach, R. S. Prediction of human clearance data: an examination of in vitro half-life approach and nonspecific binding to microsomes. *Drug. Metab. Dispos.* 1999, 27, 1350–1359.
- (16) Jiménez-Díaz, M. B.; Mulet, T.; Viera, S.; Gomez, V.; Garuti, H.; Ibanez, J.; Alvarez-Doval, A.; Schultz, L. D.; Martínez, A.; Gargallo-Viola, D.; Angulo-Barturen, I. Improved murine model of malaria using *Plasmodium falciparum* competent strains and non-myelodepleted NOD-scid IL2R<sup>γ</sup><sup>null</sup> mice engrafted with human erythrocytes. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009, 53, 4533–4536.

**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 2018/ 2019**

*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 11 pages numérotées de 1 à 11*

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

**UELC COMPL M1-3**

**Noms du responsable enseignant de l'UELC : Audrey Janoly-Duménil**

1/ Rédigez en français un résumé 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									



**UELC complémentaire de M1-3**  
**Semestre automne 2018**

**Questions**

- Q1. Que signifie une lésion endovasculaire «Endovascular Injury » ?
- Q2. Que signifie une régulation à la hausse «Upregulation » ?
- Q3. Indiquer les noms des cellules principales que l'on peut trouver dans le tissu adipeux.
- Q4. Quelles sont les méthodes utilisées dans cette étude pour provoquer une lésion endovasculaire ? Pourquoi utiliser ces différentes méthodes dans la même étude ?
- Q5. Commenter les résultats des figures 1A et 1B. Quelle est votre conclusion ?

---

It is well known from both experimental and clinical observations that proinflammatory cytokines have a fundamental role in the initiation and progression of atherosclerosis.<sup>1-4</sup> In the setting of angioplasty, it is a generally accepted view that the first changes that precede neointimal formation take place in the endothelium and the luminal side of the vessel wall.<sup>5</sup> Endothelial denudation induces adhesion and migration of leukocytes, macrophages, and bone marrow-derived cells into the artery wall, which contribute to smooth muscle cell (SMC) proliferation.<sup>1,6</sup> On the other hand, little attention has been paid to the changes in the adventitia in response to injuries. It was reported that the adventitia is highly populated by various cell types, including leukocytes, macrophages, T cells, and mast cells, together with increased differentiation of resident fibroblasts into myofibroblasts after vascular injury.<sup>7-11</sup>

Accumulating evidence suggests that adipose tissue not only stores energy but also secretes various bioactive substances called adipocytokines. Obesity induces chronic in-

flammation in adipose tissue, which is associated with up-regulation of inflammatory cytokines and downregulation of adiponectin.<sup>12-14</sup> Previous studies suggested that excess accumulation of visceral fat is responsible for these changes. Perivascular fat is widely distributed throughout the arterial tree. Recently, we reported that periadventitial fat may protect against neointimal formation after angioplasty under physiological conditions and that inflammatory changes in the periadventitial fat may have a direct role in the pathogenesis of vascular disease accelerated by obesity.<sup>15</sup>

This study was designed to investigate the effect of endovascular injury on perivascular adipose tissue. Our results demonstrate that endovascular injury induces rapid and marked changes in periadventitial adipose tissue, which potentially influence neointimal hyperplasia. Our findings also provide insights into the mechanism by which vascular injury leads to phenotypic changes in perivascular adipose tissue.

---

## Materials and Methods

### Animals

C57BL/6 mice were purchased from Japan SLC, Inc. Tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ -deficient mice (C57BL/6 background) were previously described.<sup>16</sup> Monocyte chemoattractant protein (MCP)-1-deficient and interleukin (IL)-6-deficient mice (C57BL/6 background) were purchased from The Jackson Laboratory. Wistar rats were purchased from Clea Japan, Inc. All experimental procedures were approved by the University of Tokyo Ethics Committee for Animal Experiments and strictly adhered to the guidelines for animal experiments of the University of Tokyo.

### Mouse Model of Vascular Injury

Vascular injury was induced in mice as described previously.<sup>3,17</sup> A straight spring wire (0.38 mm in diameter, No.C-SF-15-15, COOK) was inserted into the femoral artery and left in place for 1 minute to denude and dilate the artery. Blood flow was restored. Perivascular adipose tissue was collected at day 1, 7, and 28 after the injury. The injured artery was harvested at day 1 and 28. Osmotic minipumps (Alzet) filled with either recombinant TNF- $\alpha$  (R&D Systems) or PBS were implanted beside the injured arteries at the time of vascular injury in TNF- $\alpha$ -deficient mice. Either TNF- $\alpha$  (0.5 or 5 ng/day) or PBS was delivered locally for 4 weeks.

### Rat Model of Vascular Injury

In the rat model, a 1.5-mm percutaneous transluminal coronary angioplasty catheter (Apollo 1.5 $\times$ 20 mm; Avantec Vascular Corp.) was introduced through the carotid artery to the left iliac artery using a guide wire and a C-arm digital fluoroscopy system (Sirus Power/C; Hitachi Medico). The balloon was dilated at 8 atmospheres for 1 minute. At 24 hours after the vascular injury, the perivascular adipose tissue was collected for gene expression analysis.

### Histological Analysis

For morphometric analysis, the femoral arteries were harvested at 4 weeks after the injury. Digitalized images of these vessels were obtained and analyzed using image analysis software (Image J, National Institutes of Health). Paraffin-embedded sections (4  $\mu$ m thick) were deparaffinized and blocked with 0.5% horse serum. The sections were then incubated with primary antibody against F4/80 (Serotec), CD3 (Pharmingen), MCP-1 (R&D Systems), or IL-6 (Santa Cruz Biotechnology, Inc.), followed by incubation with anti-rat immunoglobulin secondary antibody, avidin-biotin complex, and Vector Red substrate (Vector Laboratories). Sections were counterstained with hematoxylin. For immunofluorescent staining, the sections were incubated with rabbit anti-TNF- $\alpha$  antibody (Rockland) and rat anti-F4/80 antibody (Serotec) followed by incubation with secondary antibodies [Alexa Fluor 488-conjugated anti-rabbit immunoglobulin (Molecular Probes) and Alexa Fluor 647-conjugated anti-rat immunoglobulin (Molecular Probes)]. The sections were observed under a confocal microscope (FLUOVIEW FV300; Olympus). Electron microscopic study was performed (Hitachi H-7600) as described previously.<sup>18</sup>

### Evaluation of Adipocytokine Expression

RNA was isolated from pooled perivascular adipose tissues ( $n=3$  to 6 for each group) using a QIAGEN RNeasy Minikit (QIAGEN, Inc.), after which cDNA was synthesized using a Quantitect Reverse Transcription kit (QIAGEN, Inc.). Real-time PCR was then carried out in an MxPro Mx3000P (Stratagene) using SYBR GREEN PCR Master Mix (TOYOBO). The following primers were used: 5'-GATGGCAGAGATGGCACTCC-3' and 5'-CTTGCCAGTGCCGTCAT-3' for mouse and rat adiponectin, 5'-ACAACCACGGCCTTCCCTACTT-3' and 5'-CACGATTTCCAGAGAACATGTG-3' for mouse IL-6, 5'-TCCTACCCCAACTTCCAATGCTC-3' and 5'-TTG-GATGGTCTFGGTCCTTAGCC-3' for rat IL-6, 5'-CCACTCACCTGCTGCTACTCAT-3' and 5'-TGGTGATCTCTTTGAGCTCTCC-3' for mouse and rat MCP-1, 5'-TCAGCCCTTGCTTGCCCTCAT-3' and 5'-GCATAGCCAGCACCGAGGA-3' for mouse plasminogen acti-

ator inhibitor type-1, 5'-TGATGGTAGCACCATCTCCG-3' and 5'-TGTGCTACAGAGAGCTGCTCTTG-3' for rat plasminogen activator inhibitor type-1, 5'-TCCCAGTTCTCTTCAAGGGA-3' and 5'-GGTGAGGACACGCTAGTCGG-3' for mouse and rat TNF- $\alpha$ , and 5'-ATGACAACCTTTGTCAAGCTCATT-3' and 5'-GGTCCACCACCTGTTGCT-3' for GAPDH.

### Western Blot Analysis

Perivascular adipose tissue was harvested from the rat iliac artery at 24 hours after balloon injury and homogenized. Proteins were separated in denaturing sodium dodecyl sulfate 12.5% polyacrylamide gels and transferred onto a membrane. The membrane was incubated with an anti-adiponectin antibody (R&D Systems) at a 1:1000 dilution, followed by incubation with a secondary antibody conjugated with horseradish peroxidase. The signal was detected with an ECL-PLUS Western Blotting Detection System (GE Healthcare). The  $\beta$ -actin signal was used to quantify the relative content of adiponectin.

### Cell Culture

Murine 3T3-L1 preadipocytes, RAW264 macrophages, and rat vascular SMCs were grown in DMEM containing 50 U/mL penicillin/50  $\mu$ g/mL streptomycin with 10% FBS at 37°C in 5% CO<sub>2</sub>. 3T3-L1 preadipocytes were seeded in 6-well plates at an initial density of  $1 \times 10^5$  cells per well and incubated for an additional 2 days to allow the cells to reach confluence. 3T3-L1 cells were then exposed to induction medium containing 10% FBS/10  $\mu$ g/mL insulin/1  $\mu$ mol/L dexamethasone/500  $\mu$ mol/L 3-isobutyl-1-methylxanthine (IBMX) for up to 48 hours. The differentiated 3T3-L1 cells were fed a maintenance medium containing 10% FBS/5  $\mu$ g/mL insulin in DMEM and left undisturbed for an additional 9 days with a change of medium every 3 days (maturation period).

### Coculture of Adipocytes and Macrophages

Coculture of adipocytes and macrophages was performed as described previously.<sup>19</sup> RAW264 macrophages at an initial density of  $1 \times 10^5$  cells per well were cocultured with serum-starved differentiated 3T3-L1 adipocytes in the presence or absence of anti-TNF- $\alpha$  neutralizing antibody (1  $\mu$ g/mL; R&D Systems). As a control, adipocytes and macrophages were cultured separately. TNF- $\alpha$  concentration was measured using a mouse TNF- $\alpha$  ELISA kit (eBioscience) according to the manufacturer instructions.

### SMC Proliferation Assay

Rat vascular SMCs were seeded in 96-well plates at an initial density of  $2 \times 10^3$  cells per well and allowed to attach for 24 hours. The cells were starved for 24 hours and then incubated with conditioned medium for 48 hours. Cell proliferation was evaluated by 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4-sulfophenyl)-2H-tetrazolium (MTS) assay using CellTiter 96 Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay (Promega).

### Statistical Analysis

All results are expressed as mean  $\pm$  SEM. Differences between the 2 groups were assessed by Student's *t* tests. Data among more than 2 groups were assessed by ANOVA followed by Bonferroni multiple comparisons test. Values of  $P < 0.05$  were considered significant.

## Results

### Endovascular Injury Induced Rapid and Marked Changes in Adipocytokine Profile in Perivascular Adipose Tissue

To determine whether endovascular injury influences adipocytokine expression within periadventitial fat, we injured the femoral artery of wild-type C57BL/6 mice. A large wire was inserted into the femoral artery.<sup>3,17</sup> This wire injury led to complete endothelial denudation and marked dilatation of the

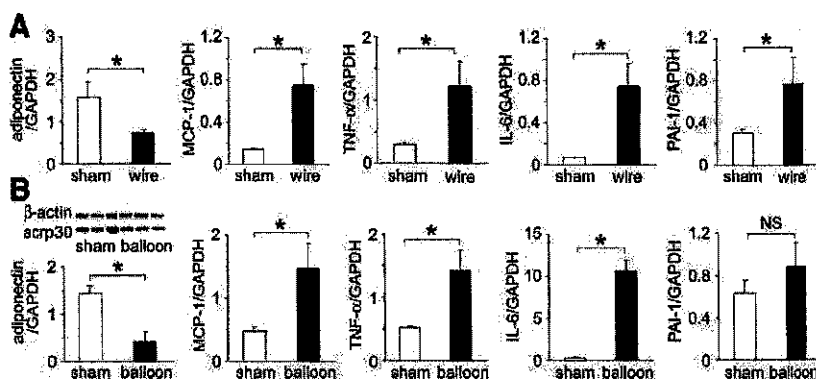


Figure 1. Endovascular injury markedly alters adipocytokine profile in periadventitial adipose tissue. A, Expression of adipocytokines mRNA in periadventitial fat around femoral artery from wild-type C57BL/6 mice at 1 day after sham operation or endovascular wire injury (n=4 each). Expression of adipocytokines mRNA was analyzed by quantitative real-time PCR. The level of expression was normalized to that of GAPDH. B, Expression of adipocytokines mRNA and protein level of adiponectin in periadventitial fat around iliac artery from Wistar rats at 1 day after sham operation or endovascular balloon injury (n=3 each). Expression of adipocytokines mRNA was analyzed by quantitative real-time PCR. The level of expression was normalized to that of GAPDH. Data are presented as mean  $\pm$  SEM, \* $P$ <0.05. NS, not significant. Left, Representative Western blottings in balloon-injured and sham-operated rats. Acrp 30, adiponectin.

lumen. Real-time PCR analysis revealed that endovascular wire injury induced marked downregulation of adiponectin expression ( $P$ <0.05) and upregulation of proinflammatory cytokines, such as MCP-1, TNF- $\alpha$ , IL-6, and plasminogen activator inhibitor type-1 ( $P$ <0.05), in periadventitial fat at 1 day after the injury (Figure 1A). These results indicate that endovascular wire injury affects not only the injured artery itself but also periadventitial adipose tissue.

Next, we used a rat iliac artery transluminal balloon injury model to avoid potential inflammation in the adventitia induced by the surgical procedure. A percutaneous transluminal coronary angioplasty balloon was inserted into iliac artery and inflated for 1 minute. After 1 day, there was upregulation of proinflammatory cytokines and downregulation of adiponectin in the periadventitial fat ( $P$ <0.05) (Figure 1B). Adiponectin downregulation was also confirmed at protein level. These results indicate that endovascular balloon injury affects expression of adipocytokines in perivascular fat in the rat.

### Inflammatory Cells Infiltrated Into Perivascular Fat in Response to Endovascular Injury

To investigate whether endovascular injury induces histological changes in periadventitial fat, we performed immunohistochemical staining and electron microscopic observation. Immunohistochemical analysis detected accumulation of F4/80-positive macrophages and CD3-positive T cells in periadventitial fat after endovascular injury in mice (Figure 2A through 2C). Electron microscopic observation revealed accumulation of inflammatory cells, including foam cells (Figure 2D), macrophages (Figure 2E), and mast cells (Figure 2F) within periadventitial adipose tissues in rats.

### TNF- $\alpha$ Mediated Adipocytokine Changes Induced by Endovascular Injury

To obtain insights into the mechanism by which endovascular injury induced phenotypic modification of periadventitial fat, we induced wire-mediated endovascular injury in C57BL/6 wild-type, TNF- $\alpha$ -deficient, MCP-1-deficient, and IL-6-deficient mice. Downregulation of adiponectin induced by

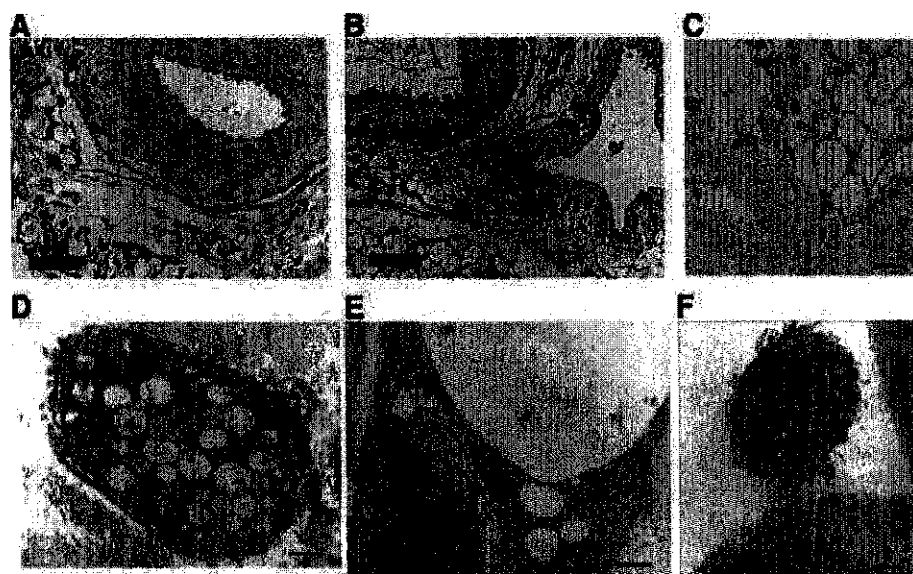
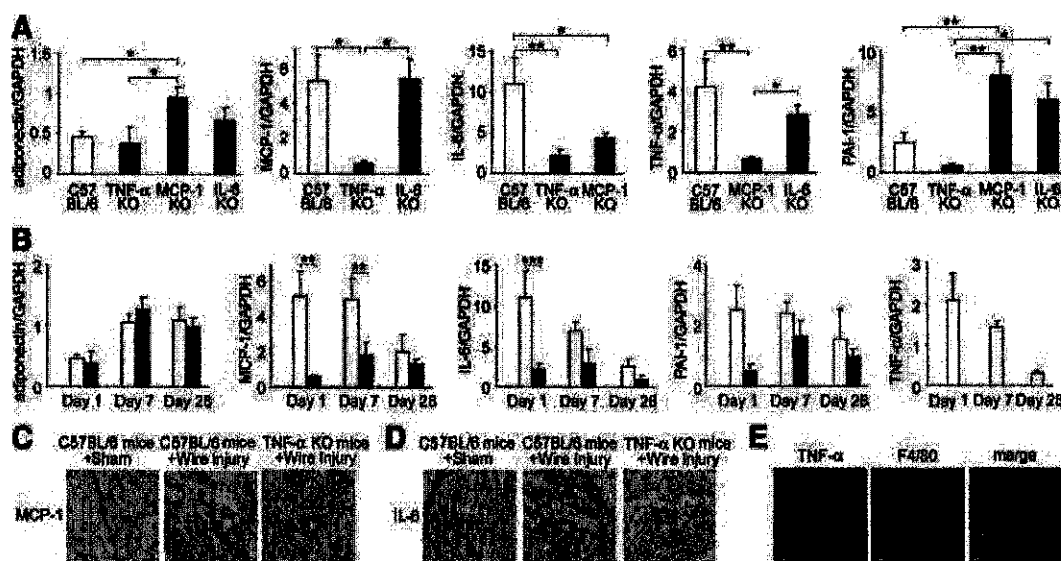


Figure 2. Endovascular injury induced accumulation of inflammatory cells in periadventitial fat. A through C, Immunohistochemical analysis showed accumulation of F4/80-positive macrophages [sham (A) and wire (B)] and CD3-positive T cells (C) in periadventitial fat at 1 day after wire-mediated endovascular injury in wild-type mice. Scale bar indicates 100  $\mu$ m. D through F, Electron microscopic observation revealed that endovascular injury increased inflammatory cells, including foam cells (D), macrophages (E), and mast cells (F) within periadventitial fat. Scale bar indicates 5  $\mu$ m.



**Figure 3.** TNF- $\alpha$  mediates phenotypic modification of periadventitial adipose tissue in response to endovascular injury. **A**, Expression of adipocytokines mRNA in periadventitial fat around the femoral artery of wild-type C57BL/6 ( $n=4$ ), TNF- $\alpha$ -deficient (TNF- $\alpha$  KO) ( $n=3$ ), MCP-1 KO ( $n=6$ ), and IL-6 KO ( $n=5$ ) mice at 1 day after endovascular wire injury. Expression of mRNA was analyzed by quantitative real-time PCR. Data were normalized to that of GAPDH and expressed as mean  $\pm$  SEM, \* $P<0.05$ ; \*\* $P<0.01$ . NS, not significant. **B**, Expression of adipocytokines mRNA in periadventitial fat around the femoral artery of wild-type C57BL/6 (open columns) and TNF- $\alpha$  KO (closed columns) mice at 1 day (C57BL/6,  $n=4$ ; TNF- $\alpha$  KO,  $n=3$ ), 7 days (C57BL/6,  $n=6$ ; TNF- $\alpha$  KO,  $n=6$ ), and 28 days (C57BL/6,  $n=6$ ; TNF- $\alpha$  KO,  $n=5$ ), after endovascular wire injury ( $n=3$ ). Expression of mRNA was analyzed by quantitative real-time PCR. Data were normalized to that of GAPDH and expressed as mean  $\pm$  SEM, \*\* $P<0.01$ ; \*\*\* $P<0.001$ . NS, not significant. **C** and **D**, Immunohistochemical analysis showed that MCP-1 (**C**) and IL-6 (**D**) were upregulated at protein level in periadventitial fat at 1 day after wire-mediated endovascular injury in wild-type mice compared with that in TNF- $\alpha$  KO mice. **E**, Immunofluorescent staining showed that infiltrating F4/80-positive macrophages (red) strongly and adipocytes moderately expressed TNF- $\alpha$  (green).

vascular injury was attenuated in MCP-1-deficient mice (Figure 3A). Upregulation of proinflammatory cytokines was markedly attenuated in TNF- $\alpha$ -deficient mice compared with that in wild-type mice at day 1. Downregulation of adiponectin and upregulation of proinflammatory cytokines were most prominent at day 1 compared with those at day 7 or day 28 in wild-type mice (Figure 3B). Immunohistochemical analysis showed that MCP-1 (Figure 3C) and IL-6 (Figure 3D) were upregulated at protein level in periadventitial fat at 1 day after wire-mediated endovascular injury in wild-type mice. The upregulation of MCP-1 and IL-6 was attenuated in TNF- $\alpha$  knockout (KO) mice. Double immunofluorescent staining revealed that infiltrating F4/80-positive macrophages were strongly positive for TNF- $\alpha$  (Figure 3E). Adipocytes also expressed TNF- $\alpha$  moderately. These results indicate that endovascular wire injury induced acute inflammatory changes in periadventitial adipose tissue and suggest that macrophage infiltration and TNF- $\alpha$  may play a role in transmitting endovascular injury to adipocytokine changes.

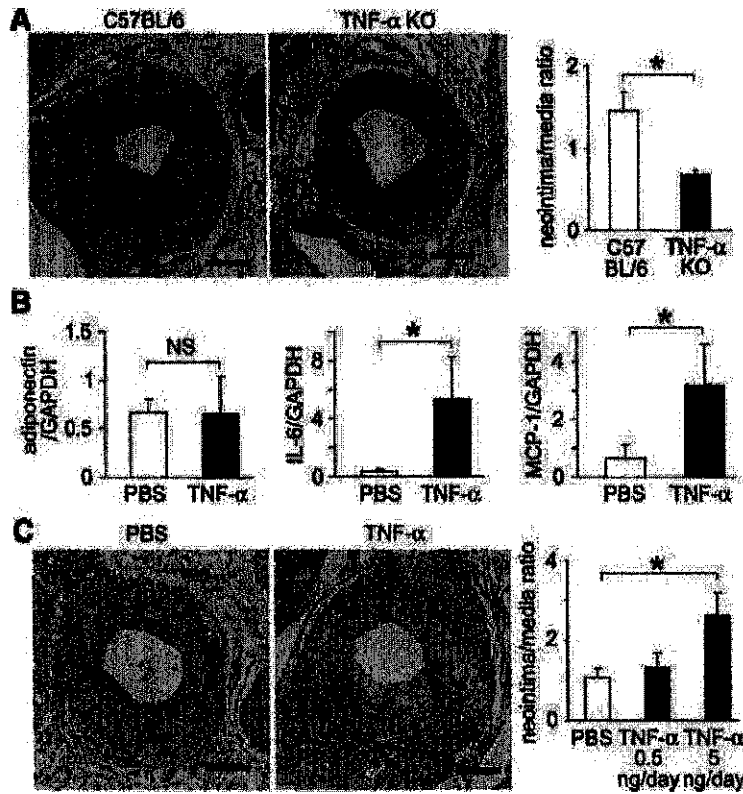
### TNF- $\alpha$ Secreted From Periadventitial Adipose Tissue Plays an Atherogenic Role in Neointima Formation After Endovascular Injury

To investigate the role of TNF- $\alpha$  in the pathogenesis of neointima formation after endovascular injury, we compared the lesion size in TNF- $\alpha$ -deficient mice with that in wild-type mice using wire injury model. Neointimal formation was attenuated in TNF- $\alpha$ -deficient mice (Figure 4A). Next, we delivered TNF- $\alpha$  locally to the periadventitial area of TNF- $\alpha$ -deficient mice using an osmotic minipump. Both femoral

arteries were injured. Osmotic minipumps filled with either TNF- $\alpha$  or PBS were implanted beside the injured arteries. Local delivery of TNF- $\alpha$  increased proinflammatory adipocytokines in perivascular adipose tissue (Figure 4B). However, adiponectin expression was not affected. Four weeks after endovascular injury, perivascular delivery of TNF- $\alpha$  to the femoral artery (5 ng/day) enhanced neointimal hyperplasia compared with the contralateral femoral artery onto which PBS was delivered in TNF- $\alpha$ -deficient mice (Figure 4C). These findings indicate the central role of TNF- $\alpha$  in mediating vascular injury signaling for the change in adipocytokine expression in adjacent perivascular adipose tissue.

### Conditioned Medium From Coculture of Adipocytes and Macrophages Stimulated SMC Proliferation

It was reported that coculture of differentiated 3T3-L1 adipocytes and the macrophage cell line RAW264 resulted in marked upregulation of proinflammatory adipocytokines and downregulation of the antiinflammatory cytokine adiponectin.<sup>19</sup> To examine the effect of macrophage infiltration into adipose tissue on vascular remodeling, SMCs were cultured with conditioned medium from coculture of differentiated 3T3-L1 adipocytes and RAW264 macrophages. Conditioned medium from coculture stimulated rat vascular SMC proliferation more than that from the control culture (Figure 5A). TNF- $\alpha$  concentration increased in the conditioned medium from the coculture compared with that from the control culture (Figure 5B). A neutralizing anti-TNF- $\alpha$  antibody abrogated the stimulating effect of the conditioned medium



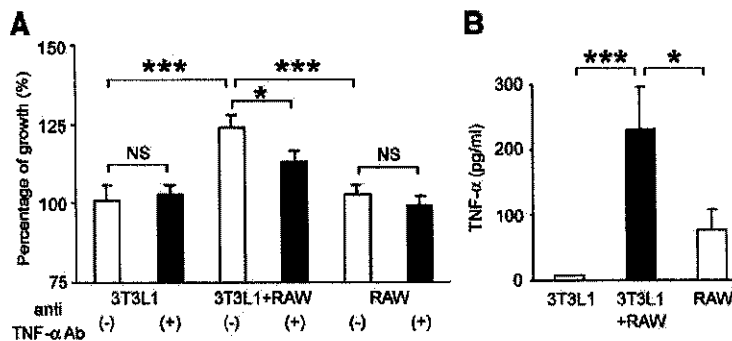
**Figure 4.** TNF- $\alpha$  plays an atherogenic role in adipocytokines changes and in neointima formation after endovascular injury. **A**, Morphometric analysis of injured femoral arteries from wild-type C57BL/6 mice and TNF- $\alpha$  KO mice at 4 weeks after wire-induced injury (n=7 each). **B**, PBS or TNF- $\alpha$  was delivered locally to the perivascular area in TNF- $\alpha$  deficient mice. Expression of adipocytokines mRNA in periadventitial fat around femoral artery in TNF- $\alpha$  KO mice with or without TNF- $\alpha$  administration at 4 weeks after endovascular wire injury (n=3 each). Expression of mRNA was analyzed by quantitative real-time PCR. Expression was normalized to that of GAPDH. Bars denote mean $\pm$ SEM, \*P<0.05. NS, not significant. **C**, Effect of perivascular TNF- $\alpha$  administration on neointimal formation in TNF- $\alpha$  KO mice. Morphometric analysis of injured femoral arteries in TNF- $\alpha$  KO mice with or without TNF- $\alpha$  administration at 4 weeks after wire-induced injury (n=3 each).

from the coculture on vascular SMC proliferation. The anti-TNF- $\alpha$  antibody had no significant effect on SMC proliferation in the presence of medium from the control culture of 3T3-L1 or RAW alone (Figure 5A). A neutralizing anti-MCP-1 or anti-IL-6 antibody also abrogated the stimulating effect of the conditioned medium from the coculture on vascular SMC proliferation (please see supplemental data, available online at <http://atvb.ahajournals.org>).

**Discussion**

In the present study, we found that endovascular injury induces rapid phenotypic modification of perivascular adipose tissue. Proinflammatory adipocytokines were upregulated, and adiponectin was downregulated. These changes were associated with infiltration of inflammatory cells. It was suggested that TNF- $\alpha$  plays a central role in the changes in periadventitial adipose tissue, which potentially influence neointimal formation following vascular injury.

It has been considered that endovascular injury causes inflammatory and proliferative responses in the injured vessels on the luminal side.<sup>5</sup> Numerous studies have focused on the key molecules that transmit endothelial injury signals to bring about infiltration of inflammatory cells into the vessel wall from the luminal side. On the other hand, accumulating evidence suggests that inflammatory response in the adventitia may also play a crucial role in the pathogenesis of vascular diseases.<sup>20-22</sup> Roles of the vasa vasorum,<sup>22</sup> mast cells,<sup>11,21</sup> fibroblasts,<sup>7,9,23</sup> leukocytes, macrophages,<sup>10</sup> and adipose tissue<sup>15</sup> in the adventitia have been reported. Cellular components of adipose tissue include mature adipocytes, preadipocytes, microvasculature, nerve fibers, monocytes, macrophages, and other blood cells. Here, we detected foam cells, which are usually found in atherosclerotic lesions and within the periadventitia following angioplasty. Moreover, we also observed activated macrophages and mast cells with granules within periadventitial adipose tissue. It has



**Figure 5.** Conditioned medium from the coculture of adipocytes and macrophages stimulated SMC proliferation. **A**, RAW264 macrophages at an initial density of  $1 \times 10^5$  cells per well were cocultured with serum-starved differentiated 3T3-L1 adipocytes in the absence or presence of a neutralizing anti-TNF- $\alpha$  antibody (TNF- $\alpha$  Ab; 1  $\mu$ g/mL) (n=5). The conditioned medium from the coculture was added to SMCs. SMC proliferation was evaluated by MTS assay. Bars indicate mean $\pm$ SEM, \*P<0.05; \*\*\*P<0.001. NS, not significant. **B**, TNF- $\alpha$  concentration increased in the conditioned medium from the coculture compared with the control culture (n=4). Bars indicate mean $\pm$ SEM, \*P<0.05; \*\*\*P<0.001.

been reported that a vicious cycle between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes in adipose tissue.<sup>19</sup> Our results indicate that endovascular injury may contribute to an augmented interaction between local adipocytes and inflammatory cells within periadventitial adipose tissue.

Dysregulated secretion of adipocytokines, ie, upregulated secretion of inflammatory cytokines, such as TNF- $\alpha$ , IL-6, MCP-1, and plasminogen activator inhibitor type-1, and downregulated secretion of antiinflammatory cytokines, such as adiponectin, has been shown to be involved in the pathogenesis of the metabolic syndrome. Clinical studies have shown that visceral obesity is a more important risk factor for cardiovascular disease than is sc obesity.<sup>24</sup> On the other hand, periadventitial adipose tissue was considered as an organ mainly acting as a structural support for blood vessels. Recent studies suggested that perivascular adipose tissue, particularly epicardial fat, plays an important role in maintenance of vascular homeostasis and in vascular remodeling under physiological and pathological conditions.<sup>25</sup> It has been shown that periadventitial fat is an important source of adipocytokines, which might contribute to the progression of obesity-associated atherosclerosis.<sup>15,26-30</sup> Greenstein et al<sup>31</sup> suggested that adiponectin secreted from local perivascular adipose tissue physiologically modulates local vascular tone by increasing nitric oxide bioavailability, which is lost in obesity. Although some clinical studies have suggested that the characteristics of epicardial fat are altered in patients with coronary artery disease,<sup>32,33</sup> it remains to be determined whether vascular injury induces phenotypic changes in adjacent perivascular fat. In this study, we investigated the changes in periadventitial adipose tissues in response to endovascular injury in detail. Our results indicate that endovascular injury induces periadventitial fat inflammation.

Previous studies have reported that adiponectin-deficient mice showed severe neointimal thickening and increased proliferation of vascular SMCs in injured arteries.<sup>34</sup> Recently, we showed that adiponectin secreted from perivascular fat may play a protective role in neointima formation after vascular injury in lean mice and that obesity causes inflammatory changes and downregulation of adiponectin in the periadventitial adipose tissue, which potentially influence enhanced lesion formation after vascular injury.<sup>15</sup> In the present study, we showed the role of TNF- $\alpha$  secreted from perivascular fat. It is likely that changes in both adiponectin and inflammatory adipocytokine expression in perivascular adipose tissue potentially play a role in the pathogenesis of neointimal formation after angioplasty.

We investigated phenotypic modification of periadventitial fat induced by endovascular injury in wild-type, TNF- $\alpha$ -deficient, MCP-1-deficient, and IL-6-deficient mice. Interestingly, downregulation of adiponectin was attenuated in MCP-1-deficient mice, suggesting a crucial role of MCP-1 in regulation of adiponectin expression in periadventitial fat. Upregulation of TNF- $\alpha$  and IL-6 was attenuated in MCP-1-deficient mice. On the other hand, there was no significant difference between wild-type and IL-6-deficient mice in expression of adiponectin, MCP-1, and TNF- $\alpha$  in perivascular fat at 1 day after injury. Taken together, these results

suggest that TNF- $\alpha$  plays a central role in phenotypic modulation of periadventitial fat induced by endovascular injury.

We demonstrated that TNF- $\alpha$ -deficient mice have decreased periadventitial fat inflammation and attenuated neointimal hyperplasia in response to endovascular injury. Continuous periadventitial administration of recombinant TNF- $\alpha$  protein augmented periadventitial fat inflammation and exacerbation of neointimal progression in response to endovascular injury in TNF- $\alpha$ -deficient mice. Clinical studies have shown an increased risk of recurrent coronary events in myocardial infarction patients with elevated TNF- $\alpha$ <sup>35</sup> and an association between carotid atherosclerosis and plasma TNF- $\alpha$  level.<sup>36</sup> Our previous study demonstrated that elevated TNF- $\alpha$  contributed to lesion formation after angioplasty in a mouse myocardial infarction model.<sup>3</sup> It was shown that TNF- $\alpha$ -deficient mice have attenuated atherosclerosis<sup>37-39</sup> and that TNF- $\alpha$  inhibition improved neointimal hyperplasia after angioplasty in animal models.<sup>3,40</sup> Clinical studies also reported that obese patients have an elevated TNF- $\alpha$  level.<sup>41</sup> It was reported that a vicious cycle between adipocytes and macrophages via TNF- $\alpha$  and free fatty acids aggravates inflammatory changes in adipose tissue in obesity.<sup>19</sup> Although these clinical and experimental studies suggest that TNF- $\alpha$  is one of the key molecules in both cardiovascular disease and obesity, only the role of systemically circulating TNF- $\alpha$ , but not local distribution of TNF- $\alpha$ , has been focused in the pathogenesis of vascular diseases. Our present study suggests that periadventitial TNF- $\alpha$  may directly influence the pathogenesis of vascular remodeling.

Our *in vitro* study showed that the conditioned medium from coculture of differentiated 3T3-L1 adipocytes and RAW264 macrophages induced marked SMC proliferation compared with individual culture of adipocytes or macrophages. Blockade of TNF- $\alpha$  with a neutralizing antibody in coculture effectively inhibited the stimulating effect of the conditioned medium on SMC proliferation. These results suggest that TNF- $\alpha$  mediates the phenotypic change of adipocyte in response to vascular injury. It was reported that periadventitial inflammatory cells contribute to vascular remodeling after angioplasty.<sup>10</sup> Our findings suggest that periadventitial adipose tissue and infiltrating inflammatory cells may have synergistic deleterious effects on lesion formation in response to vascular injury.

In summary, our findings suggest that endovascular injury induces rapid and marked changes in perivascular adipose tissue. It is likely that TNF- $\alpha$  may mediate these changes. Phenotypic change of perivascular fat may have a potential role in neointimal hyperplasia after vascular injury.

## References

- Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115–126.
- Serrano CV Jr, Ramirez JA, Venturini M, Arie S, D'Amico E, Zweier JL, Pileggi F, da Luz PL. Coronary angioplasty results in leukocyte and platelet activation with adhesion molecule expression. Evidence of inflammatory responses in coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:1276–1283.
- Takaoka M, Uemura S, Kawata H, Imagawa K, Takeda Y, Nakatani K, Naya N, Horii M, Yamano S, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, Saito Y. Inflammatory response to acute myocardial infarction augments neointimal hyperplasia after vascular injury in a remote artery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:2083–2089.
- Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420:868–874.
- Schwartz SM, deBlois D, O'Brien FR. The intima. Soil for atherosclerosis and restenosis. *Circ Res*. 1995;77:445–465.
- Sata M, Saiura A, Kunisato A, Tojo A, Okada S, Tokuhisa T, Hirai H, Makuuchi M, Hirata Y, Nagai R. Hematopoietic stem cells differentiate into vascular cells that participate in the pathogenesis of atherosclerosis. *Nat Med*. 2002;8:403–409.
- Sartore S, Chiavegato A, Paggini E, Franch R, Puato M, Ausoni S, Pauletto P. Contribution of adventitial fibroblasts to neointima formation and vascular remodeling: from innocent bystander to active participant. *Circ Res*. 2001;89:1111–1121.
- Shi Y, O'Brien JE, Fard A, Mannion JD, Wang D, Zalewski A. Adventitial myofibroblasts contribute to neointimal formation in injured porcine coronary arteries. *Circulation*. 1996;94:1655–1664.
- Li G, Chen YF, Kelpke SS, Oparil S, Thompson JA. Estrogen attenuates integrin- $\beta$ (3)-dependent adventitial fibroblast migration after inhibition of osteopontin production in vascular smooth muscle cells. *Circulation*. 2000;101:2949–2955.
- Okamoto E, Couse T, De Leon H, Vinten-Johansen J, Goodman RB, Scott NA, Wilcox JN. Perivascular inflammation after balloon angioplasty of porcine coronary arteries. *Circulation*. 2001;104:2228–2235.
- Bot I, de Jager SC, Zernecke A, Lindstedt KA, van Berkel TJ, Weber C, Biessen EA. Perivascular mast cells promote atherogenesis and induce plaque destabilization in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*. 2007;115:2516–2525.
- Grundy SM. Metabolic syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1093–1100.
- Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005;365:1415–1428.
- Lau DC, Dhillon B, Yan H, Szmítko PE, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;288:H2031–H2041.
- Takaoka M, Nagata D, Kihara S, Shimomura I, Kimura Y, Tabata Y, Saito Y, Nagai R, Sata M. Periadventitial adipose tissue plays a critical role in vascular remodeling. *Circ Res*. 2009;105:906–911.
- Taniguchi T, Takata M, Ikeda A, Momotani E, Sekikawa K. Failure of germinal center formation and impairment of response to endotoxin in tumor necrosis factor  $\alpha$ -deficient mice. *Lab Invest*. 1997;77:647–658.
- Sata M, Maejima Y, Adachi F, Fukino K, Saiura A, Sugiura S, Aoyagi T, Imai Y, Kurihara H, Kimura K, Omata M, Makuuchi M, Hirata Y, Nagai R. A mouse model of vascular injury that induces rapid onset of medial cell apoptosis followed by reproducible neointimal hyperplasia. *J Mol Cell Cardiol*. 2000;32:2097–2104.
- Sata M, Tanaka K, Ishizaka N, Hirata Y, Nagai R. Absence of p53 Leads to accelerated neointimal hyperplasia after vascular injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:1548–1552.
- Suganami T, Nishida J, Ogawa Y. A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes: role of free fatty acids and tumor necrosis factor  $\alpha$ . *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:2062–2068.
- Moreno PR, Purushothaman KR, Fuster V, O'Connor WN. Intimomedial interface damage and adventitial inflammation is increased beneath disrupted atherosclerosis in the aorta: implications for plaque vulnerability. *Circulation*. 2002;105:2504–2511.
- Laine P, Kaartinen M, Penttilä A, Panula P, Paaavonen T, Kovanen PT. Association between myocardial infarction and the mast cells in the adventitia of the infarct-related coronary artery. *Circulation*. 1999;99:361–369.
- Kwon HM, Sangiorgi G, Ritman EL, Lerman A, McKenna C, Virmani R, Edwards WD, Holmes DR, Schwartz RS. Adventitial vasa vasorum in balloon-injured coronary arteries: visualization and quantitation by a microscopic three-dimensional computed tomography technique. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:2072–2079.
- Shi Y, Pieniek M, Fard A, O'Brien J, Mannion JD, Zalewski A. Adventitial remodeling after coronary arterial injury. *Circulation*. 1996;93:340–348.
- Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*. 2006;444:875–880.
- Lohn M, Dubrovska G, Lauterbach B, Luft FC, Gollasch M, Sharma AM. Periadventitial fat releases a vascular relaxing factor. *FASEB J*. 2002;16:1057–1063.
- Henrichot E, Juge-Aubry CE, Pemin A, Pache JC, Velebit V, Dayer JM, Meda P, Chizzolini C, Meier CA. Production of chemokines by perivascular adipose tissue: a role in the pathogenesis of atherosclerosis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:2594–2599.
- Gollasch M, Dubrovska G. Paracrine role for perivascular adipose tissue in the regulation of arterial tone. *Trends Pharmacol Sci*. 2004;25:647–653.
- Gao YJ. Dual modulation of vascular function by perivascular adipose tissue and its potential correlation with adiposity/lipoatrophy-related vascular dysfunction. *Curr Pharm Des*. 2007;13:2185–2192.
- Galvez B, de Castro J, Herold D, Dubrovska G, Arribas S, Gonzalez MC, Aranguez J, Luft FC, Ramos MP, Gollasch M, Fernandez Alfonso MS. Perivascular adipose tissue and mesenteric vascular function in spontaneously hypertensive rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:1297–1302.
- Chatterjee TK, Stoll LL, Denning GM, Harrelson A, Blomkalns AL, Idelman G, Rothenberg FG, Nelmer B, Romig-Martin SA, Dickson EW, Rudich S, Weintraub NL. Proinflammatory phenotype of perivascular adipocytes: influence of high-fat feeding. *Circ Res*. 2009;104:541–549.
- 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*. 2009;119:1661–1670.
- Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, Sarov-Blat L, O'Brien S, Keiper EA, Johnson AG, Martin J, Goldstein BJ, Shi Y. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation*. 2003;108:2460–2466.
- Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: a review. *Am Heart J*. 2007;153:907–917.
- Matsuda M, Shimomura I, Sata M, Arita Y, Nishida M, Maeda N, Kumada M, Okamoto Y, Nagaretani H, Nishizawa H, Kishida K, Komuro R, Onchi N, Kihara S, Nagai R, Funahashi T, Matsuzawa Y. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipovascular axis. *J Biol Chem*. 2002;277:37487–37491.
- Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Lepage S, Braunwald E. Elevation of tumor necrosis factor- $\alpha$  and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation*. 2000;101:2149–2153.
- Skoog T, Dichtl W, Boquist S, Skoglund-Andersson C, Karpe F, Tang R, Bond MG, de Faire U, Nilsson J, Eriksson P, Hamsten A. Plasma tumor necrosis factor- $\alpha$  and early carotid atherosclerosis in healthy middle-aged men. *Eur Heart J*. 2002;23:376–383.
- Zimmerman MA, Selzman CH, Reznikov LL, Miller SA, Raeburn CD, Emmick J, Meng X, Harken AH. Lack of TNF- $\alpha$  attenuates intimal hyperplasia after mouse carotid artery injury. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2002;283:R505–R512.
- Branan L, Hovgaard L, Nitulescu M, Bengtsson E, Nilsson J, Jovinge S. Inhibition of tumor necrosis factor- $\alpha$  reduces atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:2137–2142.
- Ohta H, Wada H, Niwa T, Kirii H, Iwamoto N, Fujii H, Saito K, Sekikawa K, Seishima M. Disruption of tumor necrosis factor- $\alpha$  gene diminishes the development of atherosclerosis in ApoE-deficient mice. *Atherosclerosis*. 2005;180:11–17.
- Takeda R, Suzuki E, Satonaka H, Oba S, Nishimatsu H, Omata M, Fujita T, Nagai R, Hirata Y. Blockade of endogenous cytokines mitigates neointimal formation in obese Zucker rats. *Circulation*. 2005;111:1398–1406.
- Cartier A, Lemieux I, Almeras N, Tremblay A, Bergeron J, Despres JP. Visceral obesity and plasma glucose-insulin homeostasis: contributions of interleukin-6 and tumor necrosis factor- $\alpha$  in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:1931–1938.



**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 2018/ 2019**

*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 11 pages numérotées de 1 à 11*

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

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

## UELC M1 Complémentaire 3A (M1-3)

Semestre Automne 2018 - 2019

### Examen

(Questions avec réponse courte)

**Question 1 :** Quels sont les objectifs de cette étude ?

**Question 2 :** Le " Western diet " est un régime riche en lipides comparé au " normal standard chow diet " (régime normal). Pourquoi les auteurs ont-ils utilisé le régime riche en lipides dans cette étude ?

**Question 3 :** Pourquoi les auteurs ont-ils étudié la relaxation vasculaire induite par l'acétylcholine ?

**Question 4 :** Quel est l'intérêt de doser la Mcp-1 (monocyte chemoattractant protein-1) circulante dans cette étude ?

**Question 5 :** Selon les résultats de cette étude, quels sont les mécanismes possibles dans l'apparition de l'athérosclérose après transplantation du tissu adipeux viscéral autour de la carotide ?

**Question 6 :** Selon vous, quels sont les limitations et les points méthodologiques à améliorer dans cette étude ?

## 1. Introduction

Excessive visceral adipose tissue is independently associated with cardiovascular events [1]. In addition to triggering a systemic inflammatory state [2], visceral adipose tissue may also exert effects on local, adjacent tissues. For example, increases in the volume of the adipose tissue that overlays the coronary arteries, the epicardial fat, is associated with increased presence of noncalcified coronary plaques [3,4] and total coronary occlusions [5]. This association is independent of total visceral fat mass, hypertension, dyslipidemia, and diabetes, suggesting there may be a direct local effect of the epicardial fat on coronary atherosclerosis. However, the causal role of perivascular fat on the progression of atherosclerosis in arteries directly underlying the adipose tissue is unknown.

We have previously shown that transplantation of adipose tissue can be used as a tool to study effects of inflammatory fat (i.e. fat with increased macrophage content compared to lean endogenous

fat) on clinically relevant endpoints without other confounding metabolic effects of obesity [6]. To determine whether perivascular, inflammatory adipose tissue is sufficient to cause endothelial dysfunction and atherosclerosis, we performed transplantation of visceral and subcutaneous fat to the common carotid artery of atherosclerosis-prone, apolipoprotein E deficient (*ApoE*<sup>-/-</sup>) mice. We also examined the effect of P-selectin glycoprotein ligand-1 (*Psgl-1*) deficiency on the effect of perivascular transplanted fat on atherosclerosis since deficiency of *Psgl-1* has been shown to be protective against both visceral adipose tissue inflammation and atherosclerosis [7,8].

## 2. Materials and methods

### 2.1. Mice

10 week old male *ApoE*<sup>-/-</sup> and combined *ApoE*<sup>-/-</sup>, *Psgl-1*<sup>-/-</sup> mice were used, all on the C57BL/6J background strain. Original breeding pairs were purchased from Jackson Laboratory (Bar Harbor, ME). *ApoE*<sup>-/-</sup>, *Psgl-1*<sup>-/-</sup> mice were generated by first crossing *ApoE*<sup>-/-</sup> mice to *Psgl-1*<sup>-/-</sup> mice and then intercrossing *ApoE*<sup>+/-</sup>, *Psgl-1*<sup>+/-</sup> breeders to produce *ApoE*<sup>-/-</sup>, *Psgl-1*<sup>-/-</sup> and *ApoE*<sup>-/-</sup>, *Psgl-1*<sup>+/-</sup> littermates. Mice were housed in specific pathogen-free facilities and

were fed a normal chow diet (Laboratory Rodent Diet 5001, 5% fat, LabDiet, New Brunswick, NJ) prior to and 4 weeks following the surgery (to facilitate healing), after which they were switched to Western diet (Rodent Western Diet #D12079B, Research Diet, New Brunswick, NJ) for 4 weeks. Mice were sacrificed 8 weeks post-operatively.

All procedures conformed to the *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* published by the US National Institutes of Health (NIH Publication No. 85-23, revised 1996) and were approved by the University of Michigan Committee on Use and Care of Animals.

## 2.2. Adipose transplantation to carotid artery

All recipient mice were anesthetized with intraperitoneal (i.p.) injection of sodium pentobarbital (67 mg/kg). Sixty mg of visceral (epididymal) adipose tissue was removed from *ApoE*<sup>-/-</sup> donors, and implanted adjacent to the right common carotid artery of the recipient *ApoE*<sup>-/-</sup> and *ApoE*<sup>-/-</sup>, *Psgl-1*<sup>-/-</sup> mice. Control *ApoE*<sup>-/-</sup> mice received 60 mg of subcutaneous inguinal fat. Sham-operated *ApoE*<sup>-/-</sup> mice underwent the same surgery without a fat transplant. Skin was sutured with 6-0 nylon filament.

## 2.3. Measurements of *Mcp-1*, insulin, glucose and cholesterol

Blood samples from mice were collected by retro-orbital bleeding using capillary tubes (Kimble Chase, Vineland, NJ). Commercially available murine ELISA kits were used to measure monocyte chemoattractant protein-1 (*Mcp-1*) (R&D Systems, Minneapolis, MN) and fasting insulin (Crystal Chem Inc., Downers Grove, IL). Glucose was measured after overnight fasting with a glucometer using test strips (Ascensia® Contour, Bayer HealthCare LLC, Mishawaka, IN) and total cholesterol was measured with a colorimetric assay (Wako Chemicals USA, Inc., Richmond, VA).

## 2.4. Atherosclerosis quantification

Eight weeks after the operation, mice were euthanized with sodium pentobarbital (67 mg/kg) and blood was collected via cardiac puncture. Animals were perfused with PBS at physiologic pressure, and then fixed using formalin with a 25-gauge needle inserted into the left ventricle, at a rate of 1 ml/min. The carcass was fixed in formalin and the arterial tree was then dissected and placed in 70% ethanol. After removing the connective tissue from the arterial trees, the right common carotid arteries were left intact, stained with oil-red-O and pinned on wax. Atherosclerotic lesion area was assessed as % coverage of the right carotid tube. To quantitate lesion thickness, right carotid arteries were analyzed by cross sections. Sections of the paraffin embedded right common carotid arteries were cut at 5  $\mu$ m intervals at the site of the adipose transplant. 3 different areas were sampled along the carotid artery spaced 100  $\mu$ m apart. All images were analyzed with Image-Pro Plus software (Media Cybernetics).

## 2.5. Immunohistochemistry

Immunohistochemistry was performed to characterize lesion composition. Carotid artery cross sections were stained with hematoxylin & eosin (H&E), monoclonal antibodies to Mac-3 (BD Biosciences, San Jose, CA), and  $\alpha$ -smooth muscle actin (Millipore (Chemicon), Billerica, MA) as previously described [9] to quantify macrophages and smooth muscle cells, respectively. A goat anti-mouse fibrin(ogen) polyclonal antibody (Nordic Immunological Laboratories, The Netherlands), and Masson Trichrome staining (Sigma-Aldrich, St Louis, MO) were used to quantify fibrin(ogen) and connective tissue elements in the plaque, respectively. Transplanted adipose tissue was removed from the dissected artery at

the time of sacrifice, fixed in formalin and embedded in paraffin. Adipose tissue cross sections were cut at 5  $\mu$ m intervals and stained with the Mac-3 monoclonal antibody (BD Biosciences, San Jose, CA) for macrophages and rabbit polyclonal antibody to CD31 (PECAM-1) (Abcam, Cambridge, MA) for endothelium. Three fields (40 $\times$  magnification) were studied per slide.

## 2.6. Pressure myography

Carotid artery fat transplantation was performed to 10 week old *ApoE*<sup>-/-</sup> mice with visceral and subcutaneous adipose tissue. Mice were fed with standard chow for one week post-operatively followed by Western diet for 1.5 weeks. Mice were sacrificed earlier at 2.5 weeks following transplantation in attempts to avoid development of severe lesions in the transplanted carotid artery, which might confound the myograph procedure. Following anesthesia with sodium pentobarbital (67 mg/kg, i.p.) and exsanguination via right ventricle phelobotomy, a segment of the right common carotid artery distal to the fat transplant site was removed and placed into a silastic-elastomer lined petridish filled with Physiological Salt Solution (PSS) (equilibrated with 5% CO<sub>2</sub>-95% O<sub>2</sub>) containing (in mmol/l): NaCl 120, KCl 4.7, MgSO<sub>4</sub> 1.18, CaCl<sub>2</sub> 2.5, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.18, NaHCO<sub>3</sub> 25, glucose 5.5, EDTA 0.026, pH 7.4. The surrounding connective tissue was gently cleared and a vessel segment 3 mm in length was mounted onto glass cannulas of the pressure myograph (Living Systems, VT). One cannula was adjusted with axial direction of vessel until walls of vessel were parallel without any stretch. Vessels were then equilibrated in PSS at 37 °C (60 min, 80 mmHg intraluminal pressure). The real-time dimension of the vessel wall was detected and analyzed with a video dimension analyzer (Living Systems, VT). Vascular activity was tested under no-flow condition. After equilibration, vascular contraction was assessed by measuring the constrictive response of lumen diameter to cumulatively applied phenylephrine (PE) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) (10<sup>-9</sup> to 10<sup>-3</sup> mol/l). After washing and equilibration for 1 h, endothelium-dependent relaxation was assessed by measuring the dilatory response to acetylcholine (ACh) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) (10<sup>-9</sup> to 10<sup>-5</sup> mol/l) in PE precontracted vessels (10<sup>-5</sup> mol/l).

## 2.7. Antibody injections to animals

Starting two weeks post-operation, a rat anti-mouse *Psgl-1* antibody (4RA10) or control IgG k isotype (BD Pharmingen, Franklin Lakes, NJ) was injected via tail vein (50  $\mu$ g in 200  $\mu$ l 1 $\times$  PBS) into transplanted mice once a week for 3 weeks. Mice were fed standard chow for 2 weeks post-operatively, followed by 6 weeks of Western diet. Mice were sacrificed 8 weeks post-operatively.

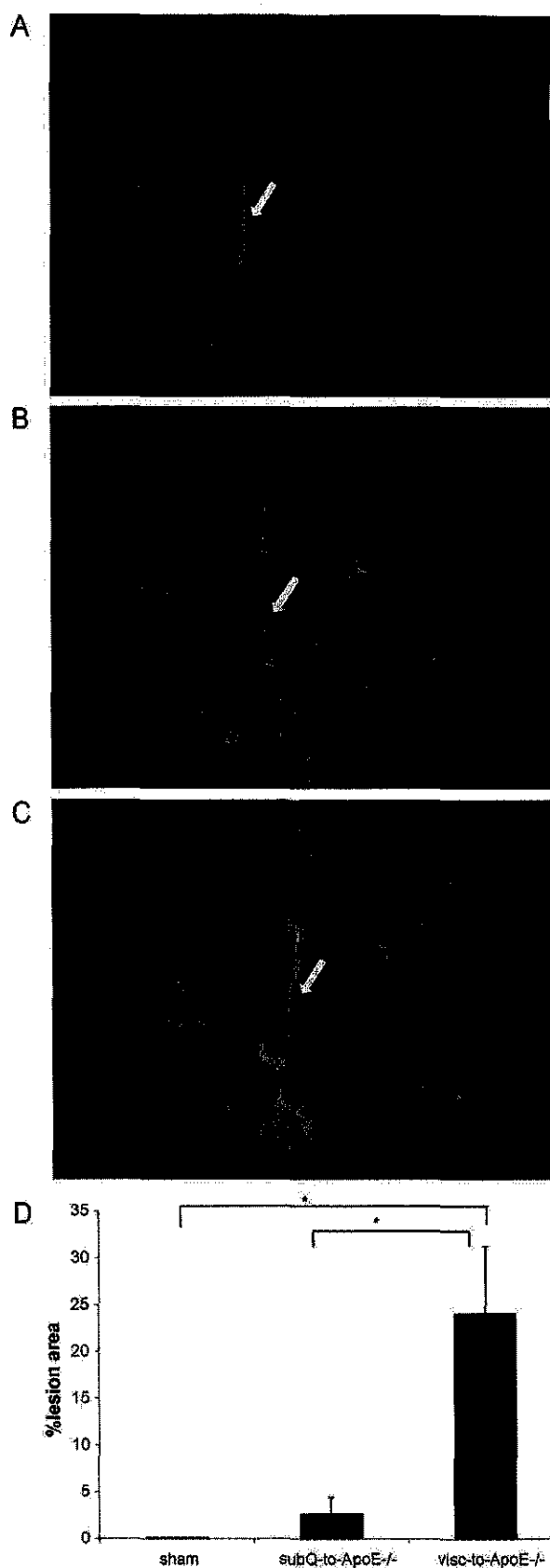
## 2.8. Statistical analysis

The statistical significance of differences between groups was determined by 1-way ANOVA followed by Tukey's Studentized Range (HSD) post-hoc test for multiple comparisons, or Student's *t* test when comparisons were made between 2 groups. Values are expressed as mean  $\pm$  SEM. *p* < 0.05 are considered significant.

## 3. Results

### 3.1. Perivascular inflammatory adipose tissue increases local atherosclerosis

To first determine if an adipose tissue transplant overlying the right common carotid artery would lead to formation of a local atherosclerotic plaque, *ApoE*<sup>-/-</sup> mice underwent visceral fat transplant or sham operation to the mid right common carotid artery,



**Fig. 1.** Local atherosclerosis increased in mice with perivascular visceral fat transplantation. Oil-red-o stained aortic arch and major branches of *ApoE*<sup>-/-</sup> mouse transplanted with (A) visceral (visc-to-*ApoE*<sup>-/-</sup>) adipose tissue, (B) sham operated

a site that typically does not develop spontaneous atherosclerosis. Eight weeks after the transplantation, mice receiving the visceral fat transplant ( $n=5$ ) had large lipid-rich atherosclerotic lesions of the right common carotid artery while sham operated ( $n=4$ ) mice did not display any lesions (Fig. 1A, B). To next determine whether the type of fat affected the local lesion formation, another experiment was performed transplanting *ApoE*<sup>-/-</sup> mice with subcutaneous fat ( $n=5$ ). Mice with subcutaneous adipose transplants had significantly smaller lipid-rich lesion area than mice with visceral fat transplants, while there was no significant difference compared to sham operated animals (Fig. 1C). To determine whether the effect of the different types of fat on atherosclerosis was related to macrophage content of the transplanted fat, Mac3 immunostaining was performed on transplanted fat and endogenous fat depots. Transplanted visceral adipose tissue revealed marked increase in macrophages compared to the endogenous visceral (epididymal) depot ( $38.1 \pm 2.2\%$  vs.  $7.5 \pm 2.0\%$ ,  $p < 3.7 \times 10^{-6}$ ) (Fig. 2), while there was no difference between transplanted visceral and transplanted subcutaneous fat ( $38.1 \pm 2.2\%$  vs.  $33.6 \pm 2.0\%$ ,  $p = \text{NS}$ ). Transplanted fat was also stained with antibody to CD31 (PECAM-1) to determine vascularization of the tissue. There was no difference in the number of vessels between visceral and subcutaneous fat transplants ( $1.5 \pm 0.5$  vs.  $1.6 \pm 0.1$  vessels per  $40\times$  field,  $p = \text{NS}$ ).

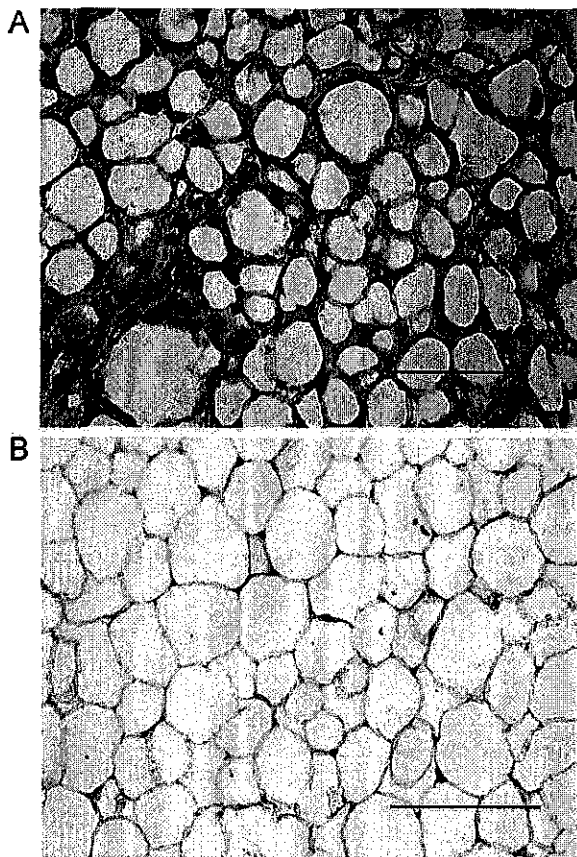
In order to further characterize the atherosclerotic lesions triggered by the fat transplant, new groups of *ApoE*<sup>-/-</sup> mice were transplanted with visceral ( $n=9$ ) and subcutaneous ( $n=9$ ) adipose tissue to the right carotid artery for cross-sectional analysis of lesion thickness and composition. Mice receiving visceral fat had greater lesion area compared to mice receiving subcutaneous fat transplants ( $152,446 \pm 48,691$  vs.  $5349 \pm 3617 \mu\text{m}^2$ ,  $p < 0.008$ ) (Fig. 3) and higher intima/media ratio ( $0.6 \pm 0.2$  vs.  $0.02 \pm 0.01$ ,  $p < 0.02$ ). There was no difference in the medial area between *ApoE*<sup>-/-</sup> mice with visceral fat and *ApoE*<sup>-/-</sup> mice with subcutaneous fat transplants ( $268,902 \pm 28,899$  vs.  $227,659 \pm 26,969 \mu\text{m}^2$ ,  $p = \text{NS}$ ).

There were no differences in body weight ( $29.9 \pm 0.6$  g vs.  $30.3 \pm 0.5$  g,  $p = \text{NS}$ ), fasted insulin ( $1.5 \pm 0.8$  ng/ml vs.  $1.0 \pm 0.3$  ng/ml,  $p = \text{NS}$ ), fasted glucose ( $115.8 \pm 15.1$  mg/dl vs.  $127.4 \pm 13.5$  mg/dl,  $p = \text{NS}$ ) and total cholesterol levels ( $222.1 \pm 13.1$  mg/dl vs.  $205.8 \pm 29.1$  mg/dl,  $p = \text{NS}$ ) between *ApoE*<sup>-/-</sup> mice with visceral versus subcutaneous fat transplants.

### 3.2. Perivascular visceral adipose tissue increases serum Mcp-1 and triggers more complicated lesion formation

Since Mcp-1 is a marker of adverse vascular effects related to visceral fat inflammation, circulating Mcp-1 was measured from recipient mice 8 weeks post-operation. *ApoE*<sup>-/-</sup> mice with visceral fat transplants had significantly higher serum Mcp-1 compared to *ApoE*<sup>-/-</sup> mice with subcutaneous fat transplants ( $66.0 \pm 5.6$  pg/ml vs.  $46.7 \pm 2.0$  pg/ml,  $p < 0.006$ ). Comparison of serum Mcp-1 levels of the fat transplanted *ApoE*<sup>-/-</sup> mice to age-matched control *ApoE*<sup>-/-</sup> mice without fat transplantation ( $n=7$ ) revealed no difference between the control mice and mice with subcutaneous fat transplants ( $48.9 \pm 5.1$  pg/ml vs.  $46.7 \pm 2.0$  pg/ml,  $p = \text{NS}$ , respectively). Mice with visceral fat transplants had significantly higher Mcp-1 compared to non-transplanted control mice ( $66.0 \pm 5.6$  vs.  $48.9 \pm 5.1$ ,  $p < 0.05$ , respectively). Cross sectional analysis of carotid artery atherosclerotic lesions revealed more area occupied by macrophages ( $41.7 \pm 14.6 \mu\text{m}^2$  vs.  $4.6 \pm 0.9 \mu\text{m}^2$ ,  $p < 0.05$ ) and more extensive fibrin deposition ( $24,610 \pm 7474 \mu\text{m}^2$

*ApoE*<sup>-/-</sup> mouse and (C) *ApoE*<sup>-/-</sup> mouse transplanted with subcutaneous (subQ-to-*ApoE*<sup>-/-</sup>) adipose tissue. (D) Lesion surface area in operated *ApoE*<sup>-/-</sup> mice. \* $p < 0.05$ . Arrows point to the site of fat transplantation on the right common carotid arteries.

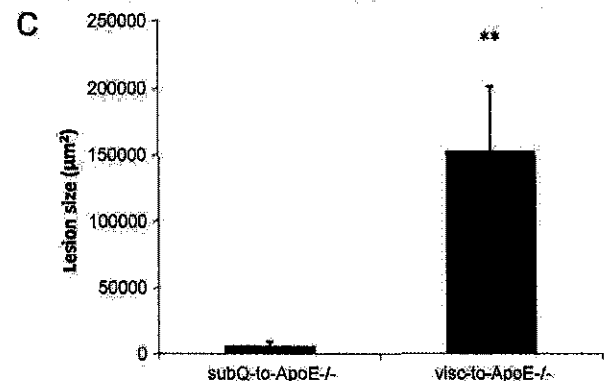
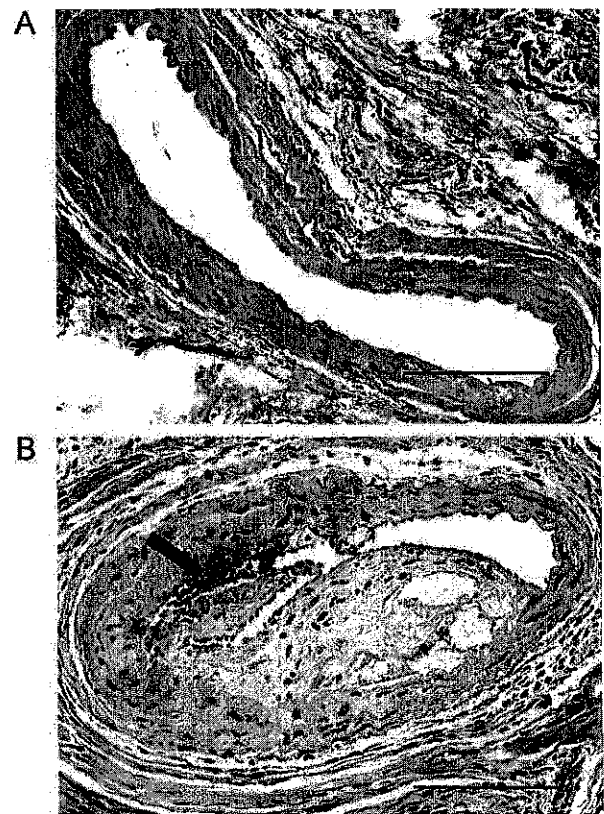


**Fig. 2.** Inflammatory infiltrate in transplanted adipose tissue. (A) Transplanted visceral adipose tissue and (B) endogenous visceral adipose tissue stained with Mac3 antibody. Magnification 40 $\times$ , scale bar = 100  $\mu$ m.

vs.  $2903 \pm 2698 \mu\text{m}^2$ ,  $p < 0.05$ ) in mice with visceral fat transplants compared to subcutaneous transplants, respectively. Visceral fat transplanted mice showed large subocclusive plaques with areas of intense fibrin staining suggestive of intraplaque hemorrhage (Fig. 4), a finding not observed in mice with subcutaneous transplants. There were no differences between  $\text{ApoE}^{-/-}$  mice with visceral fat compared to  $\text{ApoE}^{-/-}$  mice with subcutaneous fat in the lesion content of connective tissue ( $18.4 \pm 10.3 \mu\text{m}^2$  vs.  $9.0 \pm 7.7 \mu\text{m}^2$ ,  $p = \text{NS}$ ) or smooth muscle cells ( $11.4 \pm 5.3 \mu\text{m}^2$  vs.  $5.4 \pm 3.1 \mu\text{m}^2$ ,  $p = \text{NS}$ ). Cross sections from sham-operated  $\text{ApoE}^{-/-}$  mice did not display any lesions in the same area of the right common carotid artery.

### 3.3. Perivascular visceral adipose tissue impairs endothelial function

To study the effect of perivascular adipose tissue on vascular function of carotid arteries from  $\text{ApoE}^{-/-}$  mice transplanted with visceral or subcutaneous adipose tissue, pressure myography was performed with segments of carotid arteries immediately distal to the fat transplant. These studies were performed at an earlier time point (18 days), prior to development of severe lesions. Vasoconstrictor responses to PE were similar between mice receiving visceral fat ( $n = 4$ ) and those receiving subcutaneous fat ( $n = 5$ ) (Fig. 5A). However, endothelial relaxation responses to Ach were significantly reduced in mice receiving visceral fat compared to those receiving subcutaneous fat ( $p < 0.05$ ) (Fig. 5B).



**Fig. 3.** Perivascular visceral adipose tissue increases lesion thickness. H&E stained cross sections of the right common carotid artery from  $\text{ApoE}^{-/-}$  mice with (A) subcutaneous and (B) visceral adipose tissue transplant. Arrow pointing to a potential intraplaque hemorrhage. Scale bar = 100  $\mu$ m, magnification 40 $\times$ . (C) Lesion size in operated  $\text{ApoE}^{-/-}$  mice. \*\* $p < 0.01$ .

### 3.4. Deficiency of Psgl-1 is protective against perivascular inflammatory fat-induced local atherosclerosis

Since Psgl-1 deficiency has been shown to be protective against fat inflammation triggered by obesity [8], we tested the role of Psgl-1 deficiency on the development of atherosclerosis in this model. Visceral adipose tissue was therefore transplanted to the right carotid artery of  $\text{ApoE}^{-/-}, \text{Psgl-1}^{-/-}$  mice ( $n = 5$ ). Eight weeks post-operatively, there was no significant difference in total cholesterol ( $222.1 \pm 13.1 \text{ mg/dl}$  vs.  $169.0 \pm 30.4 \text{ mg/dl}$ ,  $p = \text{NS}$ ) or fasted insulin ( $1.2 \pm 0.5 \text{ ng/ml}$  vs.  $1.5 \pm 0.7 \text{ ng/ml}$ ,  $p = \text{NS}$ ) between  $\text{ApoE}^{-/-}, \text{Psgl-1}^{-/-}$  mice and  $\text{ApoE}^{-/-}, \text{Psgl-1}^{+/+}$  mice with visceral fat. The macrophage content of transplanted visceral adipose tissue in  $\text{ApoE}^{-/-}, \text{Psgl-1}^{-/-}$  mice was significantly lower compared to visceral transplants harvested from  $\text{ApoE}^{-/-}, \text{Psgl-1}^{+/+}$  mice

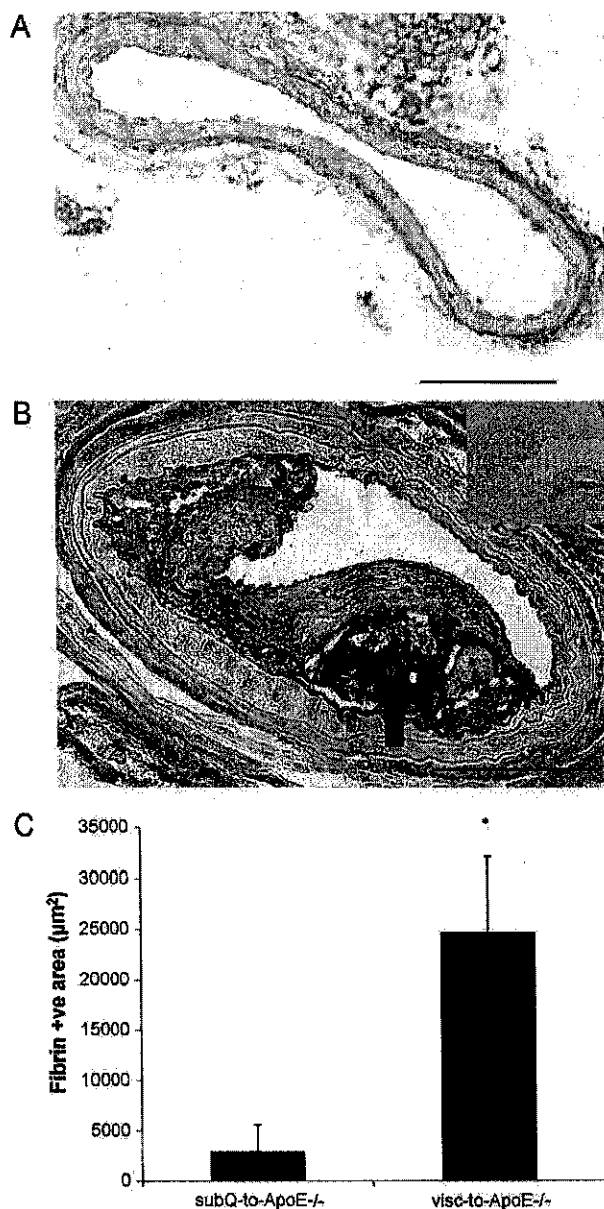


Fig. 4. *ApoE*<sup>-/-</sup> mice transplanted with visceral fat display complicated lesions. (A) Cross section of carotid artery stained with fibrin(ogen) antibody from *ApoE*<sup>-/-</sup> mice transplanted with (A) subcutaneous and (B) visceral fat. Inset shows negative control without primary antibody. Arrow points to necrotic core of the lesion. Scale bar = 100  $\mu\text{m}$ , magnification 40 $\times$ . (C) Fibrin-positive area in lesions in operated mice. \* $p < 0.05$ .

(23.5  $\pm$  1.3% vs. 38.1  $\pm$  2.2%,  $p < 0.0006$ ). *ApoE*<sup>-/-</sup>, *Psgl-1*<sup>-/-</sup> mice had no detectable lipid-rich atherosclerotic plaques in the right carotid artery while *ApoE*<sup>-/-</sup>, *Psgl-1*<sup>+/+</sup> mice with visceral fat transplants all had plaques (0.0  $\pm$  0.0% vs. 24.1  $\pm$  7.2% of total area,  $p = 0.01$ ). Circulating levels of Mcp-1 were lower in *ApoE*<sup>-/-</sup>, *Psgl-1*<sup>-/-</sup> mice compared to *ApoE*<sup>-/-</sup>, *Psgl-1*<sup>+/+</sup> mice (26.8  $\pm$  4.2 pg/ml vs. 66.0  $\pm$  5.6 pg/ml,  $p = 0.003$ ).

To test a potential therapeutic strategy, the effect of an anti-Psgl-1 antibody on the proatherogenic effect of transplanted fat was determined. Carotid fat transplantation was performed with visceral adipose tissue to *ApoE*<sup>-/-</sup> mice, and mice were then injected once a week with either anti-Psgl-1 antibody ( $n = 8$ ) or control IgG k isotype ( $n = 10$ ) for 3 consecutive weeks post-operatively. Eight weeks after the transplantation, *ApoE*<sup>-/-</sup> mice injected with anti-Psgl-1 antibody had significantly lower serum Mcp-1 compared to controls (54.1  $\pm$  3.3 pg/ml vs. 81.1  $\pm$  7.4 pg/ml,  $p = 0.007$ ). Cross sections of right common carotid artery at the location of the fat transplant were analyzed for lesion thickness. Mice injected with anti-Psgl-1 antibody had significantly smaller lesion size (23,314  $\pm$  12,764  $\mu\text{m}^2$  vs. 63,124  $\pm$  14,386  $\mu\text{m}^2$ ,  $p = 0.03$ ) and intima/media ratio (0.2  $\pm$  0.1 vs. 0.9  $\pm$  0.3,  $p = 0.03$ ) compared to controls.

#### 4. Discussion

Obesity is a risk factor for cardiovascular events and mortality from all causes [10]. The mechanism(s) by which obesity increases vascular risk is unclear. Visceral adiposity in particular appears to be most strongly associated with features of the metabolic syndrome and vascular risk [1,11]. In addition to systemic proinflammatory effects, visceral adipose tissue may exert local effects on adjacent blood vessels [12,13]. Consistent with this hypothesis, clinical studies have demonstrated that epicardial adipose tissue volume is correlated with total visceral adipose tissue mass and metabolic syndrome [14,15], and is also independently associated with the presence of noncalcified coronary plaques [3,4] and total coronary occlusions [5]. Inflammatory epicardial fat, in particular, independently correlates with the presence of coronary atherosclerosis [3,16]. Both human and animal studies have shown that obesity [17,18], high-fat feeding [19] and hypercholesterolemia without obesity [20] can increase inflammation in perivascular adipose tissue, which may contribute to the effects of these manipulations on atherosclerosis. Inflammatory perivascular adipose tissue may in turn secrete proatherogenic cytokines [12], and cause local endothelial dysfunction [17,21], thus contributing to progression of systemic and local vascular disease.

Epidemiologic and preclinical data support a strong association between perivascular adipose tissue with local atherosclerosis, however, a direct causal relationship remains to be established. One way to address this is by the perivascular addition of adi-

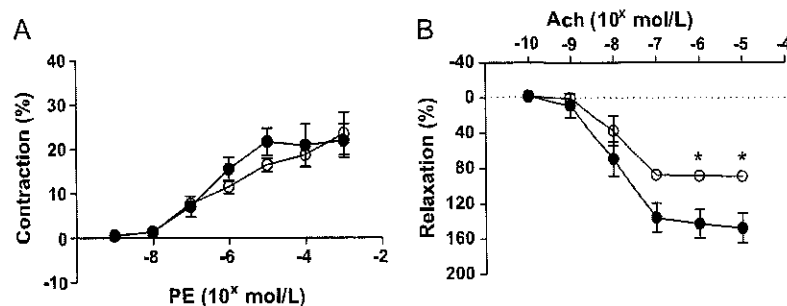


Fig. 5. Perivascular visceral fat transplant leads to endothelial dysfunction. (A) Vasoconstriction responses to phenylephrine (PE). (B) Relaxation responses to acetylcholine (Ach). *ApoE*<sup>-/-</sup> mice with visceral (○) and subcutaneous (●) fat transplants. \* $p < 0.05$ .

pose tissue using fat transplantation techniques. Since the process of fat transplantation is associated with chronic inflammation in the transplanted depot [6], this also provides a model of inflammatory fat which may mimic the perivascular inflammation that occurs in the obese state [17]. Although the mechanism(s) by which inflammation occurs in the setting of fat transplantation compared to endogenous obesity are likely to be different, the downstream adverse effects of the inflammatory fat may be similar. We have previously shown that transplantation of 400 mg of visceral adipose tissue to the dorsal aspect of the mouse leads to a viable graft capable of secreting adipokines such as leptin for at least 1 year [6]. Although the transplant becomes revascularized, as shown in this study, it is associated with chronic inflammation with features similar to those observed in visceral depots in the setting of obesity [6]. This visceral fat transplantation protocol to *ApoE*<sup>-/-</sup> mice is sufficient to accelerate atherosclerosis systemically, throughout the vascular tree [6].

In the current study, we transplanted a much smaller amount of fat (only 60 mg) to a site immediately adjacent to the common carotid artery to determine if inflammatory fat in a perivascular location could affect vascular function and trigger formation of a local atherosclerotic lesion. The mid carotid artery site was chosen since this site typically remains free of atherosclerosis in *ApoE*<sup>-/-</sup> mice at the ages we were studying.

The transplanted perivascular visceral adipose tissue led to local impaired vascular relaxation in our model. The important role of perivascular adipose tissue in regulation of vascular tone has been previously reported [22,23] and is likely the precursor to subsequent atherosclerotic lesion formation. In obesity, endothelial dysfunction is likely secondary to the inflammation and hypoxia-induced changes in perivascular fat [24]. Activated macrophages in perivascular fat may be particularly important toward the loss of anticontractile activity [25]. Transplanted adipose tissue is similar to obese adipose tissue in regards to inflammation and hypoxic damage to tissue and our results support the recent human studies which have shown abnormalities in endothelium-dependent vasodilatation involving small arteries from obese patients [17]. As we expected, mice subjected to a sham operation did not show evidence of atherosclerosis in the mid common carotid arteries. However, severe complex lesions occurred in mice in which a piece of visceral fat was placed adjacent to the mid common carotid. These lesions showed frequent evidence of necrotic, fibrin-positive cores representing either plaque rupture with thrombosis or plaque hemorrhage. Perivascular fat may also be triggering local thrombus formation which could serve as a nidus for plaque growth. However, in a group of mice sacrificed 1 week after the transplant, there was no evidence of thrombus or lesion suggesting acute thrombus formation related to the procedure was not responsible for lesion formation. Because there were some plaques without thrombus, we suspect that plaque formation preceded the thrombosis or hemorrhage. This is a particularly interesting finding since human studies have shown an association between epicardial adipose tissue volume and unstable coronary plaques [4]. Although we cannot completely rule out hemodynamic effects from the fat transplant on lesion formation in the adjacent carotid artery, there was no obvious mechanical extrinsic obstruction apparent at the time of fat transplantation, or later at the time of sacrifice. In addition, transplantation of subcutaneous fat of identical mass did not produce the same effect as visceral fat, despite a similar inflammatory infiltrate. We cannot rule out a greater effect of visceral adipose tissue on characteristics of the local carotid adventitia as accurate quantitation of the adventitia was not possible in this study. The difference between visceral and subcutaneous fat on local atherosclerosis suggests that an interaction between visceral adipocytes and inflammatory cells is playing an important role toward the proatherogenic effect of perivascular fat. This effect

is not due to inflammatory fat effects on insulin resistance since no differences in glucose or insulin levels were noted between the groups of transplanted mice. Interestingly, *Mcp-1*, which may be a biomarker of accelerated vascular disease induced by inflammatory fat [9], was elevated in the presence of visceral compared to subcutaneous perivascular fat transplantation.

Therapeutic targeting of the macrophage infiltration into visceral fat may reduce the subsequent adverse vascular effects of perivascular inflammatory adipose tissue. *Psgl-1* deficiency has been shown to reduce obesity-induced visceral fat macrophage infiltration by reducing the adhesive characteristics of the endothelium induced by obesity [8]. To determine if *Psgl-1* deficiency in the recipient *ApoE*<sup>-/-</sup> mice would be sufficient to attenuate the proatherogenic effect of visceral fat, *ApoE*<sup>-/-</sup>, *Psgl-1*<sup>-/-</sup> mice were generated. *ApoE*<sup>-/-</sup>, *Psgl-1*<sup>-/-</sup> were completely protected from the effects of the visceral fat transplant with no evidence of atherosclerosis at the site of fat transplant. Antibody blockade of *Psgl-1* with weekly injections of anti-*Psgl-1* antibody for only 3 weeks following the fat transplant was also effective in reducing the proatherogenic effect of the transplanted fat and was associated with reduced levels of *Mcp-1*. It has been previously shown that a single injection of this anti-*Psgl-1* antibody is capable of reducing neointima formation 28 days following injury to the carotid artery in *ApoE*<sup>-/-</sup> mice [26], thus interference with *Psgl-1* may have long term effects, especially in the setting of acute or subacute injury.

In conclusion, transplanted perivascular visceral adipose tissue induces endothelial dysfunction and triggers formation of local complex atherosclerotic plaques. Inhibition of the leukocyte ligand, *Psgl-1*, may provide a therapeutic approach to attenuate the effects of inflammatory visceral adipose tissue on atherosclerosis.

## References

- [1] See R, Abdullah SM, McGuire DK, et al. The association of differing measures of overweight and obesity with prevalent atherosclerosis: the Dallas heart study. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:752-9.
- [2] Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005;96:939-49.
- [3] Konishi M, Sugiyama S, Sugamura K, et al. Association of pericardial fat accumulation rather than abdominal obesity with coronary atherosclerotic plaque formation in patients with suspected coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2010;209:573-8.
- [4] Alexopoulos N, McLean DS, Janik M, Arepalli CD, Stillman AE, Raggi P. Epicardial adipose tissue and coronary artery plaque characteristics. *Atherosclerosis* 2010;210:150-4.
- [5] Ueno K, Anzai T, Jinzaki M, et al. Increased epicardial fat volume quantified by 64-multidetector computed tomography is associated with coronary atherosclerosis and totally occlusive lesions. *Circ J* 2009;73:1927-33.
- [6] Ohman MK, Shen Y, Obimba CI, et al. Visceral adipose tissue inflammation accelerates atherosclerosis in apolipoprotein e-deficient mice. *Circulation* 2008;117:798-805.
- [7] An G, Wang H, Tang R, et al. P-selectin glycoprotein ligand-1 is highly expressed on ly-6chi monocytes and a major determinant for ly-6chi monocyte recruitment to sites of atherosclerosis in mice. *Circulation* 2008;117:3227-37 [Epub 2008 Jun 3222].
- [8] Russo HM, Wickenheiser KJ, Luo W, et al. P-selectin glycoprotein ligand-1 regulates adhesive properties of the endothelium and leukocyte trafficking into adipose tissue. *Circ Res* 2010;107:388-97.
- [9] Ohman MK, Wright AP, Wickenheiser KJ, Luo W, Russo HM, Eitzman DT. Monocyte chemoattractant protein-1 deficiency protects against visceral fat-induced atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:1151-8.
- [10] Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med* 2008;359:2105-20.



- [11] Lakka HM, Lakka TA, Tuomilehto J, Salonen JT. Abdominal obesity is associated with increased risk of acute coronary events in men. *Eur Heart J* 2002;23:706-13.
- [12] Henrichot E, Juge-Aubry CE, Pernin A, et al. Production of chemokines by perivascular adipose tissue: a role in the pathogenesis of atherosclerosis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:2594-9.
- [13] Ouwens DM, Sell H, Greulich S, Eckel J. The role of epicardial and perivascular adipose tissue in the pathophysiology of cardiovascular disease. *J Cell Mol Med* 2010;14:2223-34.
- [14] Iacobellis G, Ribaudo MC, Assael F, et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5163-8.
- [15] Wang T-D, Lee W-J, Shih F-Y, et al. Relations of epicardial adipose tissue measured by multidetector computed tomography to components of the metabolic syndrome are region-specific and independent of anthropometric indexes and intraabdominal visceral fat. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:652-9.
- [16] Cheng KH, Chu CS, Lee KT, et al. Adipocytokines and proinflammatory mediators from abdominal and epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease. *Int J Obes* 2007;32:268-74.
- [17] Greenstein AS, Khavandi K, Withers SB, et al. Local inflammation and hypoxia abolish the protective anticontractile properties of perivascular fat in obese patients. *Circulation* 2009;119:1661-70.
- [18] Police SB, Thatcher SE, Charnigo R, Daugherty A, Cassis LA. Obesity promotes inflammation in periaortic adipose tissue and angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:1458-64.
- [19] Chatterjee TK, Stoll LL, Denning GM, et al. Proinflammatory phenotype of perivascular adipocytes: influence of high-fat feeding. *Circ Res* 2009;104:541-9.
- [20] Lohmann C, Schäfer N, von Lukowicz T, et al. Atherosclerotic mice exhibit systemic inflammation in periaortic and visceral adipose tissue, liver, and pancreatic islets. *Atherosclerosis* 2009;207:360-7.
- [21] Bhagat K, Vallance P. Inflammatory cytokines impair endothelium-dependent dilatation in human veins in vivo. *Circulation* 1997;96:3042-7.
- [22] Verlohren S, Dubrovskaja G, Tsang S-Y, et al. Visceral periaortic adipose tissue regulates arterial tone of mesenteric arteries. *Hypertension* 2004;44:271-6.
- [23] Yudkin JS, Eringa E, Stehouwer CDA. Vasocrine signalling from perivascular fat: a mechanism linking insulin resistance to vascular disease. *Lancet* 2005;365:1817-20.
- [24] Marchesi C, Ebrahimian T, Angulo O, Paradis P, Schiffrin EL. Endothelial nitric oxide synthase uncoupling and perivascular adipose oxidative stress and inflammation contribute to vascular dysfunction in a rodent model of metabolic syndrome. *Hypertension* 2009;54:1384-92.
- [25] Withers SB, Agabiti-Rosei C, Livingstone DM, et al. Macrophage activation is responsible for loss of anticontractile function in inflamed perivascular fat. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:908-13.
- [26] Phillips JW, Barringhaus KG, Sanders JM, et al. Single injection of p-selectin or p-selectin glycoprotein ligand-1 monoclonal antibody blocks neointima formation after arterial injury in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2003;107:2244-9.

**Nom :**

**Prénom**

**UELC préparation au concours pharmacien entrepreneur EM Lyon**

**Examen Semestre d'Automne 2018-2019**

**4 janvier 2019**

**En 3 parties**

**Partie 1 – revue de presse**

**L'Intelligence Artificielle et la santé**

A partir de la revue de presse fournie et de vos connaissances, répondre aux questions suivantes :

A- Donner votre définition de l'Intelligence Artificielle (IA)

B- Comment l'IA est appliquée dans le domaine de la santé, hôpitaux ... Citez quelques exemples

C- Plus spécifiquement au niveau des officines, comment l'IA pourrait-elle être mise en application ? Donnez votre point de vue

D- Selon vous et d'après vos lectures, quelles sont les limites de l'IA, en particulier au niveau de l'éthique ? Va-t-elle remplacer l'humain ?

## Partie 2 – Texte en anglais

A partir du texte « Artificial Intelligence will improve medical treatment » répondre aux questions suivantes :

- Racontez l'anecdote qui est à l'origine de l'implication de Mr Mansi dans la compagnie Viz.ai

- Que pense Tom Devlin ?

- l'IA peut jouer un rôle pour le traitement de cancers ou maladies –  
Détaillez et citez quelques exemples

- -
- -
- -
- -
- -

#### En conclusion

- Comment Eric Topol qualifie le médecin versus l'IA ?

- Que peut faire l'IA de mieux que l'humain

- Qu'est-ce que l'IA ne peut pas faire ?

**Partie 3 – répondre aux questions tirées au sort en prenant soin de prendre des exemples et de mettre en valeur, vos compétences, atouts, qualités, expériences**

**NB : Rappelez les questions auxquelles vous répondez**

**Question 1 :**

-

**Question 2:**

-



**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : *UECL3 Statistiques*

N° de PLACE :

Réservé au  
Secrétariat

**EPREUVE DE** *Statistiques*

**UECL3**  
**Année 2018/ 2019**

*Semestre automne*  
Contrôle Continu

**FASCICULE n° 1**

**DUREE DE L'EPREUVE :** 30 minutes, comprenant 1 fascicule

Ce fascicule n°1 comprend :

- un exercice

**Note**

Calculatrice : obligatoire

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

*UECL3 Preparation à l'Internat*  
*Responsable de l'UELC3 : David Kryza*

*Correcteur : Marie-Paule Gustin*

## Exercice

Le Lipitor est un médicament qui réduit le cholestérol (calcium atorvastatinique) et les résultats résumant les maux de tête comme effets secondaires dans les tests cliniques avec le Lipitor sont donnés dans le tableau suivant.

	Dose d'Atorvastatine				
	Placebo	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
Avec maux de tête	19	47	6	2	6
Sans maux de tête	251	816	30	77	88

La quantité d'atorvastatine utilisée en tant que médicament est-elle liée à l'apparition de maux de tête ?

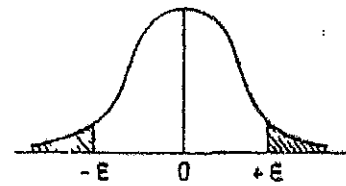
Vous prendrez un risque de 1% lors de la décision statistique.

Vous suivrez le plan suivant :

- 1) Position du problème
- 2) Nom du test
- 3) Hypothèses statistiques
- 4) Conditions d'application du test
- 5) Loi de la statistique de test sous  $H_0$
- 6) Valeur calculée de la statistique de test sous  $H_0$
- 7) Valeur seuil lue dans la table
- 8) Décision statistique au risque 5%
- 9) Encadrement de la p-value
- 10) Conclusion

### Table de l'écart-réduit (loi normale) (\*).

La table donne la probabilité  $\alpha$  pour que l'écart-réduit égale ou dépasse, en valeur absolue, une valeur donnée  $\epsilon$ , c'est-à-dire la probabilité extérieure à l'intervalle  $(-\epsilon, +\epsilon)$ .



$\alpha$	0,00	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,07	0,08	0,09
0,00	$\infty$	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  $\alpha$  s'obtient par addition des nombres inscrits en marge.

Exemple : pour  $\epsilon = 1,960$  la probabilité est  $\alpha = 0,00 + 0,05 = 0,05$ .

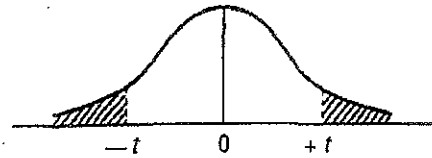
### Table pour les petites valeurs de la probabilité.

$\alpha$	0,001	0,000 1	0,000 01	0,000 001	0,000 000 1	0,000 000 01	0,000 000 001
$\epsilon$	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  $\alpha$  pour que  $t$  égale ou dépasse, en valeur absolue, une valeur donnée, en fonction du nombre de degrés de liberté (d.d.l.).



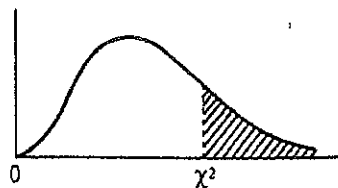
d.d.l. \ $\alpha$	0,90	0,50	0,30	0,20	0,10	0,05	0,02	0,01	0,001
1	0,158	1,000	1,963	3,078	6,314	12,706	31,821	63,657	636,619
2	0,142	0,816	1,386	1,886	2,920	4,303	6,965	9,925	31,598
3	0,137	0,765	1,250	1,638	2,353	3,182	4,541	5,841	12,924
4	0,134	0,741	1,190	1,533	2,132	2,776	3,747	4,604	8,610
5	0,132	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
$\infty$	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 $\chi^2$ (\*).

La table donne la probabilité  $\alpha$  pour que  $\chi^2$  égale ou dépasse une valeur donnée, en fonction du nombre de degrés de liberté (d.d.l.).



d.d.l. \ $\alpha$	0,90	0,50	0,30	0,20	0,10	0,05	0,02	0,01	0,001
1	0,0158	0,455	1,074	1,642	2,706	3,841	5,412	6,635	10,827
2	0,211	1,386	2,408	3,219	4,605	5,991	7,824	9,210	13,815
3	0,584	2,366	3,665	4,642	6,251	7,815	9,837	11,345	16,266
4	1,064	3,357	4,878	5,989	7,779	9,488	11,668	13,277	18,467
5	1,610	4,351	6,064	7,289	9,236	11,070	13,388	15,086	20,515
6	2,204	5,348	7,231	8,558	10,645	12,592	15,033	16,812	22,457
7	2,833	6,346	8,383	9,803	12,017	14,067	16,622	18,475	24,322
8	3,490	7,344	9,524	11,030	13,362	15,507	18,168	20,090	26,125
9	4,168	8,343	10,656	12,242	14,684	16,919	19,679	21,666	27,877
10	4,865	9,342	11,781	13,442	15,987	18,307	21,161	23,209	29,588
11	5,578	10,341	12,899	14,631	17,275	19,675	22,618	24,725	31,264
12	6,304	11,340	14,011	15,812	18,549	21,026	24,054	26,217	32,909
13	7,042	12,340	15,119	16,985	19,812	22,362	25,472	27,688	34,528
14	7,790	13,339	16,222	18,151	21,064	23,685	26,873	29,141	36,123
15	8,547	14,339	17,322	19,311	22,307	24,996	28,259	30,578	37,697
16	9,312	15,338	18,418	20,465	23,542	26,296	29,633	32,000	39,252
17	10,085	16,338	19,511	21,615	24,769	27,587	30,995	33,409	40,790
18	10,865	17,338	20,601	22,760	25,989	28,869	32,346	34,805	42,312
19	11,651	18,338	21,689	23,900	27,204	30,144	33,687	36,191	43,820
20	12,443	19,337	22,775	25,038	28,412	31,410	35,020	37,566	45,315
21	13,240	20,337	23,858	26,171	29,615	32,671	36,343	38,932	46,797
22	14,041	21,337	24,939	27,301	30,813	33,924	37,659	40,289	48,268
23	14,848	22,337	26,018	28,429	32,007	35,172	38,968	41,638	49,728
24	15,659	23,337	27,096	29,553	33,196	36,415	40,270	42,980	51,179
25	16,473	24,337	28,172	30,675	34,382	37,652	41,566	44,314	52,620
26	17,292	25,336	29,246	31,795	35,563	38,885	42,856	45,642	54,052
27	18,114	26,336	30,319	32,912	36,741	40,113	44,140	46,963	55,476
28	18,939	27,336	31,391	34,027	37,916	41,337	45,419	48,278	56,893
29	19,768	28,336	32,461	35,139	39,087	42,557	46,693	49,588	58,302
30	20,599	29,336	33,530	36,250	40,256	43,773	47,962	50,892	59,703

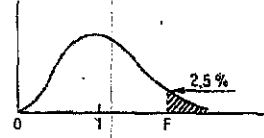
Exemple : avec d.d.l. = 3, pour  $\chi^2 = 0,584$  la probabilité est  $\alpha = 0,90$ .

Quand le nombre de degrés de liberté est élevé,  $\sqrt{2} \chi^2$  est à peu près distribué normalement autour de  $\sqrt{2}(\text{d.d.l.}) - 1$  avec une variance égale à 1.

(\*) D'après Fisher et Yates, Statistical tables for biological, agricultural, and medical research (Oliver and Boyd, Edinburgh).

Table de F. (point 2,5 %) (\*)

La table donne la limite supérieure de  $F = \frac{s_A^2}{s_B^2}$ , pour le risque 2,5 % (valeur ayant 2,5 chances sur 100 d'être égale ou dépassée), en fonction des nombres de degrés de liberté  $l_A$  et  $l_B$ .



$l_B \backslash l_A$	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	647,8	799,5	864,2	899,6	921,8	937,1	948,2	956,7	963,3
2	38,51	39,00	39,17	39,25	39,30	39,33	39,36	39,37	39,39
3	17,44	16,04	15,44	15,10	14,88	14,73	14,62	14,54	14,47
4	12,22	10,65	9,98	9,60	9,36	9,20	9,07	8,98	8,90
5	10,01	8,43	7,76	7,39	7,15	6,98	6,85	6,76	6,68
6	8,81	7,26	6,60	6,23	5,99	5,82	5,70	5,60	5,52
7	8,07	6,54	5,89	5,52	5,29	5,12	4,99	4,90	4,82
8	7,57	6,06	5,42	5,05	4,82	4,65	4,53	4,43	4,36
9	7,21	5,71	5,08	4,72	4,48	4,32	4,20	4,10	4,03
10	6,94	5,46	4,83	4,47	4,24	4,07	3,95	3,85	3,78
11	6,72	5,26	4,63	4,28	4,04	3,88	3,76	3,66	3,59
12	6,55	5,10	4,47	4,12	3,89	3,73	3,61	3,51	3,44
13	6,41	4,97	4,35	4,00	3,77	3,60	3,48	3,39	3,31
14	6,30	4,86	4,24	3,89	3,66	3,50	3,38	3,29	3,21
15	6,20	4,77	4,15	3,80	3,58	3,41	3,29	3,20	3,12
16	6,12	4,69	4,08	3,73	3,50	3,34	3,22	3,12	3,05
17	6,04	4,62	4,01	3,66	3,44	3,28	3,16	3,06	2,98
18	5,98	4,56	3,95	3,61	3,38	3,22	3,10	3,01	2,93
19	5,92	4,51	3,90	3,56	3,33	3,17	3,05	2,96	2,88
20	5,87	4,46	3,86	3,51	3,29	3,13	3,01	2,91	2,84
21	5,83	4,42	3,82	3,48	3,25	3,09	2,97	2,87	2,80
22	5,79	4,38	3,78	3,44	3,22	3,05	2,93	2,84	2,76
23	5,75	4,35	3,75	3,41	3,18	3,02	2,90	2,81	2,73
24	5,72	4,32	3,72	3,38	3,15	2,99	2,87	2,78	2,70
25	5,69	4,29	3,69	3,35	3,13	2,97	2,85	2,75	2,68
26	5,66	4,27	3,67	3,33	3,10	2,94	2,82	2,73	2,65
27	5,63	4,24	3,65	3,31	3,08	2,92	2,80	2,71	2,63
28	5,61	4,22	3,63	3,29	3,06	2,90	2,78	2,69	2,61
29	5,59	4,20	3,61	3,27	3,04	2,88	2,76	2,67	2,59
30	5,57	4,18	3,59	3,25	3,03	2,87	2,75	2,65	2,57
40	5,42	4,05	3,46	3,13	2,90	2,74	2,62	2,53	2,45
60	5,29	3,93	3,34	3,01	2,79	2,63	2,51	2,41	2,33
120	5,15	3,80	3,23	2,89	2,67	2,52	2,39	2,30	2,22
∞	5,02	3,69	3,12	2,79	2,57	2,41	2,29	2,19	2,11

$l_B \backslash l_A$	10	12	15	20	24	30	40	60	120	∞
1	968,6	976,7	984,9	993,1	997,2	1001	1006	1010	1014	1018
2	39,40	39,41	39,43	39,45	39,46	39,46	39,47	39,48	39,49	39,50
3	14,42	14,34	14,25	14,17	14,12	14,08	14,04	13,99	13,95	13,90
4	8,84	8,75	8,66	8,56	8,51	8,46	8,41	8,36	8,31	8,26
5	6,62	6,52	6,43	6,33	6,28	6,23	6,18	6,12	6,07	6,02
6	5,46	5,37	5,27	5,17	5,12	5,07	5,01	4,96	4,90	4,85
7	4,76	4,67	4,57	4,47	4,42	4,36	4,31	4,25	4,20	4,14
8	4,30	4,20	4,10	4,00	3,95	3,89	3,84	3,78	3,73	3,67
9	3,96	3,87	3,77	3,67	3,61	3,56	3,51	3,45	3,39	3,33
10	3,72	3,62	3,52	3,42	3,37	3,31	3,26	3,20	3,14	3,08
11	3,53	3,43	3,33	3,23	3,17	3,12	3,06	3,00	2,94	2,88
12	3,37	3,28	3,18	3,07	3,02	2,96	2,91	2,85	2,79	2,72
13	3,25	3,15	3,05	2,95	2,89	2,84	2,78	2,72	2,66	2,60
14	3,15	3,05	2,95	2,84	2,79	2,73	2,67	2,61	2,55	2,49
15	3,06	2,96	2,86	2,76	2,70	2,64	2,59	2,52	2,46	2,40
16	2,99	2,89	2,79	2,68	2,63	2,57	2,51	2,45	2,38	2,32
17	2,92	2,82	2,72	2,62	2,56	2,50	2,44	2,38	2,32	2,25
18	2,87	2,77	2,67	2,56	2,50	2,44	2,38	2,32	2,26	2,19
19	2,82	2,72	2,62	2,51	2,45	2,39	2,33	2,27	2,20	2,13
20	2,77	2,68	2,57	2,46	2,41	2,35	2,29	2,22	2,16	2,09
21	2,73	2,64	2,53	2,42	2,37	2,31	2,25	2,18	2,11	2,04
22	2,70	2,60	2,50	2,39	2,33	2,27	2,21	2,14	2,08	2,00
23	2,67	2,57	2,47	2,36	2,30	2,24	2,18	2,11	2,04	1,97
24	2,64	2,54	2,44	2,33	2,27	2,21	2,15	2,08	2,01	1,94
25	2,61	2,51	2,41	2,30	2,24	2,18	2,12	2,05	1,98	1,91
26	2,59	2,49	2,39	2,28	2,22	2,16	2,09	2,03	1,95	1,88
27	2,57	2,47	2,36	2,25	2,19	2,13	2,07	2,00	1,93	1,85
28	2,55	2,45	2,34	2,23	2,17	2,11	2,05	1,98	1,91	1,83
29	2,53	2,43	2,32	2,21	2,15	2,09	2,03	1,96	1,89	1,81
30	2,51	2,41	2,31	2,20	2,14	2,07	2,01	1,94	1,87	1,79
40	2,39	2,29	2,18	2,07	2,01	1,94	1,88	1,80	1,72	1,64
60	2,27	2,17	2,06	1,94	1,88	1,82	1,74	1,67	1,58	1,48
120	2,16	2,05	1,94	1,82	1,76	1,69	1,61	1,53	1,43	1,31
∞	2,05	1,94	1,83	1,71	1,64	1,57	1,48	1,39	1,27	1,00

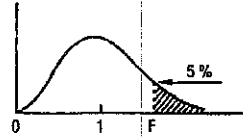
La valeur cherchée  $F_{l_A, l_B}^{\alpha}$  est lue à l'intersection de la colonne  $l_A$  et de la ligne  $l_B$ .

Exemple : pour les degrés de liberté  $l_A = 6$ ,  $l_B = 10$ , la limite supérieure de F est  $F_{6, 10}^{0,025} = 4,07$ .

(\*) D'après E. S. Pearson et H. O. Hartley, Biometrika tables for statisticians, vol. 1, University Press, Cambridge.

Table de F (point 5 %) (\*).

La table donne la limite supérieure de  $F = \frac{s_A^2}{s_B^2}$ , pour le risque 5 % (valeur ayant 5 chances sur 100 d'être égalee ou dépassée), en fonction des nombres de degrés de liberté  $l_A$  et  $l_B$ .



$l_B \backslash l_A$	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	161,4	199,5	215,7	224,6	230,2	234,0	236,8	238,9	240,5
2	18,51	19,00	19,16	19,25	19,30	19,33	19,35	19,37	19,38
3	10,13	9,55	9,28	9,12	9,01	8,94	8,89	8,85	8,81
4	7,71	6,94	6,59	6,39	6,26	6,16	6,09	6,04	6,00
5	6,61	5,79	5,41	5,19	5,05	4,95	4,88	4,82	4,77
6	5,99	5,14	4,76	4,53	4,39	4,28	4,21	4,15	4,10
7	5,59	4,74	4,35	4,12	3,97	3,87	3,79	3,73	3,68
8	5,32	4,46	4,07	3,84	3,69	3,58	3,50	3,44	3,39
9	5,12	4,26	3,86	3,63	3,48	3,37	3,29	3,23	3,18
10	4,96	4,10	3,71	3,48	3,33	3,22	3,14	3,07	3,02
11	4,84	3,98	3,59	3,36	3,20	3,09	3,01	2,95	2,90
12	4,75	3,89	3,49	3,26	3,11	3,00	2,91	2,85	2,80
13	4,67	3,81	3,41	3,18	3,03	2,92	2,83	2,77	2,71
14	4,60	3,74	3,34	3,11	2,96	2,85	2,76	2,70	2,65
15	4,54	3,68	3,29	3,06	2,90	2,79	2,71	2,64	2,59
16	4,49	3,63	3,24	3,01	2,85	2,74	2,66	2,59	2,54
17	4,45	3,59	3,20	2,96	2,81	2,70	2,61	2,55	2,49
18	4,41	3,55	3,16	2,93	2,77	2,66	2,58	2,51	2,46
19	4,38	3,52	3,13	2,90	2,74	2,63	2,54	2,48	2,42
20	4,35	3,49	3,10	2,87	2,71	2,60	2,51	2,45	2,39
21	4,32	3,47	3,07	2,84	2,68	2,57	2,49	2,42	2,37
22	4,30	3,44	3,05	2,82	2,66	2,55	2,46	2,40	2,34
23	4,28	3,42	3,03	2,80	2,64	2,53	2,44	2,37	2,32
24	4,26	3,40	3,01	2,78	2,62	2,51	2,42	2,36	2,30
25	4,24	3,39	2,99	2,76	2,60	2,49	2,40	2,34	2,28
26	4,23	3,37	2,98	2,74	2,59	2,47	2,39	2,32	2,27
27	4,21	3,35	2,96	2,73	2,57	2,46	2,37	2,31	2,25
28	4,20	3,34	2,95	2,71	2,56	2,45	2,36	2,29	2,24
29	4,18	3,33	2,93	2,70	2,55	2,43	2,35	2,28	2,22
30	4,17	3,32	2,92	2,69	2,53	2,42	2,33	2,27	2,21
40	4,08	3,23	2,84	2,61	2,45	2,34	2,25	2,18	2,12
60	4,00	3,15	2,76	2,53	2,37	2,25	2,17	2,10	2,04
120	3,92	3,07	2,68	2,45	2,29	2,17	2,09	2,02	1,96
∞	3,84	3,00	2,60	2,37	2,21	2,10	2,01	1,94	1,88

$l_B \backslash l_A$	10	12	15	20	24	30	40	60	120	∞
1	241,9	243,9	245,9	248,0	249,1	250,1	251,1	252,2	253,3	254,3
2	19,40	19,41	19,43	19,45	19,45	19,46	19,47	19,48	19,49	19,50
3	8,79	8,74	8,70	8,66	8,64	8,62	8,59	8,57	8,55	8,53
4	5,96	5,91	5,86	5,80	5,77	5,75	5,72	5,69	5,66	5,63
5	4,74	4,68	4,62	4,56	4,53	4,50	4,46	4,43	4,40	4,36
6	4,06	4,00	3,94	3,87	3,84	3,81	3,77	3,74	3,70	3,67
7	3,64	3,57	3,51	3,44	3,41	3,38	3,34	3,30	3,27	3,23
8	3,35	3,28	3,22	3,15	3,12	3,08	3,04	3,01	2,97	2,93
9	3,14	3,07	3,01	2,94	2,90	2,86	2,83	2,79	2,75	2,71
10	2,98	2,91	2,85	2,77	2,74	2,70	2,66	2,62	2,58	2,54
11	2,85	2,79	2,72	2,65	2,61	2,57	2,53	2,49	2,45	2,40
12	2,75	2,69	2,62	2,54	2,51	2,47	2,43	2,38	2,34	2,30
13	2,67	2,60	2,53	2,46	2,42	2,38	2,34	2,30	2,25	2,21
14	2,60	2,53	2,46	2,39	2,35	2,31	2,27	2,22	2,18	2,13
15	2,54	2,48	2,40	2,33	2,29	2,25	2,20	2,16	2,11	2,07
16	2,49	2,42	2,35	2,28	2,24	2,19	2,15	2,11	2,06	2,01
17	2,45	2,38	2,31	2,23	2,19	2,15	2,10	2,06	2,01	1,96
18	2,41	2,34	2,27	2,19	2,15	2,11	2,06	2,02	1,97	1,92
19	2,38	2,31	2,23	2,16	2,11	2,07	2,03	1,98	1,93	1,88
20	2,35	2,28	2,20	2,12	2,08	2,04	1,99	1,95	1,90	1,84
21	2,32	2,25	2,18	2,10	2,05	2,01	1,96	1,92	1,87	1,81
22	2,30	2,23	2,15	2,07	2,03	1,98	1,94	1,89	1,84	1,78
23	2,27	2,20	2,13	2,05	2,01	1,96	1,91	1,86	1,81	1,76
24	2,25	2,18	2,11	2,03	1,98	1,94	1,89	1,84	1,79	1,73
25	2,24	2,16	2,09	2,01	1,96	1,92	1,87	1,82	1,77	1,71
26	2,22	2,15	2,07	1,99	1,95	1,90	1,85	1,80	1,75	1,69
27	2,20	2,13	2,06	1,97	1,93	1,88	1,84	1,79	1,73	1,67
28	2,19	2,12	2,04	1,96	1,91	1,87	1,82	1,77	1,71	1,65
29	2,18	2,10	2,03	1,94	1,90	1,85	1,81	1,75	1,70	1,64
30	2,16	2,09	2,01	1,93	1,89	1,84	1,79	1,74	1,68	1,62
40	2,08	2,00	1,92	1,84	1,79	1,74	1,69	1,64	1,58	1,51
60	1,99	1,92	1,84	1,75	1,70	1,65	1,59	1,53	1,47	1,39
120	1,91	1,83	1,75	1,66	1,61	1,55	1,50	1,43	1,35	1,25
∞	1,83	1,75	1,67	1,57	1,52	1,46	1,39	1,32	1,22	1,00

La valeur cherchée  $F_{l_A, l_B}^{\alpha}$  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  $F_{6, 10}^{\alpha} = 3,22$ .

(\*) D'après E.S. Pearson et H.O. Hartley, Biometrika tables for statisticians, vol. 1, University Press, Cambridge.

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UECL1 Statistiques**

N° de PLACE :

Réservé au  
Secrétariat

---

**EPREUVE DE Statistiques**

**UECL1**  
**Année 2018/ 2019**

*Semestre automne*  
Contrôle Continu

---

**FASCICULE n° 1**

---

DUREE DE L'EPREUVE : 30 minutes, comprenant 1 fascicule

Ce fascicule n°1 comprend :

- un exercice 1 (7 minutes max)
- un exercice 2 (3 minutes max)
- un exercice 3 (20 minutes max)
- les 5 tables statistiques

**Note**

Calculatrice : obligatoire

*J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 6 pages numérotées de 1 à 6 et 5 tables statistiques.*

**Statistiques UECL1**  
**Responsable de l'UELC1 : Magali Bolon Larger**

**Correcteur : Marie-Paule Gustin**



**Exercice 1 (Vérification bon usage de la calculatrice – 7 minutes max)**

**PARTIE I**

On dispose de la teneur en principe actif de 6 comprimés (exprimées en mg) :

301 312 305 307 308 3010

A l'aide de votre calculatrice, donner les valeurs suivantes affichées par votre calculatrice :

- 1) moyenne de l'échantillon :
- 2) estimation de la variance théorique :
- 3) estimation de l'écart type théorique :
- 4) estimation du coefficient de variation exprimé en % :
- 5) écart type observé dans l'échantillon :

**PARTIE II**

On dispose de 4 couples de valeurs

X	10	12	11	14
Y	42	45	41	48

Donner le résultat affichée par votre calculatrice, puis arrondi par vos soins pour :

- 1) l'estimation du coefficient de corrélation théorique, que vous arrondirez ensuite à 3 chiffres après la virgule
- 2) Droite de régression de Y en fonction de X
  - a. estimation de l'ordonnée à l'origine, que vous arrondirez ensuite à 2 chiffres après la virgule
  - b. estimation de la pente, que vous arrondirez ensuite à 2 chiffres après la virgule
  - c. estimation de la droite de régression (arrondir à 2 chiffres après la virgule)

**Exercice 2 (Vérification bon usage des formules de base – 3 minutes max)**

Dix valeurs de taux d'hématocrite (exprimées en %) sont collectées et résumées ci-dessous :

$$\sum x = 393,976 \quad \sum x^2 = 15534,5$$

Donnez les formules avec les lettres, puis les nombre et le résultat qui permettent d'estimer :

1) La moyenne du taux d'hématocrite dans la population d'où est extrait l'échantillon :  
Vous arrondirez le résultat à 1 chiffre après la virgule.

2) La variance du taux d'hématocrite dans la population d'où est extrait l'échantillon  
Vous arrondirez le résultat à 2 chiffres après la virgule.

3) L'écart type du taux d'hématocrite dans la population d'où est extrait l'échantillon  
Vous arrondirez le résultat à 1 chiffre après la virgule.

**Exercice 3 (test d'hypothèse : 20 minutes max)**

**Rappel : entre 5 à 6 minutes par test au concours**

Nous savons qu'en population générale, 77% des personnes âgées entre 55 ans et 75 ans consomment au moins un traitement au long cours. Sur un échantillon de 100 personnes de plus de 75 ans représentatif de la population générale, nous avons comptabilisé 86 personnes qui consommaient au moins un traitement au long cours.

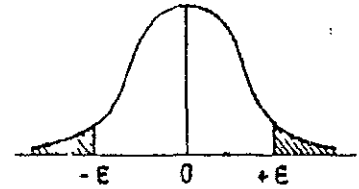
Au vu de ces résultats, peut-on penser que, dans la population générale, les personnes âgées de plus de 75 ans consomment plus souvent au moins un traitement au long cours que les personnes de la tranche d'âge précédente entre 55 ans et 75 ans ? Vous prendrez un risque d'erreur de 5% lors de la décision statistique.

Plan à suivre : rappelez seulement le numéro des items.

- 1) Position du problème
- 2) Nom du test
- 3) Hypothèses statistiques
- 4) Conditions d'application du test
- 5) Loi de la statistique de test sous  $H_0$
- 6) Valeur calculée de la statistique de test sous  $H_0$
- 7) Valeur seuil lue dans la table
- 8) Décision statistique au risque 5%
- 9) Encadrement de la p-value
- 10) Conclusion

### Table de l'écart-réduit (loi normale) (\*).

La table donne la probabilité  $\alpha$  pour que l'écart-réduit égale ou dépasse, en valeur absolue, une valeur donnée  $\epsilon$ , c'est-à-dire la probabilité extérieure à l'intervalle  $(-\epsilon, +\epsilon)$ .



$\alpha$	0,00	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,07	0,08	0,09
0,00	$\infty$	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  $\alpha$  s'obtient par addition des nombres inscrits en marge.

Exemple : pour  $\epsilon = 1,960$  la probabilité est  $\alpha = 0,00 + 0,05 = 0,05$ .

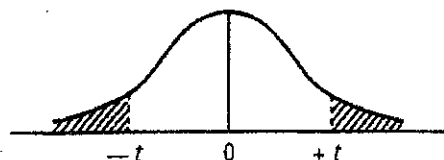
### Table pour les petites valeurs de la probabilité.

$\alpha$	0,001	0,000 1	0,000 01	0,000 001	0,000 000 1	0,000 000 01	0,000 000 001
$\epsilon$	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  $\alpha$  pour que  $t$  égale ou dépasse, en valeur absolue, une valeur donnée, en fonction du nombre de degrés de liberté (d.d.l.).



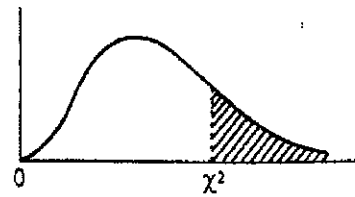
d.d.l. \ $\alpha$	0,90	0,50	0,30	0,20	0,10	0,05	0,02	0,01	0,001
1	0,158	1,000	1,963	3,078	6,314	12,706	31,821	63,657	636,619
2	0,142	0,816	1,386	1,886	2,920	4,303	6,965	9,925	31,598
3	0,137	0,765	1,250	1,638	2,353	3,182	4,541	5,841	12,924
4	0,134	0,741	1,190	1,533	2,132	2,776	3,747	4,604	8,610
5	0,132	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
$\infty$	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 $\chi^2$ (\*).

La table donne la probabilité  $\alpha$  pour que  $\chi^2$  égale ou dépasse une valeur donnée, en fonction du nombre de degrés de liberté (d.d.l.).



d.d.l. \ $\alpha$	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

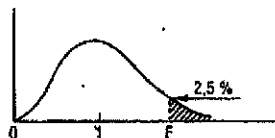
Exemple : avec d.d.l. = 3, pour  $\chi^2 = 0,584$  la probabilité est  $\alpha = 0,90$ .

Quand le nombre de degrés de liberté est élevé,  $\sqrt{2} \chi^2$  est à peu près distribué normalement autour de  $\sqrt{2} (d.d.l.) - 1$  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  $I_A$  et  $I_B$ .



$I_B \backslash I_A$	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	647,8	799,5	864,2	899,6	921,8	937,1	948,2	956,7	963,3
2	38,51	39,00	39,17	39,25	39,30	39,33	39,36	39,37	39,39
3	17,44	16,04	15,44	15,10	14,88	14,73	14,62	14,54	14,47
4	12,22	10,65	9,98	9,60	9,36	9,20	9,07	8,98	8,90
5	10,01	8,43	7,76	7,39	7,15	6,98	6,85	6,76	6,68
6	8,81	7,26	6,60	6,23	5,99	5,82	5,70	5,60	5,52
7	8,07	6,54	5,89	5,52	5,29	5,12	4,99	4,90	4,82
8	7,57	6,06	5,42	5,05	4,82	4,65	4,53	4,43	4,36
9	7,21	5,71	5,08	4,72	4,48	4,32	4,20	4,10	4,03
10	6,94	5,46	4,83	4,47	4,24	4,07	3,95	3,85	3,78
11	6,72	5,26	4,63	4,28	4,04	3,88	3,76	3,66	3,59
12	6,55	5,10	4,47	4,12	3,89	3,73	3,61	3,51	3,44
13	6,41	4,97	4,35	4,00	3,77	3,60	3,48	3,39	3,31
14	6,30	4,86	4,24	3,89	3,66	3,50	3,38	3,29	3,21
15	6,20	4,77	4,15	3,80	3,58	3,41	3,29	3,20	3,12
16	6,12	4,69	4,08	3,73	3,50	3,34	3,22	3,12	3,05
17	6,04	4,62	4,01	3,66	3,44	3,28	3,16	3,06	2,98
18	5,98	4,56	3,95	3,61	3,38	3,22	3,10	3,01	2,93
19	5,92	4,51	3,90	3,56	3,33	3,17	3,05	2,96	2,88
20	5,87	4,46	3,86	3,51	3,29	3,13	3,01	2,91	2,84
21	5,83	4,42	3,82	3,48	3,25	3,09	2,97	2,87	2,80
22	5,79	4,38	3,78	3,44	3,22	3,05	2,93	2,84	2,76
23	5,75	4,35	3,75	3,41	3,18	3,02	2,90	2,81	2,73
24	5,72	4,32	3,72	3,38	3,15	2,99	2,87	2,78	2,70
25	5,69	4,29	3,69	3,35	3,13	2,97	2,85	2,75	2,68
26	5,66	4,27	3,67	3,33	3,10	2,94	2,82	2,73	2,65
27	5,63	4,24	3,65	3,31	3,08	2,92	2,80	2,71	2,63
28	5,61	4,22	3,63	3,29	3,06	2,90	2,78	2,69	2,61
29	5,59	4,20	3,61	3,27	3,04	2,88	2,76	2,67	2,59
30	5,57	4,18	3,59	3,25	3,03	2,87	2,75	2,65	2,57
40	5,42	4,05	3,46	3,13	2,90	2,74	2,62	2,53	2,45
60	5,29	3,93	3,34	3,01	2,79	2,63	2,51	2,41	2,33
120	5,15	3,80	3,23	2,89	2,67	2,52	2,39	2,30	2,22
∞	5,02	3,69	3,12	2,79	2,57	2,41	2,29	2,19	2,11

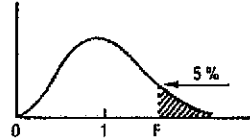
$I_B \backslash I_A$	10	12	15	20	24	30	40	60	120	∞
1	968,6	976,7	984,9	993,1	997,2	1001	1006	1010	1014	1018
2	39,40	39,41	39,43	39,45	39,46	39,46	39,47	39,48	39,49	39,50
3	14,42	14,34	14,25	14,17	14,12	14,08	14,04	13,99	13,95	13,90
4	8,84	8,75	8,66	8,56	8,51	8,46	8,41	8,36	8,31	8,26
5	6,62	6,52	6,43	6,33	6,28	6,23	6,18	6,12	6,07	6,02
6	5,46	5,37	5,27	5,17	5,12	5,07	5,01	4,96	4,90	4,85
7	4,76	4,67	4,57	4,47	4,42	4,36	4,31	4,25	4,20	4,14
8	4,30	4,20	4,10	4,00	3,95	3,89	3,84	3,78	3,73	3,67
9	3,96	3,87	3,77	3,67	3,61	3,56	3,51	3,45	3,39	3,33
10	3,72	3,62	3,52	3,42	3,37	3,31	3,26	3,20	3,14	3,08
11	3,53	3,43	3,33	3,23	3,17	3,12	3,06	3,00	2,94	2,88
12	3,37	3,28	3,18	3,07	3,02	2,96	2,91	2,85	2,79	2,72
13	3,25	3,15	3,05	2,95	2,89	2,84	2,78	2,72	2,66	2,60
14	3,15	3,05	2,95	2,84	2,79	2,73	2,67	2,61	2,55	2,49
15	3,06	2,96	2,86	2,76	2,70	2,64	2,59	2,52	2,46	2,40
16	2,99	2,89	2,79	2,68	2,63	2,57	2,51	2,45	2,38	2,32
17	2,92	2,82	2,72	2,62	2,56	2,50	2,44	2,38	2,32	2,25
18	2,87	2,77	2,67	2,56	2,50	2,44	2,38	2,32	2,26	2,19
19	2,82	2,72	2,62	2,51	2,45	2,39	2,33	2,27	2,20	2,13
20	2,77	2,68	2,57	2,46	2,41	2,35	2,29	2,22	2,16	2,09
21	2,73	2,64	2,53	2,42	2,37	2,31	2,25	2,18	2,11	2,04
22	2,70	2,60	2,50	2,39	2,33	2,27	2,21	2,14	2,08	2,00
23	2,67	2,57	2,47	2,36	2,30	2,24	2,18	2,11	2,04	1,97
24	2,64	2,54	2,44	2,33	2,27	2,21	2,15	2,08	2,01	1,94
25	2,61	2,51	2,41	2,30	2,24	2,18	2,12	2,05	1,98	1,91
26	2,59	2,49	2,39	2,28	2,22	2,16	2,09	2,03	1,95	1,88
27	2,57	2,47	2,36	2,25	2,19	2,13	2,07	2,00	1,93	1,85
28	2,55	2,45	2,34	2,23	2,17	2,11	2,05	1,98	1,91	1,83
29	2,53	2,43	2,32	2,21	2,15	2,09	2,03	1,96	1,89	1,81
30	2,51	2,41	2,31	2,20	2,14	2,07	2,01	1,94	1,87	1,79
40	2,39	2,29	2,18	2,07	2,01	1,94	1,88	1,80	1,72	1,64
60	2,27	2,17	2,06	1,94	1,88	1,82	1,74	1,67	1,58	1,48
120	2,16	2,05	1,94	1,82	1,76	1,69	1,61	1,53	1,43	1,31
∞	2,05	1,94	1,83	1,71	1,64	1,57	1,48	1,39	1,27	1,00

La valeur cherchée  $F_{\alpha}^{I_A, I_B}$  est lue à l'intersection de la colonne  $I_A$  et de la ligne  $I_B$ .  
 Exemple : pour les degrés de liberté  $I_A = 6, I_B = 10$ , la limite supérieure de  $F$  est  $F_{0,025}^{6,10} = 4,07$ .

(\*) D'après E. S. Pearson et H. O. Hartley, Biometrika tables for statisticians, vol. 1, University Press, Cambridge.

Table de F (point 5 %) (\*).

La table donne la limite supérieure de  $F = \frac{s_A^2}{s_B^2}$ , pour le risque 5 % (valeur ayant 5 chances sur 100 d'être égalee ou dépassée), en fonction des nombres de degrés de liberté  $l_A$  et  $l_B$ .



$l_B \backslash l_A$	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	161,4	199,5	215,7	224,6	230,2	234,0	236,8	238,9	240,5
2	18,51	19,00	19,16	19,25	19,30	19,33	19,35	19,37	19,38
3	10,13	9,55	9,28	9,12	9,01	8,94	8,89	8,85	8,81
4	7,71	6,94	6,59	6,39	6,26	6,16	6,09	6,04	6,00
5	6,61	5,79	5,41	5,19	5,05	4,95	4,88	4,82	4,77
6	5,99	5,14	4,76	4,53	4,39	4,28	4,21	4,15	4,10
7	5,59	4,74	4,35	4,12	3,97	3,87	3,79	3,73	3,68
8	5,32	4,46	4,07	3,84	3,69	3,58	3,50	3,44	3,39
9	5,12	4,26	3,86	3,63	3,48	3,37	3,29	3,23	3,18
10	4,96	4,10	3,71	3,48	3,33	3,22	3,14	3,07	3,02
11	4,84	3,98	3,59	3,36	3,20	3,09	3,01	2,95	2,90
12	4,75	3,89	3,49	3,26	3,11	3,00	2,91	2,85	2,80
13	4,67	3,81	3,41	3,18	3,03	2,92	2,83	2,77	2,71
14	4,60	3,74	3,34	3,11	2,96	2,85	2,76	2,70	2,65
15	4,54	3,68	3,29	3,06	2,90	2,79	2,71	2,64	2,59
16	4,49	3,63	3,24	3,01	2,85	2,74	2,66	2,59	2,54
17	4,45	3,59	3,20	2,96	2,81	2,70	2,61	2,55	2,49
18	4,41	3,55	3,16	2,93	2,77	2,66	2,58	2,51	2,46
19	4,38	3,52	3,13	2,90	2,74	2,63	2,54	2,48	2,42
20	4,35	3,49	3,10	2,87	2,71	2,60	2,51	2,45	2,39
21	4,32	3,47	3,07	2,84	2,68	2,57	2,49	2,42	2,37
22	4,30	3,44	3,05	2,82	2,66	2,55	2,46	2,40	2,34
23	4,28	3,42	3,03	2,80	2,64	2,53	2,44	2,37	2,32
24	4,26	3,40	3,01	2,78	2,62	2,51	2,42	2,36	2,30
25	4,24	3,39	2,99	2,76	2,60	2,49	2,40	2,34	2,28
26	4,23	3,37	2,98	2,74	2,59	2,47	2,39	2,32	2,27
27	4,21	3,35	2,96	2,73	2,57	2,46	2,37	2,31	2,25
28	4,20	3,34	2,95	2,71	2,56	2,45	2,36	2,29	2,24
29	4,18	3,33	2,93	2,70	2,55	2,43	2,35	2,28	2,22
30	4,17	3,32	2,92	2,69	2,53	2,42	2,33	2,27	2,21
40	4,08	3,23	2,84	2,61	2,45	2,34	2,25	2,18	2,12
60	4,00	3,15	2,76	2,53	2,37	2,25	2,17	2,10	2,04
120	3,92	3,07	2,68	2,45	2,29	2,17	2,09	2,02	1,96
∞	3,84	3,00	2,60	2,37	2,21	2,10	2,01	1,94	1,88

$l_B \backslash l_A$	10	12	15	20	24	30	40	60	120	∞
1	241,9	243,9	245,9	248,0	249,1	250,1	251,1	252,2	253,3	254,3
2	19,40	19,41	19,43	19,45	19,45	19,46	19,47	19,48	19,49	19,50
3	8,79	8,74	8,70	8,66	8,66	8,64	8,62	8,59	8,57	8,55
4	5,96	5,91	5,86	5,80	5,77	5,75	5,72	5,69	5,66	5,63
5	4,74	4,68	4,62	4,56	4,53	4,50	4,46	4,43	4,40	4,36
6	4,06	4,00	3,94	3,87	3,84	3,81	3,77	3,74	3,70	3,67
7	3,64	3,57	3,51	3,44	3,41	3,38	3,34	3,30	3,27	3,23
8	3,35	3,28	3,22	3,15	3,12	3,08	3,04	3,01	2,97	2,93
9	3,14	3,07	3,01	2,94	2,90	2,86	2,83	2,79	2,75	2,71
10	2,98	2,91	2,85	2,77	2,74	2,70	2,66	2,62	2,58	2,54
11	2,85	2,79	2,72	2,65	2,61	2,57	2,53	2,49	2,45	2,40
12	2,75	2,69	2,62	2,54	2,51	2,47	2,43	2,38	2,34	2,30
13	2,67	2,60	2,53	2,46	2,42	2,38	2,34	2,30	2,25	2,21
14	2,60	2,53	2,46	2,39	2,35	2,31	2,27	2,22	2,18	2,13
15	2,54	2,48	2,40	2,33	2,29	2,25	2,20	2,16	2,11	2,07
16	2,49	2,42	2,35	2,28	2,24	2,19	2,15	2,11	2,06	2,01
17	2,45	2,38	2,31	2,23	2,19	2,15	2,10	2,06	2,01	1,96
18	2,41	2,34	2,27	2,19	2,15	2,11	2,06	2,02	1,97	1,92
19	2,38	2,31	2,23	2,16	2,11	2,07	2,03	1,98	1,93	1,88
20	2,35	2,28	2,20	2,12	2,08	2,04	1,99	1,95	1,90	1,84
21	2,32	2,25	2,18	2,10	2,05	2,01	1,96	1,92	1,87	1,81
22	2,30	2,23	2,15	2,07	2,03	1,98	1,94	1,89	1,84	1,78
23	2,27	2,20	2,13	2,05	2,01	1,96	1,91	1,86	1,81	1,76
24	2,25	2,18	2,11	2,03	1,98	1,94	1,89	1,84	1,79	1,73
25	2,24	2,16	2,09	2,01	1,96	1,92	1,87	1,82	1,77	1,71
26	2,22	2,15	2,07	1,99	1,95	1,90	1,85	1,80	1,75	1,69
27	2,20	2,13	2,06	1,97	1,93	1,88	1,84	1,79	1,73	1,67
28	2,19	2,12	2,04	1,96	1,91	1,87	1,82	1,77	1,71	1,65
29	2,18	2,10	2,03	1,94	1,90	1,85	1,81	1,75	1,70	1,64
30	2,16	2,09	2,01	1,93	1,89	1,84	1,79	1,74	1,68	1,62
40	2,08	2,00	1,92	1,84	1,79	1,74	1,69	1,64	1,58	1,51
60	1,99	1,92	1,84	1,75	1,70	1,65	1,59	1,53	1,47	1,39
120	1,91	1,83	1,75	1,66	1,61	1,55	1,50	1,43	1,35	1,25
∞	1,83	1,75	1,67	1,57	1,52	1,46	1,39	1,32	1,22	1,00

La valeur cherchée  $F_{l_A, l_B}^{\alpha}$  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  $F_{6, 10}^{\alpha} = 3,22$ .

(\*) D'après E.S. Pearson et H.O. Hartley, Biometrika tables for statisticians, vol. 1, University Press, Cambridge.



# Examen d'analyse, UELC "ingénieur 1"

M-A Dronne

Vendredi 4 janvier 2019

*Documents autorisés : polycopié de cours, calculatrice*

## Exercice 1

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

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

Calculer  $\frac{dz}{dt}$  en  $t = 1$  pour  $x = \sin(1 - t)$  et  $y = e^{(1-t)}$

## Exercice 2

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

Soit l'équation différentielle suivante :  $y' - \cos(2t) \times y = 3 \cos(2t)$

- Donner les caractéristiques de cette équation différentielle
- Déterminer la solution générale de cette équation différentielle
- Déterminer la solution de cette équation avec prise en compte de la condition initiale suivante :  $y(0) = 1$

## Exercice 3

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

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

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

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

## Exercice 4

Soit  $U$  la fonction de  $\mathbb{R}^3$  dans  $\mathbb{R}$  définie de la façon suivante :  $U = x \ln z$

Soit  $\vec{V}$  la fonction vectorielle de  $\mathbb{R}^3$  dans  $\mathbb{R}^3$  définie de la façon suivante :  $\vec{V} = (V_1, V_2, V_3)$

avec :

$$\begin{cases} V_1(x, y, z) = -x \cos y \\ V_2(x, y, z) = 2 \sin y + z \\ V_3(x, y, z) = z^2 \end{cases}$$

Calculer  $\text{div}(U \cdot \vec{V})$

## Exercice 5

Soit  $f_1$  et  $f_2$  les fonctions définies respectivement de  $]2; +\infty[$  dans  $\mathbb{R}$  et de  $\mathbb{R}^*$  dans  $\mathbb{R}$  de la façon suivante :

$$f_1(x) = \ln\left(\frac{x-2}{x}\right)$$

$$f_2(x) = 1 - \cos\left(\frac{3}{x}\right)$$

Calculer les limites suivantes :

— Calculer  $\lim_{x \rightarrow +\infty} (f_1(x) \times f_2(x))$

— Calculer  $\lim_{x \rightarrow +\infty} \left(\frac{f_1(x)}{f_2(x)}\right)$

## Exercice 6

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

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

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

## Exercice 7

Soit  $f$  la fonction de  $\mathbb{R}^2$  dans  $\mathbb{R}$  définie de la façon suivante :  $f(x, y) = 2x^4 + \frac{1}{4}y^2 + xy + 5$   
Indiquer si cette fonction comporte un (ou des) extremum(s) local(aux) et si elle comporte un (ou des) point(s) selle(s).

## Exercice 8

On souhaite calculer le volume  $V$  du quart de cylindre délimité supérieurement par la surface d'équation  $f(x, y) = \frac{xy}{2} + 3x$  et inférieurement par le quart de disque supérieur droit d'équation  $x^2 + y^2 = 4$

- Indiquer les coordonnées qui vous semblent les mieux adaptées pour traiter ce problème et expliquer votre choix
- Calculer le volume  $V$

## Exercice 9

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 :  $\vec{V}_1 = (1; 3; 0)$  et  $\vec{V}_2 = (0; 2; 1)$

— 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 :

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

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

NOM et Prénoms : .....  
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **Analyse**

N° de PLACE :

Réservé au  
Secrétariat

**EPREUVE D'ANALYSE**

**UELC « ingénieur 1 »  
Année 2018 / 2019**

*Semestre automne*  
1<sup>ère</sup> Session

---

DUREE DE L'EPREUVE : 2 h

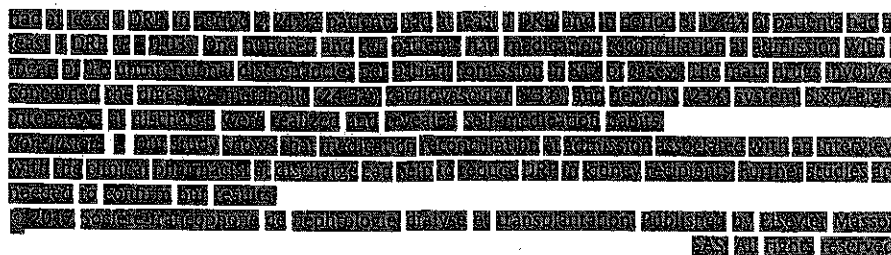
- Sujet : 2 pages (recto-verso)
- Copie : 12 pages vierges

Note

Documents autorisés : photocopie de cours, calculatrice

*J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 15 pages numérotées de 1 à 15 et que le sujet comportait 2 pages numérotées de 1 à 2*

**Analyse, UELC « ingénieur 1 »  
M-A Dronne**



## 1. Abréviations

AINS	anti-inflammatoires non stéroïdiens
Anaes	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ATC	classification thérapeutique chimique
AVK	anti-vitamine K
BMO	bilan médicamenteux optimisé
CM	conciliation médicamenteuse
CV	cardiovasculaire
CYP	cytochrome
DCI	dénomination commune internationale
DI	divergence intentionnelle
DNI	divergence non intentionnelle
EI	effet indésirable
EMIR	effets indésirables des médicaments : incidence et risque
ENEIS	enquêtes nationales sur les événements indésirables liés aux soins
HAS	Haute Autorité de santé
IM	iatrogénie médicamenteuse
IMPDH	Inosine monophosphate déshydrogénase
IR	insuffisance rénale
IS	immunosuppresseur
SFPC	Société française de pharmacie clinique
TPMT	thiopurine méthyltransférase
UGT	uridine diphosphate glucuronyl transférase

## 2. Introduction

L'Organisation mondiale de la santé (OMS), en 1969, définit la iatrogénie médicamenteuse (IM) comme toute réponse néfaste et non recherchée à un médicament survenant à des doses utilisées chez l'homme à des fins de prophylaxie, de diagnostic et de traitement. Le patient greffé rénal est particulièrement à risque d'IM en raison de plusieurs facteurs :

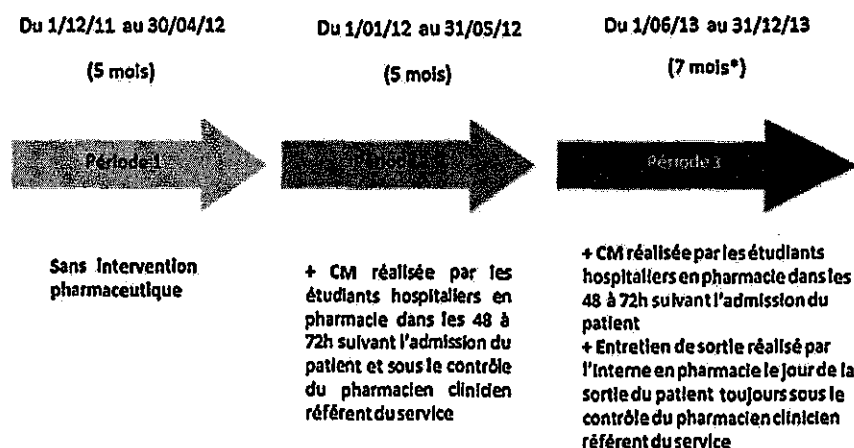
- la polymédication : outre l'immunosuppression, d'autres traitements sont nécessaires afin de prévenir ou de traiter les complications liées à la greffe ou aux traitements eux-mêmes, ainsi qu'aux comorbidités associées (hypertension, diabète, cardiopathie...) [1,2], expliquant que ces patients reçoivent en général plus de 5 médicaments par jour [3,4] ;
- les modifications pharmacocinétiques liées à l'insuffisance rénale (IR), qui impliquent pour de nombreux médicaments la nécessité d'une adaptation posologique et/ou d'une modification de l'intervalle de prise ou d'administration [5]. Ainsi, par exemple, la pharmacocinétique des immunosuppresseurs (IS)

varie selon les individus et le délai post-greffe. La biodisponibilité de l'acide mycophénolique peut être modifiée de 40 à 50 % au cours des 3 premiers mois de la greffe [6]. Cette variabilité est en partie liée à des polymorphismes génétiques, qui peuvent être déterminés avant la transplantation, tels que le polymorphisme du cytochrome CYP3A, plus particulièrement du CYP3A5 qui métabolise le tacrolimus, de l'activité de l'enzyme thiopurine méthyltransférase (TPMT) impliquée dans le métabolisme de l'azathioprine ou celle des UGT (uridine diphosphate glucuronosyltransférase) pour le mycophénolate mofétil [7–9] ;

- les IS, qui sont des molécules à marge thérapeutique étroite et qui peuvent être à l'origine de nombreux EI et d'interactions médicamenteuses ;
- la néphrotoxicité des médicaments, notamment celle des anticalcineurines. Blix et al. ont montré que la plupart des patients avec une altération de la fonction rénale prennent au moins 2 médicaments qui peuvent être néphrotoxiques ou inadaptés à leur fonction rénale [10]. Aux États-Unis, Taber et al. ont démontré que la iatrogénie médicamenteuse est fréquente chez les patients transplantés rénaux et souvent consécutive à des comportements de non-adhésion thérapeutique du patient (erreur de posologie, de dosage ou de médicament). Un patient sur 8 présente une erreur médicamenteuse significativement grave nécessitant l'hospitalisation, et qui augmente à terme le risque de rejet, voire de perte de greffon [11].

De nombreuses études montrent le bénéfice de l'inclusion du pharmacien dans la prise en charge des patients hospitalisés, notamment grâce à la revue ou l'analyse des prescriptions [12] associée à la conciliation médicamenteuse (CM), qui permet de réduire le nombre d'erreurs médicamenteuses [13–18], le nombre de réadmissions à l'hôpital [16,19,20], la durée d'hospitalisation [12], et grâce à l'optimisation de l'adhésion thérapeutique [21,22]. La CM comprend une phase de recueil de données, qui rassemble plusieurs sources d'informations : l'entretien du patient ou de son entourage, l'appel du pharmacien d'officine et/ou du médecin généraliste, les ordonnances, le dossier médical. Le pharmacien réunit des informations sur les traitements prescrits et non prescrits pris par le patient avant l'hospitalisation, qu'il compare au traitement prescrit à l'entrée afin de détecter les divergences [17,23,24]. À l'admission, la CM permet de déterminer les divergences. L'entretien avec le patient permet également d'évaluer la compréhension et son comportement envers le traitement, les barrières à l'adhésion thérapeutique et le support social [17]. L'entretien de sortie permet de ré-expliquer au patient ses traitements et d'anticiper les barrières à l'adhésion mises en évidence lors de la conciliation d'entrée [17].

En France comme à l'étranger, il existe peu de données relatives à la CM lors du transfert ou de la sortie du patient greffé rénal. L'objectif principal de notre étude était de mesurer l'impact du pharmacien clinicien sur l'IM évitable chez le patient transplanté rénal, grâce à la mise en œuvre de la CM et de l'entretien



\* Fermeture de lits pendant la période estivale

Fig. 1. Déroulement de l'étude.

pharmaceutique de sortie. L'objectif secondaire était d'évaluer l'état de connaissance des patients sur leur traitement, les situations à risque et l'adhésion thérapeutique.

### 3. Matériel et méthode

Il s'agit d'une étude monocentrique, prospective, réalisée sur 3 périodes non consécutives au fil de la mise en place des activités de pharmacie clinique au sein du service (Fig. 1). Chaque période d'étude s'est déroulée sur 5 mois de fonctionnement de service, entre janvier 2011 et décembre 2013. Ont été inclus tous les patients greffés rénaux adultes (âge > 18 ans) et hospitalisés dans le service de néphrologie au cours des 3 périodes ayant présenté au moins 1 cas d'IM évitables et/ou inévitables.

Les patients non greffés rénaux, de moins de 18 ans, refusant l'entretien, présentant des troubles cognitifs sévères, vivant en institution, dont le traitement est géré par un infirmier, non francophones ou hospitalisés pour moins de 24 h ont été exclus.

L'étude a été réalisée en conformité avec la loi « Informatique et libertés » du 6 août 2004.

#### 3.1. Conciliation médicamenteuse

La conciliation médicamenteuse était réalisée par les étudiants hospitaliers, après avoir suivi un programme de formation au recueil et au traitement des informations, complété d'une mise en situation professionnelle permettant d'apprécier leurs acquis dans ce domaine. Les pharmaciens n'avaient pas d'activité de revue ou d'analyse de prescription dans le service avant la mise en place de la conciliation médicamenteuse et des entretiens de sortie.

La conciliation a été réalisée sous un mode rétroactif avec :

- la constitution d'une liste complète des médicaments (appelée bilan médicamenteux optimisé [BMO]) pris au domicile ou dans une structure de soin, qu'ils soient prescrits ou non, en croisant les données avec d'autres sources d'information (auprès du patient, de son entourage, ou d'autres professionnels de santé). Cette liste comprend le nom commercial ou la dénomination commune internationale, le dosage, la posologie, la forme galénique et/ou la voie d'administration de chaque médicament ;
- la comparaison du BMO avec la prescription effectuée à l'admission du patient ;

- l'identification des divergences entre le traitement pris par le patient avant l'hospitalisation et le traitement prescrit au moment de l'admission dans le service ;
- la résolution des divergences avec le prescripteur.

#### 3.1.1. CM à l'entrée et suivi des prescriptions au cours des périodes 2 et 3

Durant les périodes 2 et 3, une CM d'entrée était réalisée par l'étudiant hospitalier sous le contrôle du pharmacien clinicien dans les 48 à 72 premières heures de l'hospitalisation. L'entretien alternait des questions ouvertes et fermées sur les médicaments prescrits habituellement, les pratiques d'automédication, l'usage de phytothérapie, les allergies médicamenteuses, la consommation alcoolo-tabagique, ainsi que les habitudes alimentaires pouvant avoir des répercussions chez l'IR (apports hydrosodés notamment).

Les divergences identifiées pouvaient être de 2 types :

- intentionnelles : le prescripteur a pris la décision d'ajouter, de modifier la posologie/le dosage ou d'interrompre un médicament ;
- non intentionnelles : le prescripteur change, modifie ou oublie involontairement un médicament habituel du patient.

Après résolution des divergences avec le prescripteur, la fiche de CM remplie était archivée dans le dossier patient.

#### 3.1.2. Entretien de sortie à la période 3

Au cours de la période 3, l'étudiant hospitalier, sous le contrôle du pharmacien clinicien, réalisait un entretien de sortie avec, si nécessaire, remise d'un plan de prise. Cet entretien consistait à :

- évaluer l'état de connaissance du patient sur sa pathologie et son traitement, notamment IS ;
- réadapter les connaissances du patient si des pratiques à risque avaient été détectées au cours de la CM d'entrée (notamment la non-adhésion thérapeutique, l'automédication, ou encore la prise de produits de phytothérapie potentiellement néphrotoxiques) ;
- informer sur les modalités de suivi des médicaments à marge thérapeutique étroite ;
- réexpliquer les situations à risque dans le cadre de la greffe (diarrhée, vomissement, fièvre, frissons) ;
- réexpliquer la conduite à tenir en cas d'altération de l'état général ou d'EI.

**Tableau 1**  
Critère d'évitabilité de l'IM selon Queneau et al. [25].

E0	Inévitable	Respect du bon usage du médicament conforme au résumé des caractéristiques du produit incriminé dans l'EI
E1	Évitabilité possible	Imprudence (précautions d'emploi non respectées) Surdosage probable sans information suffisante Défaut de surveillance
E2	Évitabilité plausible	Mauvais usage du médicament par le médecin et/ou le patient
E3	Évitabilité vraisemblable	Mauvais usage du médicament chez un patient à risque par le médecin et/ou le patient Erreur caractérisée du patient Erreur caractérisée du médecin Défaut de surveillance caractérisé Non-respect d'une contre-indication Antécédent d'EI antérieur au même médicament Automédication dangereuse

### 3.2. IM globale (évitale et non évitable) et IM évitable

Au cours des 3 périodes, les cas d'IM (à l'origine d'une manifestation clinique) ont été détectés par l'étudiant hospitalier, sous le contrôle du pharmacien clinicien, pendant le tour médical et/ou par l'examen des dossiers patients (dossier manuscrit et informatisé). Nous avons considéré les cas d'IM évitables comme tout effet indésirable non contrôlable, et les cas d'IM évitables comme toute erreur médicamenteuse susceptible d'être prévenue, rattrapée et qui peut concerner une ou plusieurs étapes du circuit du médicament : prescription, délivrance, défaut de prise du médicament par le patient...). Nous avons recueilli les données suivantes (Tableau 1) :

- données socio-démographiques ;
- description de l'IM : nature du problème lié à la thérapeutique selon les critères de la Société française de pharmacie clinique (SFPC), chronologie de l'événement, médicaments impliqués, contexte clinique, évolution clinique, modalités de prise en charge ;
- détermination de la sévérité du cas selon les critères de gravité utilisés en pharmacovigilance. Un cas était considéré comme

grave s'il était à l'origine de l'hospitalisation, s'il prolongeait l'hospitalisation ou s'il mettait en jeu le pronostic vital du patient ;

- détermination de l'évitabilité du cas d'IM selon les critères de Queneau et al. [25].

### 3.3. Adhésion thérapeutique

L'adhésion thérapeutique a été évaluée grâce à l'autoquestionnaire à 6 questions, « L'évaluation de l'observance au traitement », validé par Girerd et al. et dérivé du questionnaire de Morisky et al. [26,27]. Ce questionnaire a été largement utilisé et validé dans les maladies chroniques et est recommandé par l'Assurance maladie.

### 3.4. Statistique

Les variables qualitatives (ordinales et catégorielles) ont été décrites par les effectifs et pourcentages, et les variables quantitatives par la médiane et l'interquartile (i.e. 25<sup>e</sup> et 75<sup>e</sup> percentiles). Les caractéristiques des patients ont été comparées entre les trois périodes par le test du Chi<sup>2</sup> (ou le test exact de Fisher si les effectifs théoriques étaient inférieurs à 5) pour les variables catégorielles et le test de Kruskal-Wallis pour les variables quantitatives. Le taux de patients présentant au moins une manifestation d'IM a été comparé entre la période 1 et les deux autres périodes par un test du Chi<sup>2</sup>, la correction de Bonferroni a été appliquée pour les comparaisons deux à deux. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide des logiciels SAS<sup>®</sup> (SAS Institute, Cary, N.C. 25513 ; version 9.3). Le niveau de signification des tests statistiques était fixé à 5 %.

## 4. Résultats

Au cours de la première période, 44 patients (27,7 %) sur 159 patients greffés hospitalisés ont répondu aux critères d'inclusion de l'étude et ont présenté 65 cas d'IM (Fig. 2). Durant la deuxième période, 35 patients (21,3 %) sur 164 patients greffés hospitalisés ont répondu aux critères d'inclusion et ont présenté 41 cas d'IM (Fig. 2). Au cours de la troisième période, 34 patients (17,4 %) sur 195 patients greffés hospitalisés ont répondu aux critères d'inclusion et ont présenté 37 cas d'IM (Fig. 2).

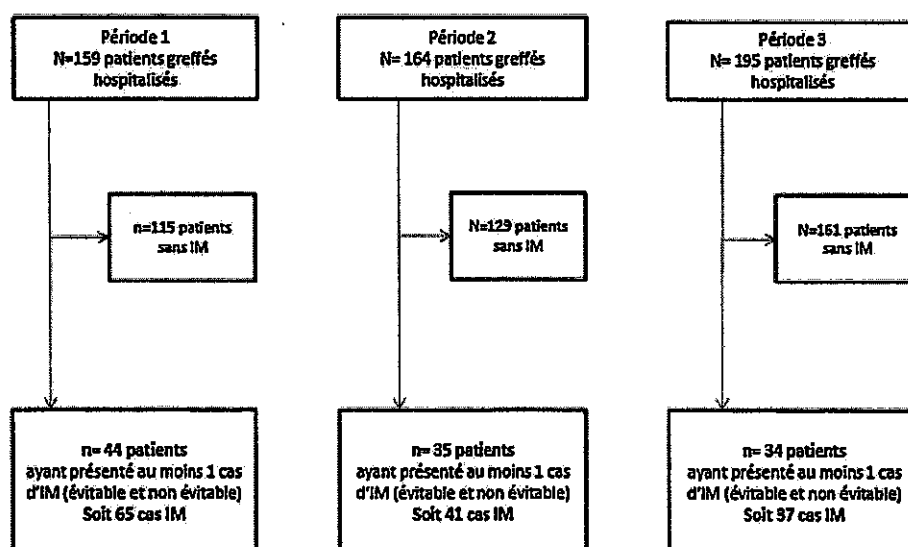


Fig. 2. Inclusion des patients.

**Tableau 2**  
Données démographiques des patients ayant présenté au moins un cas d'IM.

	Période 1	Période 2	Période 3	p
Nombre de patients inclus n (%)	44	35	34	
Nombre de patients hospitalisés pour iatrogénie médicamenteuse n (%)	14/44 (31,8)	14/35 (40)	7/34 (20,6)	0,21
Homme n (%)	25/44 (56,8)	20/35 (57,1)	21/34 (61,8)	0,9
Âge médian (années)	55	57	54,5	0,64
Stade IRC n (%)				
Cl > 30 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	34/44 (77,3)	23/35 (65,7)	21/34 (60)	0,27
Cl ≤ 30 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	10/44 (22,7)	12/35 (34,3)	13/34 (40)	
Période post-greffe n (%)				0,44
< 3 mois	28/44 (64)	15/44 (43)	21/34 (61)	
Entre 3 mois et 1 an	6/44 (13)	6/35 (17)	3/34 (9)	
> 1 an	10/44 (23)	14/35 (40)	10/34 (30)	
Nombre de patients avec au moins 1 FRCV n (%)	34/44 (77,3)	22/35 (62,9)	26/34 (76,5)	0,33
HTA	29/34 (65,9)	19/22 (54,3)	22/26 (64,7)	
Dyslipidémie	10/34 (22,7)	10/22 (28,6)	12/26 (34,3)	
Diabète	9/34 (20,5)	0/22 (0)	2/26 (5,9)	
Néphropathie n (%)				0,98
Glomérulaire	16/44 (36,4)	11/35 (31,4)	12/34 (35,3)	
Tubulo-interstitielle	19/44 (43,2)	16/35 (45,7)	14/34 (41,2)	
Autre	9/44 (20,4)	8/35 (22,9)	8/34 (23,5)	
Nombre moyen de médicaments (n)	8 ± 2	9,5 ± 2	9 ± 3	0,93

Les données démographiques de nos 3 populations ne présentaient pas de différences significatives (Tableau 2). Le nombre d'hospitalisations pour iatrogénie médicamenteuse était également plus faible au cours de la 3<sup>e</sup> période, mais de façon non significative ( $p = 0,21$ ).

Les patients présentant un cas d'IM étaient majoritairement, des hommes, d'âge médian 55,5 ans, en IRC de stade 3, greffés depuis moins de 3 mois ou plus d'un an, avec des facteurs de risque cardiovasculaire, une néphropathie initiale principalement de type polykystose rénale, et recevant en moyenne 9 médicaments par jour.

#### 4.1. Iatrogénie médicamenteuse globale (évitable et non évitable)

Au cours des 3 périodes d'études, en moyenne 80 % des cas d'IM étaient inévitables (E0) (Tableau 3). Ces cas d'IM inévitables

correspondaient majoritairement aux troubles digestifs (diarrhées) engendrés par les IS (notamment le mycophénolate). La moitié des cas d'IM évitable et non évitable était sévère selon les critères du centre de pharmacovigilance. Aucun décès n'a été répertorié.

#### 4.2. Iatrogénie médicamenteuse évitable

Afin de mesurer l'impact du pharmacien clinicien sur l'IM, nous avons ciblé nos observations sur les cas d'IM évitable. Au cours des 3 périodes d'étude, et parmi les IM évitables, 69,2 % des cas étaient classés avec une évitabilité possible (E1) et 30,8 % avec une évitabilité vraisemblable (E3) (Tableau 3). Aucun cas avec une évitabilité plausible (E2) n'a été identifié. À chaque période de l'étude, les cas d'IM évitable étaient majoritairement sévères, 46 %

**Tableau 3**  
Gravité et évitabilité des cas d'IM détectés.

	Période 1	Période 2	Période 3
Nombre de cas d'IM évitables et non évitables (n)	65	41	37
Classification des cas selon l'évitabilité n (%)			
E0 inévitable	53/65 (81,5)	32/41 (78)	32/37 (86,5)
E1 évitabilité possible	7/65 (10,8)	8/41 (19,5)	3/37 (8,1)
E2 évitabilité plausible	0/65 (0)	0/41 (0)	0/37 (0)
E3 évitabilité vraisemblable	5/65 (7,8)	1/41 (2,5)	2/37 (5,4)
Gravité des cas n (%)			
Non grave	29/65 (44,6)	18/41 (43,9)	19/37 (51,4)
Sévère	36 (55,4)	23/41 (56,1)	18/37 (48,6)
Nombre de cas d'IM évitables (n)	12/65 (18,5)	9/41 (22)	5/37 (13,5)
Classification des cas selon l'évitabilité n (%)			
E1 évitabilité possible	7/12 (58,3)	8/9 (88,9)	3/5 (60)
E2 évitabilité plausible	0/12 (0)	0/9 (0)	0/5 (0)
E3 évitabilité vraisemblable	5/12 (41,7)	1/9 (11,1)	2/5 (40)
Gravité des cas n (%)			
Non grave	2/12 (17)	1/9 (11)	0/5 (0)
Sévère	10/12 (83)	8/9 (89)	5/5 (100)

**Tableau 4**  
Évolution de l'IM évitable selon les 3 périodes.

	Nombre de patients avec manifestation d'IM évitable n (%)	p
Période 1 Sans intervention	44/159 (27,7)	0,03
Période 2 CM d'entrée	35/164 (21,3)	
Période 3 CM d'entrée + entretien de sortie	34/195 (17,4)	

étaient à l'origine de l'hospitalisation et 54 % sont survenus au cours de l'hospitalisation, avec prolongation de celle-ci.

Quarante-quatre patients sur 159 (27,7 %) ont présenté au moins une manifestation d'IM évitable dans la 1<sup>re</sup> période sans intervention pharmaceutique, 35 sur 164 (21,3 %) dans la 2<sup>e</sup> période avec une CM d'entrée, et 34 sur 195 (17,4 %) à la période 3 avec une CM d'entrée et un entretien de sortie ( $p = 0,03$ ) (Tableau 4).

Les problèmes liés à la thérapeutique les plus fréquents étaient des EI avec mésusage des thérapeutiques, qu'ils soient liés à la prescription médicale ou au patient lui-même, dans 30,8 % des cas (Tableau 5). Les EI les plus fréquents étaient :

- des IR aiguës dans 50 % des cas (ajout de nouvelles molécules connues comme néphrotoxiques avec défaut de suivi de la créatinine, adaptations posologiques inadéquates à la fonction rénale) ;
- des surdosages en AVK dans 20 % des cas par défaut de suivi de l'INR ;
- des élévations modérées des transaminases sans conséquences cliniques dans 11 % des cas (prescriptions de molécules hépatotoxiques chez des patients avec des antécédents hépatiques).

Le non-respect des référentiels ou des contre-indications représentaient 27 % des cas (ajout d'un traitement contre-indiqué à un patient allergique à la molécule, ou automédication par AINS par un patient avec une fonction rénale altérée), les surdosages concernaient 19,2 % des cas (posologies des médicaments non réadaptées à l'IR, surdosage en IS par défaut de compréhension de la prise du traitement par le patient, surdosages en AVK non liés à un défaut de suivi de l'INR) et les interactions médicamenteuses dans 19,2 % des cas (principalement avec les IS et anti-infectieux) (Tableau 5). Les classes thérapeutiques le plus souvent impliquées dans l'IM évitable étaient les IS (28 %), les anti-infectieux (28 %) et les médicaments du système cardiovasculaire (15 %).

#### 4.3. Conciliation médicamenteuse d'entrée

Aucun patient n'a refusé la CM. Au cours des périodes 2 et 3 de l'étude, 110 patients ont été conciliés. La durée moyenne de

l'entretien était de 20 minutes. Soixante et onze pharmacies d'officine ont été contactées, aucune n'a refusé de collaborer. Nous avons observé que 60 % ( $n = 66$ ) des patients avaient au moins une divergence : 168 DI chez 44 % ( $n = 49$ ) des patients et 65 DNI chez 29 % ( $n = 32$ ) d'entre eux. Parmi les 168 DI identifiées, les arrêts (43 %) et les ajouts (43 %) de médicaments étaient les écarts les plus souvent retrouvés entre l'ordonnance hospitalière d'admission et le traitement habituel du patient. Parmi les 65 DNI identifiées, les plus fréquentes étaient l'oubli d'un médicament pris habituellement au domicile (81 %). Parmi les médicaments oubliés, il s'agissait principalement des médicaments de la sphère digestive et métabolique (24,5 %), du système cardiovasculaire (23 %) et du système nerveux (23 %). À noter qu'aucune DNI ne concernait les IS.

Selon le questionnaire d'adhésion thérapeutique, 11 % ( $n = 12$ ) des patients avaient une mauvaise adhésion thérapeutique (score de Girerd > 2) et 55 % ( $n = 60$ ) avaient des problèmes minimes d'adhésion thérapeutique (score de Girerd : 1 à 2).

#### 4.4. Entretien de sortie

Soixante-huit patients ont eu un entretien pharmaceutique de sortie d'une durée de 15 minutes en moyenne. Soixante-dix pour cent d'entre eux étaient capables de citer l'ensemble de leur traitement, 27 % partiellement et 3 % absolument pas. Cinquante-six pour cent des patients connaissaient l'ensemble des indications de leurs médicaments, 41 % partiellement et 3 % absolument pas. Les pratiques d'automédication détectées au cours de la conciliation médicamenteuse d'entrée chez un tiers des patients (automédication par lopéramide, colchicine, paracétamol, AINS) ont fait l'objet de recommandations lors de l'entretien de sortie. Pour 70 % des patients, le traitement avait été modifié au cours de l'hospitalisation. Quatre vingt-cinq pour cent d'entre eux avaient la notion de ce changement et tous en avaient compris le motif. Enfin, 9 % des patients ont eu une information thérapeutique sur les AVK avec remise du carnet de suivi de l'ANSM.

#### 5. Discussion

La prévention de l'IM est une préoccupation importante du système de santé. Le patient greffé rénal est exposé à un risque iatrogène accru, notamment en raison des modifications pharmacocinétiques liées à l'IR, de la polymédication et de la prescription de médicaments à marge thérapeutique étroite indispensables à la survie du greffon. La résolution des erreurs d'anamnèse médicamenteuse à l'entrée ainsi que l'amélioration de la transmission d'informations à la sortie du patient pourraient être des moyens de prévention de l'IM chez le transplanté rénal [28]. À notre connaissance, aucune autre étude n'a, à ce jour, évalué l'intérêt de la conciliation médicamenteuse d'entrée et de l'entretien de sortie dans ce contexte.

Les patients ayant présenté un cas d'IM avaient un âge médian de 55,5 ans, ce qui correspond à l'âge médian des patients greffés dans la population française (56 ans) [29]. Cependant, ils sont plus jeunes que dans la plupart des études réalisées dans la population

**Tableau 5**  
Problèmes liés à la thérapeutique évitables selon les critères de la SFPC.

Problème lié à la thérapeutique	Nombre de cas d'IM évitable n (%)		
	n = 12 Période 1	n = 9 Période 2	n = 5 Période 3
Interaction (exemple : IS et anti-infectieux)	3 (25)	2 (22,2)	0 (0)
Surdosage (exemple : défaut d'adaptation de posologie à l'insuffisance rénale, AVK)	2 (16,7)	1 (11,1)	2 (40)
Non-conformité aux référentiels ou contre-indication (exemple : allergie, AINS sur une insuffisance rénale avancée)	4 (33,3)	1 (11,1)	2 (40)
Effet indésirable (exemple : IRA sur néphrotoxicité, hépatotoxicité)	3 (25)	4 (44,4)	1 (20)
Voie d'administration inappropriée (exemple : veinite sur vitesse d'administration inappropriée)	0 (0)	1 (11,1)	0 (0)



générale où l'âge moyen est proche de 65 ans [25,30,31]. Plus d'hommes que de femmes ont présenté des événements iatrogènes, mais cela correspond au sex-ratio des patients atteints de MRC [25,30,32]. Néanmoins, le sex-ratio des patients insuffisants rénaux chroniques et des patients greffés rénaux est en faveur des hommes (60/40), ce qui expliquerait pourquoi plus d'hommes que de femmes ont présenté un cas d'IM [29].

La plupart des patients présentant un cas d'IM étaient IR de stade 3 avec des facteurs de risque cardiovasculaire, avec en moyenne 9 médicaments par jour. Les patients transplantés depuis moins de 3 mois, et ceux greffés depuis plus d'un an étaient majoritairement concernés. En effet, dans les 3 mois suivant la greffe, le patient connaît de nombreuses modifications thérapeutiques (ajout de médicaments, adaptations posologiques régulières des IS, risque infectieux), ce qui est un facteur de risque de iatrogénie médicamenteuse. Quant aux patients à 1 an ou plus de leur greffe, ils sont sujets à la iatrogénie médicamenteuse du fait de problème de non-adhésion thérapeutique, observée dans notre étude comme mauvaise chez 11 % des patients et minimes chez 55 % d'entre eux. La non-adhésion thérapeutique est estimée en moyenne à 35 % en greffe de rein, mais peut varier entre 25 et 50 % [33,34]. Plusieurs facteurs favorisent la non-adhésion thérapeutique [34,35] :

- la greffe (temps de greffe, type de donneur) ;
- la thérapeutique (nombre de médicaments > 5/jour, nombre de comprimés > 10/jour, nombre de prises > 2/jour, effets indésirables) ;
- le patient (motivation, comportement, état psychologique).

Plusieurs études ont montré que l'implication du pharmacien clinicien dans une équipe de transplantation permet d'optimiser de façon significative l'adhésion thérapeutique [36,37].

Dans notre étude, 80 % des cas de iatrogénie étaient inévitables et correspondaient en grande partie aux troubles digestifs induits par le mycophénolate. Vingt pour cent des événements iatrogènes étaient évitables et presque tous étaient sévères, ce qui correspond aux données de la littérature dans la population générale (15 à 85 %) [25,38,39]. Parmi les cas d'IM évitables, 46 % étaient graves et ont motivé une hospitalisation. Soixante-six pour cent de l'IM évitable est lié à l'ajout d'un nouveau médicament. Les IR aiguës et les surdosages en AVK dus aux interactions médicamenteuses ou les surdosages en AVK par défaut de suivi d'INR représentaient la majorité des cas d'IM évitable. Les immunosuppresseurs (28 %) et les anti-infectieux (28 %) à usage systémique restent les 2 classes thérapeutiques les plus problématiques, comme précédemment observés chez les patients transplantés [28], malgré une surveillance rapprochée en raison de leur fort potentiel d'interaction médicamenteuse. Les médicaments du système cardiovasculaire sont seulement à l'origine de 15 % de cas d'IM évitables. Pourtant, cette classe médicamenteuse est souvent l'une des plus impliquées dans la littérature [31,38,40,41].

La CM est un outil puissant de détection des erreurs médicamenteuses qui permet de comprendre les sources et les facteurs impliqués dans les divergences médicamenteuses, et donc de réduire les problèmes liés aux médicaments [42]. Dans notre étude, 30 % des patients conciliés avaient au moins une DNI, soit une moyenne de 0,6 DNI/patient, ce qui est plus faible que les données rapportées dans la littérature [13,43–45]. Les oublis de traitement (81 %) étaient les plus fréquentes des DNI, à l'instar des publications sur cette thématique [17,43,45]. La majorité des patients était capable de citer son traitement (70 % complètement ; 27 % partiellement) et en connaissait les indications (56 % complètement, 41 % partiellement). Ces chiffres sont en accord avec ceux précédemment décrits chez les patients insuffisants

rénaux chroniques en ambulatoire [46]. Par ailleurs, à la 3<sup>e</sup> période, nous avons observé une diminution significative de la iatrogénie médicamenteuse. Nous ne pouvons établir un lien direct entre l'effet de l'entretien de sortie et la diminution de la iatrogénie médicamenteuse, nous pensons néanmoins, comme cela a déjà pu être décrit précédemment dans la littérature, que l'entretien de sortie a pu favoriser la baisse des ré-hospitalisations pour des problèmes liés à la non-adhésion thérapeutique, des pratiques d'automédication à risque, ou encore des mésusages sur incompréhension du patient. En effet, plusieurs études ont montré que l'entretien de sortie par le pharmacien permettait d'améliorer la transmission d'information au patient, de limiter les risques liés à la thérapeutique, et d'assurer le lien ville-hôpital avec le pharmacien d'officine [17,28]. Néanmoins, l'impact exact de l'entretien de sortie est à explorer dans une étude de plus grande ampleur.

Malgré ces résultats paraissant encourageants, notre étude présente des limites méthodologiques. Premièrement, les cohortes étudiées comportent des effectifs réduits. Par ailleurs, les prescriptions, tout comme le recueil de données, ont été effectués par différents intervenants au cours des 3 périodes, ce qui a pu créer un biais de recrutement et d'interprétation, notamment dans l'évaluation de l'évitabilité des cas d'IM. Il faut néanmoins souligner qu'au cours de ces 3 périodes, il n'y a pas eu de modifications des protocoles thérapeutiques, ni des pratiques médicales susceptibles d'influencer les résultats. Ensuite, le point le plus discutable est l'absence de données sur les patients greffés n'ayant pas présenté de cas d'IM, ce qui ne nous a pas permis de comparer nos populations à un groupe témoin. De plus, le degré d'imputabilité n'a pas été déterminé, car cela nécessitait un comité d'experts indépendants possédant une expérience dans le diagnostic des affections iatrogènes comme décrit par Quéneau et al. [25]. Enfin, la caractérisation des divergences lors de la conciliation s'est faite par discussion avec le prescripteur, nous n'avons pas déterminé si la DI était documentée ou non dans le dossier médical, ni son impact clinique.

## 6. Conclusion

Notre étude a permis d'observer une diminution significative de l'IM évitable chez les patients transplantés rénaux grâce à l'intervention du pharmacien clinicien. La CM à l'admission, couplée au suivi hebdomadaire des ordonnances et à un entretien pharmaceutique à la sortie, permettrait de réduire la iatrogénie médicamenteuse. Néanmoins, si ces premiers résultats sont encourageants, des études portant sur des cohortes plus importantes et permettant de comparer les patients présentant des événements iatrogènes à ceux n'en présentant pas sont nécessaires afin de mieux comprendre quels en sont les facteurs de risque et quelles modifications de prise en charge pourraient en diminuer l'incidence.

## Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

- [1] Macedo AF, Alves C, Craveiro N, Marques FB. Multiple drug exposure as a risk factor for the seriousness of adverse drug reactions. *J Nurs Manag* 2011;19:395–9.
- [2] Abbott KC, Viola RA, Agodoa LY. Hospitalized poisonings after renal transplantation in the United States. *BMC Nephrol* 2002;3:10.
- [3] Morales JM, Varo E, Lázaro P. Immunosuppressant treatment adherence, barriers to adherence and quality of life in renal and liver transplant recipients in Spain. *Clin Transplant* 2012;26:369–76.

**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 2018/ 2019**

*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 7 pages numérotées de 1 à 7*

*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**

1/ Détailler les objectifs principaux et secondaires de cette étude.

2/ Décrivez la méthodologie utilisée pour cette étude.

3/ La méthodologie est-elle cohérente avec l'objectif principal de l'étude ? Justifier.

4/ Détailler l'/les intervention(s) évaluée(s)

5/ Citer et détailler le critère d'évaluation principal de cette étude.

6/ D'après les résultats, discuter la comparabilité des patients des périodes 1, 2 et 3.

7/ D'après les résultats, pouvez-vous affirmer qu'une des interventions évaluées est plus efficace qu'une autre ?

8/ Citer et expliquer deux biais influençant les résultats de cette étude.

**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 2018 / 2019**

*Semestre automne  
Session initiale*

---

**FASCICULE n° 1 (de 1 à 4)**

---

DUREE DE L'EPREUVE : 1 heure 40 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 comportait 6 pages numérotées de 1 à 6*

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

Correcteur : David Kryza

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



L'iode 123 ( $^{123}\text{I}$ ) et l'iode 131 ( $^{131}\text{I}$ ) sont deux isotopes radioactifs de l'iode utilisés en médecine nucléaire.

$$N_A = 6.02 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$$

1) Ecrire les équations de transformation de

- $^{131}\text{I}$  sachant qu'il s'agit d'une transformation  $\beta^-$  avec émission de photons  $\gamma$
- $^{123}\text{I}$  sachant qu'il s'agit d'une transformation par capture électronique avec émission de photons  $\gamma$ .

On donne les numéros atomiques des éléments suivants :

Elément	Sb	Te	I	Xe	Cs
Numéro atomique	51	52	53	54	55

2) Calculer l'énergie cinétique maximale des  $\beta^-$  émis lors de la transformation de  $^{131}\text{I}$  sachant que l'énergie totale disponible ( $Q_{\beta^-}$ ) est égale à 970 keV et que les photons  $\gamma$  émis ont une énergie de 364 keV.

3) Calculer les constantes radioactives de  $^{123}\text{I}$  et  $^{131}\text{I}$  (en  $\text{h}^{-1}$ ) sachant que leurs périodes respectives sont 13 heures et 8 jours.

4) Les sources de  $^{123}\text{I}$  et  $^{131}\text{I}$  ont des activités initiales respectivement égales à 5,0 MBq et 3,0 MBq. Calculer les masses de  $^{123}\text{I}$  et  $^{131}\text{I}$  correspondantes.

5) Calculer le temps au bout duquel l'activité en  $^{123}\text{I}$  sera égale à 1% de l'activité en  $^{131}\text{I}$ .

**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 2018 / 2019**

*Semestre automne*  
*Session initiale*

**FASCICULE n° 2 (de 1 à 4)**

DUREE DE L'EPREUVE : 1 heure 40 minutes, comprenant 4 fascicules

Ce fascicule n°2 comprend :

- 1 exercice de chimie analytique

**Note**

Calculatrice autorisée  
Documents non autorisés  
Stabilos non autorisés

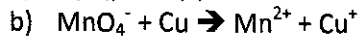
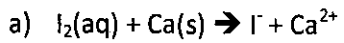
*J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 6 pages numérotées de 1 à 6*

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

Correcteur : Lars Peter Jordheim

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

1. Equilibrez les réactions suivantes:



2. Une solution est obtenue en diluant 15 ml de propylamine ( $CH_3-CH_2-CH_2-NH_2$ ) à 5 mol/l dans de l'eau pour un volume total de 200 ml.

a. Calculer le pH de cette solution

b. On ajoute 10 ml d'une solution HCl 1,0 M à cette solution de propylamine diluée.

Ecrire la réaction qui a lieu et calculer le pH de la nouvelle solution

*Données :*

- *pKa de propylamine : 10,71*

- *Masse molaire de propylamine : 59,11 g/mol*

**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 2018 / 2019**

*Semestre automne*  
*Session initiale*

**FASCICULE n° 3 (de 1 à 4)**

**DUREE DE L'EPREUVE :** 1 heure 40 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 comportait 6 pages numérotées de 1 à 6*

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

Correcteur : Magali Larger

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

Un antibiotique est administré à une femme de 50 kg par voie intraveineuse bolus à la dose de 6 mg/kg. Trente minutes après l'injection, la concentration plasmatique est de 7,87  $\mu\text{g/mL}$ . Six heures après l'injection, la concentration plasmatique est de 3,09  $\mu\text{g/mL}$ . La cinétique du médicament suit un modèle à un compartiment.

**Question 1 :** Calculer la constante d'élimination.

**Question 2 :** Calculer le volume de distribution.

**Question 3 :** Calculer la concentration plasmatique attendue 12 heures après l'injection.

**Question 4 :** Calculer la clairance totale.

**Question 5 :** Pour être efficace, les concentrations plasmatiques d'antibiotique doivent être supérieures à 2  $\mu\text{g/mL}$ . Pendant combien de temps le médicament sera-t-il actif après une administration ?

**Question 6 :** Combien de temps faut-il pour éliminer la totalité du médicament de l'organisme ?

**Question 7 :** Calculer l'aire sous la courbe entre les temps 30 minutes et 6 heures après l'injection.

**Question 8 :** La cinétique de l'antibiotique est linéaire. Déterminer la concentration initiale, le volume de distribution et la demi-vie du médicament si une dose de 9 mg/kg est injectée.

**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 2018 / 2019**

*Semestre automne*  
Session initiale

**FASCICULE n° 4 (de 1 à 4)**

DUREE DE L'EPREUVE : 1 heure 40 minutes, comprenant 4 fascicules

Ce fascicule n°4 comprend :

- 1 exercice d'enzymologie

Note

Calculatrice autorisée  
Documents non autorisés  
Stabilos non autorisés

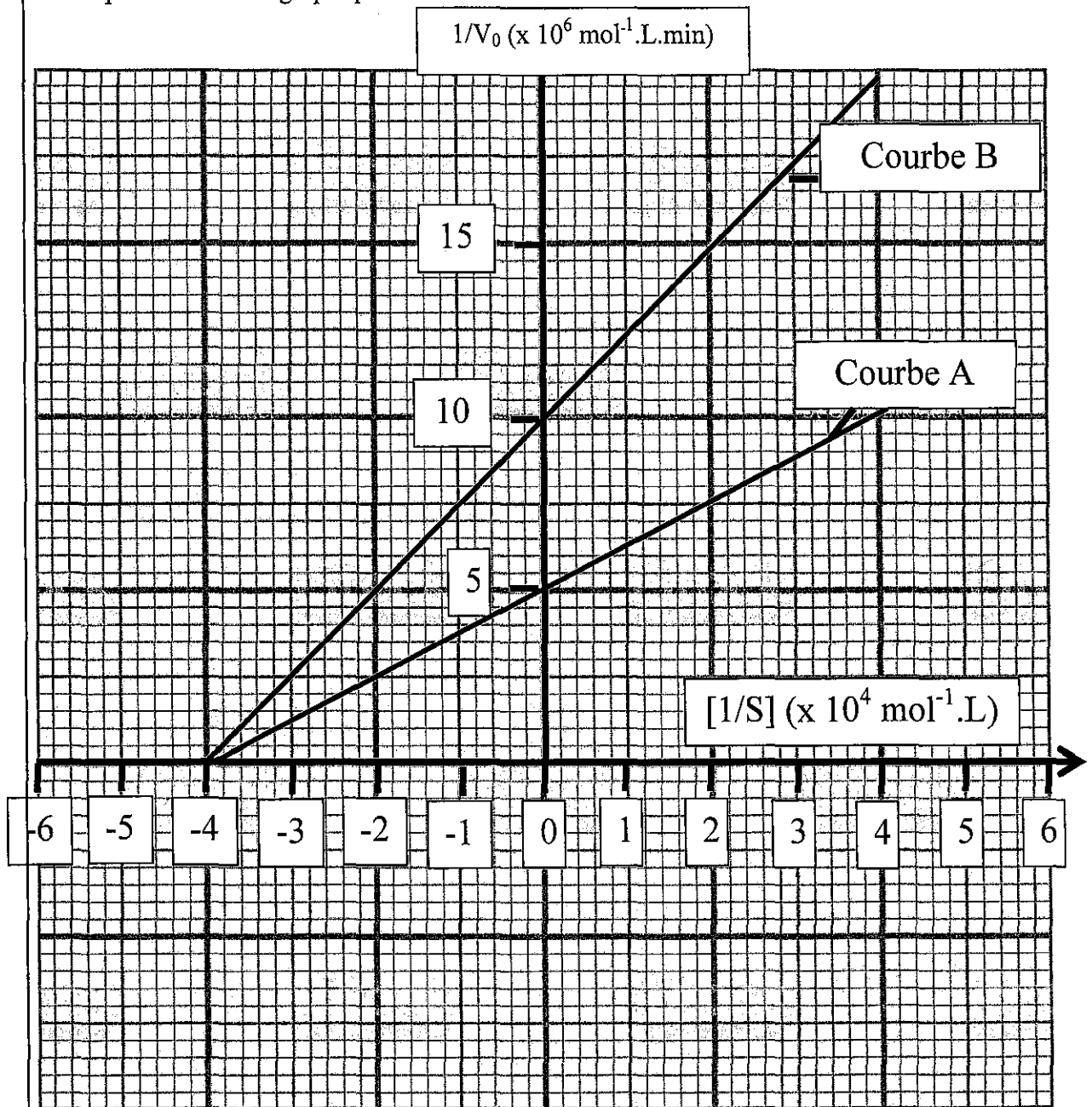
*J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 6 pages numérotées de 1 à 6*

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

Correcteur : Karim Chikh

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

L'étude de la cinétique initiale d'une enzyme michaelienne catalysant la transformation d'une molécule de substrat S en une molécule de produit P a été effectuée sans inhibiteur (courbe A) et avec l'inhibiteur I (courbe B) à la concentration de  $3 \cdot 10^{-4}$  M. Les résultats de cette étude sont représentés sur le graphique suivant :



**Question 1 :** Comment s'appelle cette représentation graphique ? A quoi correspondent les points d'intersection avec les axes des abscisses et des ordonnées et la pente de la courbe A ?

**Question 2 : Déterminer  $K_m$  et  $V_{max}$  du couple enzyme substrat à l'aide de la représentation graphique**

**Question 3 : D'après l'étude cinétique réalisée en présence d'un inhibiteur I, indiquez en le justifiant sur les paramètres cinétiques quel type d'inhibiteur a été utilisé. Rappelez alors quelle est la caractéristique de ce type d'inhibiteur en ce qui concerne sa liaison à la protéine enzymatique et comparez là à celle du substrat.**



**Question 4 : Calculer la constante d'inhibition  $K_i$**

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC Préformulation**

N° de PLACE :

Réservé au  
Secrétariat

**EPREUVE DE UELC Préformulation 2**

**DFGSP2 et DFGSP3**  
**Année 2018/ 2019**

*Semestre automne*  
Session initiale

DUREE DE L'EPREUVE : 1 h

Ce fascicule comprend :

- Description du contenu du fascicule (QROC et QCM)

**Note**

Calculatrice : autorisée  
Les documents ne sont pas autorisés

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

**Nom de l'UELC Préformulation 1**  
**Noms du responsable de l'UELC : Mme G. DEGOBERT**

### Exercice 1 : Rhéologie des poudres (9 points)

On cherche à réaliser des comprimés d'un principe actif X. Des études préliminaires du comportement rhéologique du PA X et du mélanges PA + excipients, ainsi qu'une analyse granulométrique ont été réalisées. Les résultats sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Résultats des analyses rhéologiques et granulométriques conduites sur 100g de PA X, de mélange pour compression directe (PA X et excipient) ainsi que sur les granulés (PA X+ diluant)

	PA seul	Mélange pour compression directe (PA+ diluant)	Grains (PA + diluant)
Temps d'écoulement moyen	infini	18 s	9 s
V0	166 ml	136 ml	130 ml
V10	134 ml	124 ml	117 ml
V100	120 ml	110 ml	116 ml
V500	100 ml	103 ml	112 ml
V1250	92 ml	100 ml	110 ml
V2500	90 ml	100 ml	110 ml
Diamètre moyen des particules	125 $\mu\text{m}$	130 $\mu\text{m}$	376 $\mu\text{m}$

Question 1 : Décrire les 3 méthodes mises en œuvre qui ont permis de

1.1 Déterminer le temps d'écoulement moyen des poudres

1.2 Déterminer les volumes  $V_0$  et  $V_{2500}$

### 1.3 Déterminer le diamètre moyen des particules

#### Question 2

2.1 Analyser l'ensemble du tableau 1, en déduire notamment pour chaque produit l'aptitude au tassement, l'indice de Carr et le rapport d'Hausner. Indiquer les résultats dans le tableau ci-après)

Préciser les calculs et commenter les résultats et conclure quant aux propriétés rhéologiques de ces 3 mélanges..

	PA (X) seul	Mélange pour compression directe (PA+ Diluant)	Grains (PA+ diluant)
Aptitude au tassement			
Indice de Carr			
Rapport d'Hausner			

2.2 Parmi les mélanges, quel est celui le plus adapté pour réaliser des comprimés. Justifier votre réponse.

2.3 Comment peut-on améliorer les propriétés rhéologiques du mélange pour compression directe ?

## Exercice 2 Suppositoires (4 points)

Soit une forme rectale pour adulte dont la formule est :

Principe actif 1 (PA-1)	500 mg
Principe actif 2 (PA-2)	100 mg
Excipient lipophile	qsp suppositoire adulte

- 1- Expliquer vos démarches du développement en précisant comment choisir l'excipient pour cette préparation (2 point)

- 2- Citez 4 contrôles pharmacotechniques à réaliser sur cette forme (1 point)



3- Calculer la quantité nécessaire de l'excipient pour fabriquer 10 suppositoires sachant que : (2 point)

La masse d'un suppositoire en excipient pur est 3 g

La densité de l'excipient est 0,8

La densité du PA-1 est 1

La densité du PA-2 est 0,9

QCM (7 points) :

1) Citer les diverses caractéristiques des principes actifs, intervenants dans la formulation des suppositoires, en particulier :

- A- Densité
- B- Solubilité
- C- Hydrophilie
- D- Température de fusion

2) Indiquer celle(s) qui est (sont) exacte(s), La forme suppositoire présente différents mécanismes d'action selon les substances médicamenteuses incorporées :

- A- action mécanique seulement
- B- action mécanique et locale
- C- action systémique
- D- action mécanique, locale et systémique

3) Parmi les propositions suivantes, indiquer celle (s) qui est (sont) exacte (s).

- A- Les capsules sont des préparations solides
- B- Les gélules sont formées, remplies et fermées au cours d'un même cycle de fabrication.
- C- Les capsules peuvent contenir des poudres, granules, sphéroïdes, des liquides et des pâteux
- D- La capsule molle est constituée de 2 parties cylindriques ouvertes à une extrémité dont le fond est hémisphérique.

4) Indiquer celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

- A- Les capsules à enveloppe molle comportent une enveloppe plus épaisse que celle des capsules dure.
- B- L'enveloppe des capsules est à base de gélatine
- C- l'enveloppe comporte également des substances dont la consistance peut être adaptée par addition, de glycérol ou de sorbitol
- D- Le contenu des capsules peut être solide, liquide ou de consistance pâteuse

5) Indiquer celle(s) qui est (sont) exacte(s), Les capsules à enveloppe molle peuvent être destinées à différentes voies d'administration :

- A- orale
- B- vaginale
- C- ophtalmique
- D- cutanée

6) Parmi les propositions suivantes, indiquer celle (s) qui est (sont) exacte (s). Différentes approches sont proposées pour préparer des gélules gastro-résistantes ou à libération différée :

- A- Enrobage des gélules par des excipients appropriés
- B- Modification de l'enveloppe de la gélule
- C- Remplissage avec une formulation
- D- Enrobage des gélules avec des excipients gastro-résistants

7) Indiquer celle (s) qui est (sont) exacte (s), l'enveloppe des gélules est constituée de :

- A- Polymère hydrophile
- B- Plastifiant
- C- Conservateur
- D- Eau

**Année universitaire  
2018-2019**

**Université Lyon 1  
Faculté de Pharmacie**

**UELC**

**Session 1**

**Semestre  
Printemps**

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC Activités physiques et sportives 2** N° de PLACE :

Réservé au  
Secrétariat

**EPREUVE DE UELC Activités physiques et sportives 2**

**DFGSP2 DFGSP3 DFASP1**  
**Année 2018/ 2019**

*Semestre printemps*  
Session initiale

---

**FASCICULE n° 1 ( de 1 à 2)**

---

DUREE DE L'EPREUVE : 1h30, comprenant 2 fascicules

Ce fascicule n°1 comprend :

- 3 QROC

Note

Calculatrice : autorisée

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

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

**UELC Activités physiques et sportives 2**  
**CHEMELLE Julie-Anne**

**Question 1 : Décrivez les caractéristiques fondamentales des fibres musculaires lentes (rouges, type I) et rapides (blanches, type IIb).**

**Question 2 : Décrivez la répartition de la dépense énergétique (glucose versus lipides) en fonction de l'intensité et de la durée de l'exercice. Quels conseils donneriez-vous aux personnes obèses sur leur pratique sportive ?**

**Question 3 : Quels sont les effets et les conséquences cardiovasculaires du vieillissement pouvant expliquer une diminution importante de la performance physique après 60 ans ?**

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC Activités physiques et sportives 2** N° de PLACE :

Réservé au  
Secrétariat

**EPREUVE DE UELC Activités physiques et sportives 2**

**DFGSP2 DFGSP3 DFASP1**  
**Année 2018/ 2019**

*Semestre printemps*  
Session initiale

---

**FASCICULE n° 2 ( de 1 à 2)**

---

DUREE DE L'EPREUVE : 1h30, comprenant 2 fascicules

Ce fascicule n°2 comprend :

- 2 QROC

**Note**

Calculatrice : autorisée

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

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

**UELC Activités physiques et sportives 2**  
**CHEMELLE Julie-Anne**



**Question 1.**

**Expliquer le principe du passeport biologique dans la lutte antidopage.**

**Question 2.**

**Le rapport T/E. Expliquer à quoi cela correspond, comment il est analytiquement déterminé, l'intérêt et les limites de sa détermination.**

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC Actualités de la Pharmacie d'Officine - 2** N° de PLACE :

Réservé au  
Secrétariat

## EPREUVE DE THERAPEUTIQUES ALTERNATIVES

FASP 1<sup>ère</sup> année - OFFICINE  
Année 2018/ 2019

*Semestre printemps*  
1<sup>ère</sup> Session

Ce fascicule comprend :

➤ **QROCS**

Note

Durée : 30 minutes

**Répondre directement sur le fascicule**

Calculatrice : non autorisée  
Aucun document autorisé

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

**Actualités de la Pharmacie d'Officine - 2**  
**Thérapeutiques alternatives - 2**

**Responsable de l'UE:** V Siranyan  
**Enseignants de l'UE :** S. Michalet, L. Montreuil (+ M. Jullien – en thèse d'exercice)

## **Phytothérapie**

**a) Définir l'Ethnopharmacologie et lister les disciplines impliquées dans une étude ethnopharmacologique (5 pts)**

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**b) Quelles sont les 3 étapes essentielles à la démarche ethnopharmacologique ? Développer chaque étape en donnant des exemples (3 pts)**

**1-** 

---

---

---

---

**2-** 

---

---

---

---

**3-** 

---

---

---

---

**c) Qu'est-ce qu'un MTA ? Donner un exemple (2 pts)**

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : UELC **Actualités de la Pharmacie d'Officine - 2** N° de PLACE : 

*Ne rien écrire dans ce cadre*

## **Aromathérapie**

### **QROC1 (4 pts) :**

Un homme d'une trentaine d'années se présente à vous et vous dit :

*« Bonjour, je viens vous voir car j'ai des nausées depuis hier soir. J'étais à une soirée, j'ai beaucoup mangé et pas mal arrosé ce repas. Est-ce que vous auriez quelque chose à me conseiller pour éviter ces nausées ? Je suis particulièrement intéressé par les huiles essentielles (HE). »*

Suite aux questions que vous lui posez, vous apprenez qu'il ne prend aucun traitement, n'a pas de pathologie chronique, pas d'antécédents particuliers ni d'allergie.

**Quelle HE lui proposez-vous? Donnez le nom latin de l'HE**

**Quelles recommandations / conseils associez-vous à cette délivrance? Donnez la posologie et voie d'administration.**

---

---

---

---

---

---

---

---

Il vous dit ensuite que sa compagne a également des nausées et vomissements, mais ceux-ci sont associés à sa grossesse. Elle est enceinte de 5 mois. Il vous demande s'il peut également conseiller cette huile essentielle à sa compagne.

**Que lui répondez-vous?**

**Si vous validez l'usage de cette même HE, à quelle posologie et par quelle voie d'administration? Donnez une précaution d'emploi pour cette HE.**

**Sinon, quelle HE lui conseillez-vous (en donnant son nom latin), à quelle posologie et par quelle voie d'administration?**

---

---

---

---

---

---

---

---

**QROC2 (2 pts) :**

Une patiente d'une vingtaine d'années vient vous voir à la pharmacie avec une ordonnance. Le médecin lui a prescrit un antibiotique pour une infection urinaire. Suite aux questions que vous lui posez, vous apprenez qu'elle fait souvent des cystites (environ une tous les trois mois). Afin de renforcer l'efficacité de l'antibiothérapie et diminuer le nombre de récurrences, vous lui proposez de renforcer le traitement avec la prise d'une huile essentielle anti-infectieuse. Suite aux questions que vous lui posez, vous reprenez les informations suivantes : elle est sous contraception orale et n'a pas d'enfant.

**Quelle huile essentielle pourriez-vous lui proposer? Précisez son nom latin.**

**A quelle posologie et par quelle voie d'administration lui conseillez-vous d'utiliser cette huile essentielle?**

---

---

---

---

---

---

---

---

**QROC3 (1 pts)**

**Citez une huile essentielle anti-infectieuse pouvant être utilisée chez un enfant de 2 ans (nom vernaculaire et nom latin). Quelle voie d'administration est préconisée chez un enfant de moins de 7 ans ?**

---

---

---

---

---

---

---

---

**QROC4 (0,5 pts)**

Un patient se présente à vous à la pharmacie et vous parle de ses douleurs articulaires. Sa cousine lui a conseillé d'utiliser l'huile essentielle de Gaulthérie couchée (*Gaultheria procumbens*).

Vous apprenez en lui posant des questions qu'il est allergique à l'aspirine, vous lui déconseillez donc d'utiliser cette huile essentielle.

**Quelle autre huile essentielle pouvez-vous lui proposer ? Citer le nom vernaculaire et le nom latin.**

---

---

---

---

---

---

---

---

**QROC5 (2,5 pts)**

Relier pour chaque famille biochimique définie en aromathérapie, une molécule puis une huile essentielle correspondant grâce aux points (comme montré sur l'exemple ci-dessous).

Famille biochimique	Composé	Huile essentielle
---------------------	---------	-------------------

Monoterpenols

Menthone

Lavande vraie

Oxydes

Eugénol

Cannelle de Ceylan

Cétones

Linalol

Eucalyptus globuleux

Aldéhydes aromatiques

Limonène

Menthe poivrée

Phénols

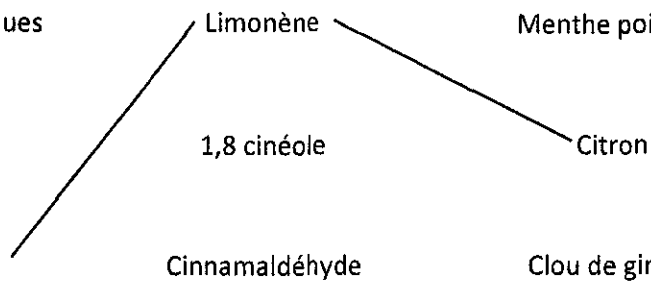
1,8 cinéole

Citron

Monoterpènes

Cinnamaldéhyde

Clou de girofle



## Introduction

Methamphetamine, a central nervous system (CNS) stimulant, is an addictive drug that is often abused. There are areas of interest on the effects of methamphetamine in the changes in reproductive organs and reproductive toxicology. Methamphetamine has been reported to induce apoptosis in seminiferous tubules in male mice testis. Apoptotic cells were detected in the seminiferous tubules of male mice 24 h after a single treatment with 5, 10 and 15 mg kg<sup>-1</sup> methamphetamine (Yamamoto *et al.*, 2002). It has also been reported that a high-dose administration of methamphetamine can decrease sperm motility and induce fluctuation of plasma testosterone concentration (Yamamoto *et al.*, 1999). Moreover, it has been reported that gonadal steroid hormones play an important role in modulating methamphetamine neurotoxicity (Dluzen *et al.*, 2002). Therefore, the aim of this study was to investigate the effects of acute and sub-acute methamphetamine administrations on sperm morphology, sperm

concentration and apoptosis inside seminiferous tubule in male rats.

## Materials and methods

### Animal treatments

Male Sprague-Dawley rats (250–280 g) were obtained from the National Animal Center, Mahidol University, Thailand. The animals were housed 2–3 per cage and maintained at 24 ± 1 °C under a 12 h light/dark cycle with free access to water and food. All animal procedures were carried out in compliance with Mahidol University Code of Practice and the National Institutes of Health (USA) Guidelines for treatment of laboratory animals. The protocol for this study was approved by the Animal Research Committee of Naresuan University, Thailand. Rats were divided into three groups as acute, sub-acute and control groups with six animals each. To examine an acute effect of methamphetamine, animals were



administered a dose of 8 mg kg<sup>-1</sup> intraperitoneally (IP). The sub-acute effect was examined by administering methamphetamine at a dose of 4 mg kg<sup>-1</sup>, IP, once daily for 14 days, while animals in control group were administered a vehicle. After treatments, animals were killed by cervical dislocation.

### Sperm collection

Each testis was separated via midline incision. The epididymis was then dissected free of the testis and placed in pre-warm phosphate buffer saline (PBS). Blood contamination was removed by washing the tissue in PBS. The tissue was minced with scissors to release spermatozoa.

### Sperm morphology and concentration

The cauda sperm suspensions were diluted 1 : 10 with 10% neutral buffered formalin in PBS. The cauda sperm suspensions were diluted in 2% aqueous solution of eosin and sperm heads were stained, and then the spermatozoa were evaluated for individual sperm morphology. Two hundred spermatozoa per animal were evaluated by bright field microscopy (40× objective). The criteria of Wyrobek & Bruce (1975) were employed for evaluation of sperm abnormalities. The concentration of spermatozoa was determined using Neubauer's counting chamber. An aliquot of sperm suspension was charged into the counting chamber and spermatozoa were counted. The sperm count was expressed in millions ml<sup>-1</sup>.

### Apoptotic activity study

Small pieces of testes from six animals in each group were fixed in 10% formalin in PBS. Tissues were dehydrated in graded ethanol, embedded in paraffin and sectioned (4 μm thickness) on serial coronal plane. Apoptotic activities within the seminiferous tubules were studied using the terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP-biotin nick end labelling (TUNEL) assays (Dead End™ Colorimetric TUNEL System for quantitative study and Dead End™ Fluorometric TUNEL System for qualitative study; Promega, Madison, WI, USA). The protocols were followed by manufacture instructions.

Two slides from each animal were used for quantitative study. In cross section, 240 seminiferous tubules from each group were counted for the numbers of apoptotic cell under light microscope (40×). DNA fragmentation detected as DNA ladder in nucleus of spermatogenic cells was used as an evidence of apoptotic cell in seminiferous tubules. Apoptotic index, modified from the study by Fazlioglu *et al.* (2008), was defined as an average apoptotic cell per tubule (apoptotic index = total apoptotic cells/240).

### Statistical analysis

The data were expressed as mean ± SD and compared for statistical significance using analysis of variance (ANOVA) followed by Bonferroni's *post hoc* test. A value of  $P < 0.05$  was considered as a significant difference.

## Results

### Sperm morphology

Percentage of normal sperm morphology was decreased in animals treated with methamphetamine. It was significantly lower ( $P < 0.001$ ) in acute treated group (71.33 ± 7.86%) when compared with untreated animals (94.50 ± 2.17%) (Fig. 1).

### Sperm concentration

Total number of cauda epididymal sperm counts were significantly decreased in acute group (106.67 ± 41.01 × 10<sup>6</sup> cells ml<sup>-1</sup>) and sub-acute group (122.33 ± 13.71 × 10<sup>6</sup> cells ml<sup>-1</sup>) when compared with control group (185.00 ± 9.67 × 10<sup>6</sup> cells ml<sup>-1</sup>) (Fig. 2).

### Apoptotic cell studies

The present study showed that methamphetamine administration can induce apoptotic cell activities within seminiferous tubules. The appearances of TUNEL-positive cells in seminiferous tubules in animals treated with methamphetamine were detected in almost every stage of sperm development especially in the spermatogonia lining along the basement membrane of the tubules in animals treated with methamphetamine in both acute and

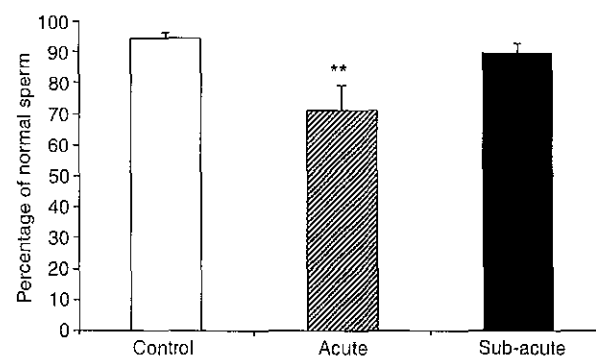
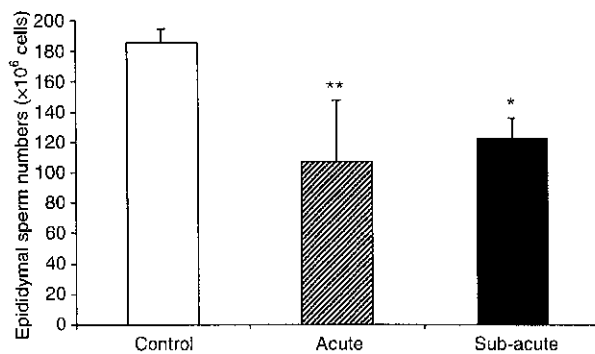


Fig. 1 Percentage of normal sperm morphology of male rats after treatment with various doses of methamphetamine compared with the control group. Values are means and SD,  $n = 6$ . \*\*Significantly different from the control group at  $P < 0.001$  by ANOVA *post hoc* Dunnett test.

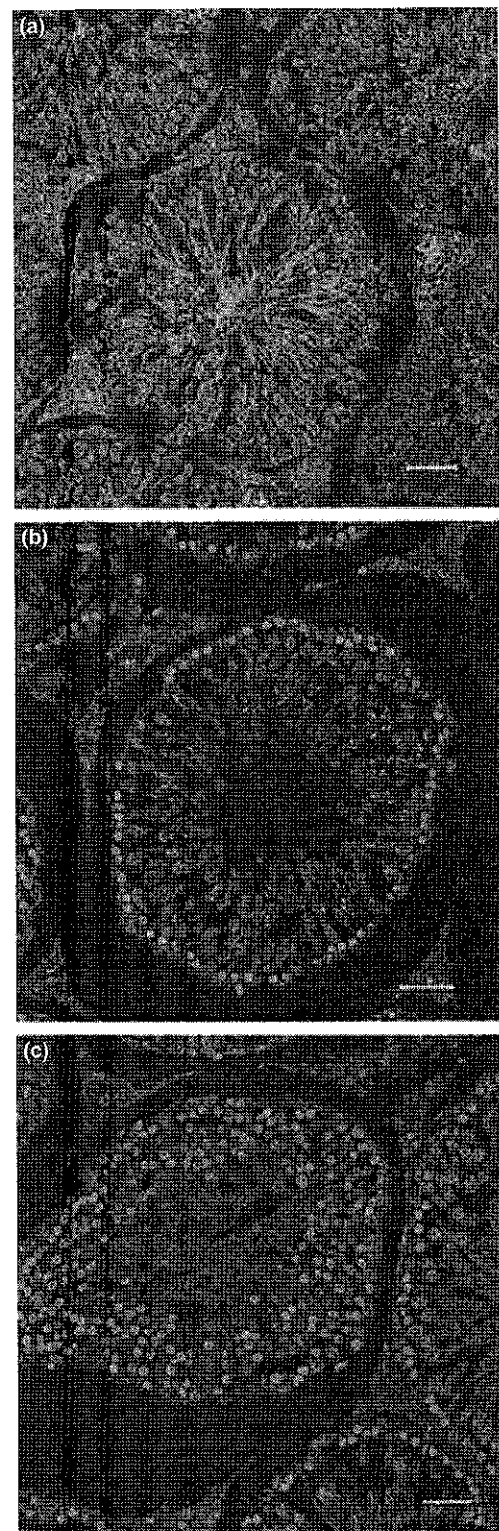


**Fig. 2** Cauda epididymal sperm number ( $\times 10^6$  cells  $\text{ml}^{-1}$ ) of male rats after treatment with various doses of methamphetamine compared with the control group. Values are means and SD,  $n = 6$ . \*\*Significantly different from the control group at  $P < 0.001$ , and \*significantly different from the control group at  $P = 0.001$  by ANOVA *post hoc* Dunnett test.

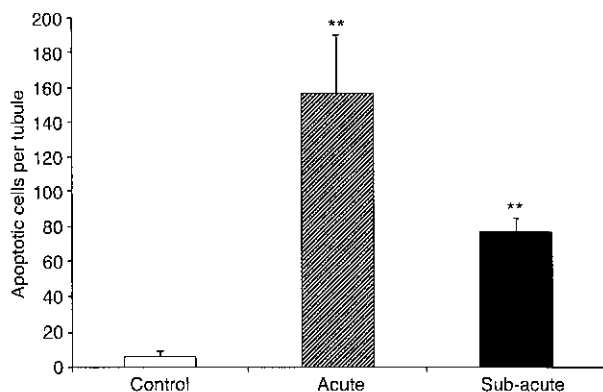
sub-acute groups (Fig. 3). Qualitatively, the proportions of apoptotic cells in the tubules of animals treated with methamphetamine were larger than those in untreated animals. Quantitative data of apoptotic index showed that averages of apoptotic cells per tubule were significantly higher in acute ( $156.97 \pm 33.29$ ) and sub-acute ( $76.77 \pm 7.76$ ) groups when compared with the control ( $5.93 \pm 3.68$ ) (Fig. 4). In addition, Bonferroni's test demonstrated that an average apoptotic cell per tubule in acute treated animals was also significantly higher ( $P < 0.001$ ) than sub-acute treated animals.

## Discussion

The results from this study indicate that methamphetamine can induce abnormal sperm morphology, decrease sperm concentration and induce apoptotic cell activities in the seminiferous tubules in male rats. The effect of methamphetamine in sperm morphology and sperm concentration seems to be dose-dependent as seen in animals treated with high dose acutely. These results are consistent with the previous report that percentage of apoptotic tubules was increased in a dose-dependent manner (Yamamoto *et al.*, 2002). Decreased normal sperm morphology and low sperm concentrations after treated with methamphetamine may be involved in its effect on inducing apoptotic activity in seminiferous tubules. Our finding also indicates that methamphetamine administration induces apoptosis within the seminiferous tubules of male rats after acute and sub-acute treatments. Numbers of apoptotic cell per tubule were significantly increased in acute and sub-acute treated animals respectively. These were in agreement with the study by Yamamoto *et al.* (2002) who reported that methamphetamine induces



**Fig. 3** Apoptotic activity inside the testes of rats. Control group (a), sub-acute group (b) and acute group (c). TUNEL-positive staining indicative of DNA fragmentation was detected as bright-green fluorescent signals on the nuclei. The photographs were taken by laser confocal microscopy. Bar represents 5  $\mu\text{m}$ .



**Fig. 4** Apoptotic index (number of apoptotic cells per tubule) of male rats after treatment with various doses of methamphetamine compared with the control group. Values are means and SD,  $n = 6$ . \*\*Significantly different from the control group at  $P < 0.001$  by ANOVA post hoc Dunnett test.

apoptosis in seminiferous tubules in male mice testis 24 h after a single treatment with 5, 10 and 15 mg kg<sup>-1</sup> methamphetamine. The highest numbers of apoptotic cells per tubule found in acute treated animals in this study indicated that methamphetamine can induce apoptosis in a dose-dependent manner. These were also similar to the study by Yamamoto *et al.* (2002) which indicated that the percentage of seminiferous tubules demonstrating apoptotic cells increased dose-dependently after treatment with methamphetamine. Recently, repeated methamphetamine administration caused a decrease in cell proliferation, induce apoptosis and reduce the proliferation/apoptosis ratio in male rat germ cells. Apoptotic cells were increased in both spermatogonia and primary spermatocytes after repeated administration of methamphetamine (Alavi *et al.*, 2008). These findings may reflect that the genotoxic effect of methamphetamine seems to be involved especially in spermatogenesis (Yamamoto *et al.*, 2002). In addition, it has been suggested that serum testosterone concentration seemed to be changed during the time course of methamphetamine treatment (Shin *et al.*, 1999). It has also been suggested that amphetamine had an effect in reducing the release of testosterone from the testis (Tsai *et al.*, 1996). Qualitatively, the results of the present study also indicated apoptotic activity in the nuclei of Leydig cells in rats treated with methamphetamine. Apoptosis in Leydig cells may influence the changes of testosterone concentration in the testis leading to apoptosis of spermatogenic cells as testosterone has been reported to suppress apoptosis in human seminiferous tubule (Erkkila *et al.*, 1997). A decrease in testosterone concentration can induce an increase in the number of apoptotic germ cells in most stages of the cycle of the seminiferous epithelium in rats (Henriksen *et al.*, 1995).

In addition, dihydrotestosterone, an end metabolite of testosterone, can inhibit testicular apoptosis in humans (Pentikainen *et al.*, 2000). However, Yamamoto *et al.* (2002) showed that the concentration of testosterone in serum was significantly decreased only 24 h after treatment with high dose methamphetamine (15 mg kg<sup>-1</sup>) when compared with untreated rats and the level of testosterone was returned to normal afterwards. No significant changes were found in low dose (10 mg kg<sup>-1</sup>) treated animals. These results may reflect that the decrease of serum testosterone concentration induced by methamphetamine may occur in a short period once treated with high dose methamphetamine.

In conclusion, methamphetamine can induce abnormal sperm morphology, low sperm concentration and apoptosis in seminiferous tubules of rats after acute and sub-acute administrations. The results suggest that methamphetamine not only works as drug of abuse in CNS, but also in gametogenesis. The changes in testosterone concentration induced by methamphetamine during that time course may play some role in abnormalities of spermatozoa that occurred during spermatogenesis, and may also play a function in triggering apoptosis in the spermatogenic cells, especially in dose-dependent manner. This study thus provides valuable information for further investigation of the mechanism of methamphetamine in reproductive toxicity during spermatogenesis.

#### Acknowledgements

This research was supported by the Thailand Research Fund (TRF) and Commission of Higher Education (CHE), and Naresuan Research Fund, Naresuan University, Thailand.

#### References

- Alavi SH, Taghavi MM, Moallem SA (2008) Evaluation of effects of methamphetamine repeated dosing on proliferation and apoptosis of rat germ cells. *Syst Biol Reprod Med* 54:85–91.
- Dluzen DE, Anderson LI, Pilati CF (2002) Methamphetamine-gonadal steroid hormonal interactions: effects upon acute toxicity and striatal dopamine concentrations. *Neurotoxicol Teratol* 24:267–273.
- Erkkila K, Henriksen K, Hirvonen V, Rannikko S, Salo J, Parvinen M, Dunkel L (1997) Testosterone regulates apoptosis in adult human seminiferous tubules *in vitro*. *J Clin Endocrinol Metab* 82:2314–2321.
- Fazlioglu A, Yilmaz I, Mete O, Kurtulus F, Parlakkilic O, Guctas O, Cek M (2008) The effect of varicocele repair on experimental varicocele-induced testicular germ cell apoptosis. *J Androl* 29:29–34.

- Henriksen K, Hakovirta H, Parvinen M (1995) Testosterone inhibits and induces apoptosis in rat seminiferous tubules in a stage-specific manner: *in situ* quantification in squash preparations after administration of ethane dimethane sulfonate. *Endocrinology* 136:3285–3291.
- Pentikainen V, Erkkila K, Suomalainen L, Parvinen M, Dunkel L (2000) Estradiol acts as a germ cell survival factor in the human testis *in vitro*. *J Clin Endocrinol Metab* 85:2057–2067.
- Shin JH, Mori C, Shiota K (1999) Involvement of germ cell apoptosis in the induction of testicular toxicity following hydroxy urea treatment. *Toxicol Appl Pharmacol* 155:139–149.
- Tsai SC, Chiao YC, Lu CC, Doong ML, Chen YH, Shih HC, Liaw C, Wang SW, Wang PS (1996) Inhibition by amphetamine of testosterone secretion through a mechanism involving an increase of cyclic AMP production in rat testes. *Br J Pharmacol* 118:984–988.
- Wyrobek AJ, Bruce WR (1975) Chemical induction of sperm abnormalities in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 72:4425–4429.
- Yamamoto Y, Yamamoto K, Hayase T (1999) Effect of methamphetamine on male mice fertility. *J Obstet Gynaecol Res* 25:353–358.
- Yamamoto Y, Yamamoto K, Hayase T, Abiru H, Shiota K, Mori C (2002) Methamphetamine induces apoptosis in seminiferous tubules in male mice testis. *Toxicol Appl Pharmacol* 178:155–160.

**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 2018/ 2019**

*Semestre printemps*  
**1<sup>ère</sup> 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**  
**Tuteur :**

Un article en anglais vous a été distribué.

**Question 1**

Proposer un titre en français pour cet article

**Question 2**

Proposer 3 à 5 mots clefs en français pour cet article

**Question 3**

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

Le résumé doit être écrit dans la grille en page 3 (un mot par case).

Remarque : la grille contient plus de 250 cases.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1									
2									
3									
4									
5									
6									
7									
8									
9									
10									
11									
12									
13									
14									
15									
16									
17									
18									
19									
20									
21									
22									
23									
24									
25									
26									
27									
28									
29									
30									
31									
32									

## 1. Introduction

Despite substantial progress since 2000 in the fight against malaria, the disease continues to be the most lethal parasitic infection. According to the latest World Health Organization (WHO) update, malaria was responsible for 212 million illnesses and 4,29,000 deaths in 2015, with children and pregnant women the most affected groups [1]. Among the five plasmodial species that infect humans, *P. falciparum* is most virulent and prevalent form, accounting for >90% of malarial deaths [2]. CQ was the mainstay for treatment of malaria [3–6], but it is no longer used to treat falciparum malaria in most areas due to widespread resistance. WHO now recommends fixed dose artemisinin-based combination therapies (ACTs) to treat uncomplicated malaria [7–10]. However, emergence of resistance to artemisinins and frequent failures after therapy with some ACTs in Cambodia and nearby countries has provided strong impetus to discover new antimalarial agents [1,10].

4-Aminoquinoline-hybridization involving covalent fusion of two or more pharmacophoric fragments to yield a single hybrid

molecule with improved efficacy compared to the parent drugs has emerged as a promising strategy in antimalarial chemotherapy [11–14]. The potential of quinoline hybridization is well exemplified by trioxaferoquinines, artemisinin-quinine, and clotrimazole-quinoline conjugates, all of which demonstrate potent antimalarial activity [15].

Chalcones, belonging to the flavanoid family of natural products, have been a source of motivation to synthetic medicinal chemists because of their synthetic accessibility and diverse biological activities [16–18]. The antiplasmodial potential of chalcones has been attributed to their ability to inhibit plasmodial aspartic proteases, cysteine proteases, cyclin-dependent protein kinases and new permeation pathways [19], but mechanisms of action are uncertain. 4-Aminoquinoline-chalcone conjugates, prepared either *via* click chemistry or aromatic nucleophilic substitution, have shown good antimalarial activities against CQ-resistant strains of *P. falciparum* [20]. Pyrazoline is another well-known pharmacophore found in many natural products. It exhibits a wide range of biological activities, including antimicrobial, antitubercular, antitumor, anti-cancer and antiplasmodial actions [21–25].

Recent work from our lab described the synthesis and antiplasmodial activities of amide-tethered 4-aminoquinoline-chalcone/4-aminoquinoline-ferrocenyl chalcone conjugates [26]. Structure-activity relationship (SAR) studies revealed methoxy



substituents on ring B of the chalcones along with longer alkyl chains, introduced as spacers between two pharmacophores, to be essential for good activities. Inspired by these results and in continuation [27], the present manuscript describes the synthesis and antiplasmodial evaluation of 1*H*-1,2,3-triazole-tethered 4-aminoquinoline-chalcone/*N*-acetylpyrazoline conjugates (Fig. 1) along with their antiplasmodial evaluation against *P. falciparum*. The insertion of a 1*H*-1,2,3-triazole core in the present series of conjugates is based on its well established stability under acidic, basic, reductive and oxidative conditions, along with additional favourable properties including capability of hydrogen bonding and rigidity in binding with biomolecular targets [28].

## 2. Result and discussion

### 2.1. Synthetic chemistry

The synthetic approach involved an initial treatment of 4,7-dichloroquinoline **1** with ethanolamine or 1-propanol amine at 120 °C to afford another precursor **2**. The treatment of **2** with methane sulphonyl chloride in dry DCM at 0 °C for 2 h, followed by its reaction with sodium azide at 120 °C in dry DMF for 12 h afforded **3**, as depicted in Scheme 1 [29].

The precursors' acetylenic chalcones **6** and their corresponding pyrazolines **7** were prepared *via* an initial propargylation of substituted-4-hydroxy acetophenones **4** to yield the corresponding *O*-propargylated acetophenones **5**. Aldol condensation of **5** with substituted benzaldehydes in the presence of KOH led to the formation of *O*-propargylated chalcones **6**. The treatment of **6** with hydrazine hydrate in acetic acid at 120 °C led to the formation of corresponding pyrazolines **7** (Scheme 2).

Cu-promoted azide-alkyne cycloaddition reaction of **6** with (2-azido-ethyl/propyl)-(7-chloro-quinolin-4-yl)-amine **3** in the

presence of sodium ascorbate at room temperature afforded the desired 1*H*-1,2,3-triazole tethered 4-aminoquinoline-chalcone conjugates **8** in good to excellent yields. A similar approach, involving the reaction between **3** and **7** in ethanol: water (85:15) mixture, was employed for the preparation of 1*H*-1,2,3-triazole-tethered 4-aminoquinoline-pyrazoline conjugates **9** (Scheme 3).

The structure to the synthesized conjugates was assigned on the basis of spectral data and analytical evidence. For example, **9p** showed a molecular ion peak  $[M]^+$  at 699.2561 and  $[M+2]$  at 701.2579 in its high resolution mass spectrum (HRMS), while its  $^1\text{H}$  NMR spectrum exhibited the presence of a singlet at  $\delta$  2.43 due to the presence of an acetyl group, a singlet at  $\delta$  5.19 due to presence of two methylene proton and a singlet at  $\delta$  8.94 corresponding to a triazole ring proton, along with characteristic absorptions due to quinoline ring protons. The presence of the required number of carbons in the  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of **9p** along with characteristic absorption due to a carbonyl carbon at  $\delta$  167.9 further confirmed the assigned structure.

### 2.2. In vitro antiplasmodial activity

The synthesized conjugates were assayed for their antiplasmodial efficacy against the chloroquine-resistant W2 strain of *P. falciparum* (Table 1). Although, the synthesized compounds were not as active as artemisinin (ART); some of the conjugates exhibited comparable or better activities than CQ. A careful analysis of Table 1 revealed the dependence of activity on the length of the alkyl chain introduced as a spacer along with the nature of substituents at ring A/ring B of the chalcones. Comparing the activity data among ethyl chain linked 4-aminoquinoline-chalcone conjugates *viz.* **8a-h** revealed a reduction in antiplasmodial efficacy with the introduction of a  $-\text{OCH}_3$  substituent at ring A irrespective of the nature of substituents at ring B. The conjugates **8a-d** ( $R = \text{H}$ , ring A) exhibited  $\text{IC}_{50}$  values ranging from 114.4 to 172.1 nM. Increasing the chain

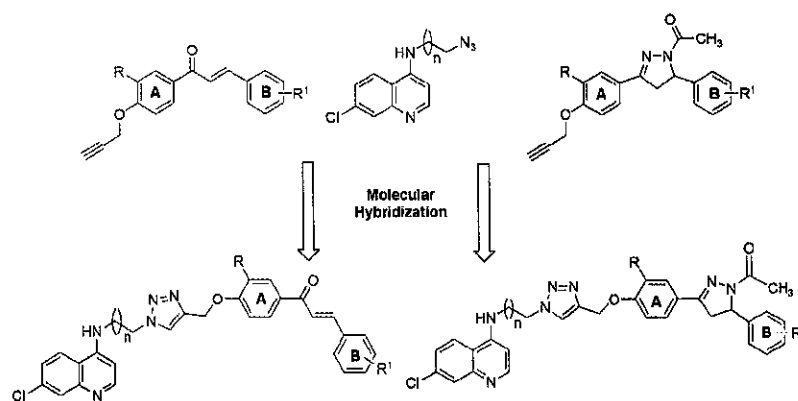
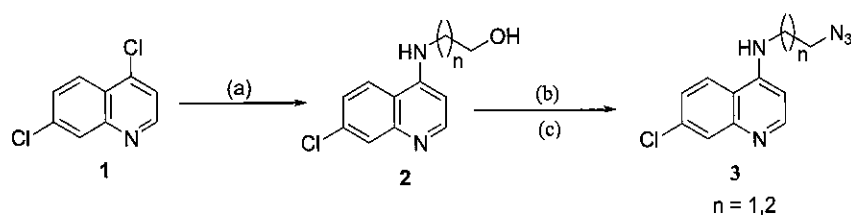


Fig. 1. General structure of target hybrid compounds.



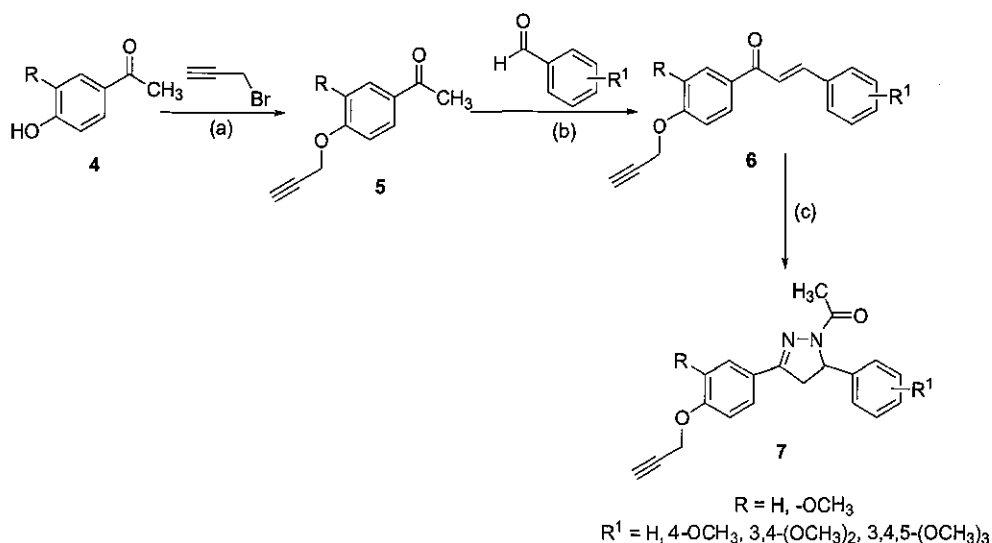
Reagents and conditions: (a) Ethanol/propanolamine,  $\text{Et}_3\text{N}$ , 120 °C, 12 h; (b) MsCl,  $\text{Et}_3\text{N}$ , dry  $\text{CHCl}_3$ , 0°C-rt, 2-3 h; (c)  $\text{NaN}_3$ , DMF, 120 °C, 12 h

Scheme 1. Synthesis of (2-Azido-ethyl/propyl)-(7-chloro-quinolin-4-yl)-amine **3**.

length from ethyl to propyl (**8i-p**) resulted in considerable loss in antiplasmodial activities, except in the case **8o**, which displayed an  $IC_{50}$  value of 357 nM. The introduction of a pyrazoline ring substantially improved the antiplasmodial activity of the synthesized conjugates. Comparing the activities among ethyl chain linked 4-aminoquinoline-pyrazoline conjugates, **9a-h** revealed improved activity with the introduction of a  $-OCH_3$  substituent at ring A of the chalcone, as evident with conjugates **9f** and **9g**, exhibiting  $IC_{50}$  values of 58.7 nM and 53.7 nM, respectively. Similar comparison among conjugates **9i-p**, with a propyl linker, revealed reduction in antiplasmodial activities; except for **9m**, with an  $IC_{50}$  value of 77 nM. Cytotoxicity of few of the most potent compounds viz. **8b**,

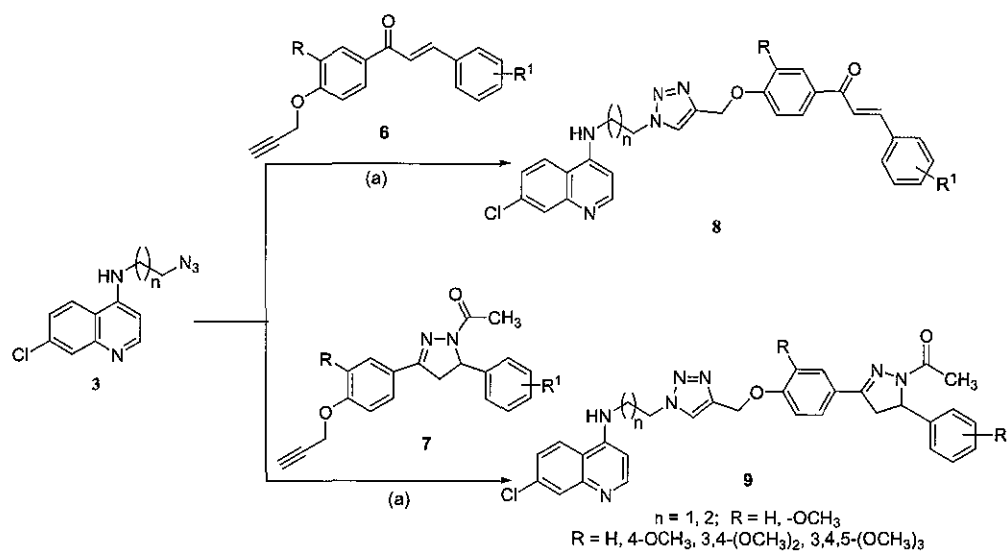
**8c**, **9b**, **9f**, **9g** and **9m** were assessed against mammalian HeLa cells and the results are enlisted in Table 2. As evident the compounds were non-cytotoxic and exhibited a good selectivity index.

In conclusion, a series of 4-aminoquinoline-chalcones/*N*-acetylpyrazolines were synthesized via Cu-promoted azide-alkyne cycloaddition reaction and evaluated against chloroquine-resistant *P. falciparum*. SAR studies revealed the conjugates to have comparable antiplasmodial activities with that of chloroquine. 4-aminoquinoline-pyrazoline conjugate **9g**, with an optimum combination of a  $-OCH_3$  substituent at ring A and 3,4-dimethoxy substituents at ring B proved to be most potent and non-cytotoxic, with an  $IC_{50}$  value of 53.7 nM.



Reagents and conditions: (a)  $K_2CO_3$ , DMF, rt, 2 h; (b) KOH, EtOH, 30min.-2 h; (c) Hydrazine hydrate, Acetic acid, reflux, 2-3 h

**Scheme 2.** Synthesis of precursors acetylenic chalcones **6** and their corresponding pyrazolines **7**.



Reagents and conditions: (a)  $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ , Sodium ascorbate, EtOH:H<sub>2</sub>O, rt, 7-8 h

**Scheme 3.** Synthesis of 4-aminoquinoline-chalcone conjugates **8** and 4-aminoquinoline-pyrazoline conjugates **9**.

**Table 1**  
Antimalarial activities of synthesized compounds.

Compound	R	R <sup>1</sup>	n	W2 (CQ-R) <sup>a</sup> IC <sub>50</sub> (nM)±Std. deviation
8a	H	H	1	172.1 ± 3.4
8b	H	4-OCH <sub>3</sub>	1	114.4 ± 2.6
8c	H	3,4-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1	140.9 ± 6.6
8d	H	3,4,5-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	1	175.3 ± 28.1
8e	OCH <sub>3</sub>	H	1	354.8 ± 0.6
8f	OCH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	1	1909.0 ± 56.6
8g	OCH <sub>3</sub>	3,4-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1	830.1 ± 5.1
8h	OCH <sub>3</sub>	3,4,5-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	1	355.4 ± 105.9
8i	H	H	2	>10000
8j	H	4-OCH <sub>3</sub>	2	>10000
8k	H	3,4-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2	>10000
8l	H	3,4,5-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	2	5275.5 ± 188
8m	OCH <sub>3</sub>	H	2	6960.0 ± 425.7
8n	OCH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	2	>10000
8o	OCH <sub>3</sub>	3,4-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2	337.1 ± 30.8
8p	OCH <sub>3</sub>	3,4,5-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	2	831.4 ± 119.6
9a	H	H	1	237.4 ± 122.5
9b	H	4-OCH <sub>3</sub>	1	130.7 ± 18.3
9c	H	3,4-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1	151.7 ± 22.9
9d	H	3,4,5-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	1	425.8 ± 0.9
9e	OCH <sub>3</sub>	H	1	285.5 ± 34.4
9f	OCH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	1	58.7 ± 22.7
9g	OCH <sub>3</sub>	3,4-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1	53.7 ± 25.0
9h	OCH <sub>3</sub>	3,4,5-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	1	139.0 ± 9.9
9i	H	H	2	3003.5 ± 68.6
9j	H	4-OCH <sub>3</sub>	2	498.0 ± 49.2
9k	H	3,4-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2	503.5 ± 119.1
9l	H	3,4,5-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	2	2424.0 ± 125.9
9m	OCH <sub>3</sub>	H	2	77.0 ± 49.4
9n	OCH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	2	1571.5 ± 72.8
9o	OCH <sub>3</sub>	3,4-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2	1684.0 ± 411.5
9p	OCH <sub>3</sub>	3,4,5-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	2	1741 ± 79.2
CQ				150 ± 20.0
ART				32.1 ± 17.0

<sup>a</sup> CQ-R: Chloroquine-resistant strain.

### 3. Experimental section

<sup>1</sup>H NMR spectra were recorded in deuteriochloroform and DMSO-*d*<sub>6</sub> with a 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. <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded on a Bruker 400 (100 MHz) and Bruker 500 (125 MHz) spectrometer in dimethylsulfoxide using TMS as internal standard. High resolution mass spectra were recorded on a Bruker-microTOF-Q II spectrometer.

**Table 2**  
Cytotoxicity and Selectivity index of potent conjugates.

Compound	Cytotoxicity <sup>a</sup> (μM)	<i>P. falciparum</i> (CQ-R) <sup>b</sup> IC <sub>50</sub> (nM)	SI <sup>c</sup>
8b	35.6	114.4	311
8c	12.7	140.9	90
9b	29.2	130.7	223
9f	32.8	58.7	558
9g	42.7	53.7	795
9m	46.1	77.0	598
Doxorubicin	8.30		

<sup>a</sup> Cytotoxicity against HeLa cell line.

<sup>b</sup> CQ-R: Chloroquine resistant strain.

<sup>c</sup> SI: Selective index is ratio of IC<sub>50</sub> value of HeLa cell line to that of W2 resistant strain.

### 3.1. General procedure for the synthesis of conjugates 8 or 9

To the stirred solution of (2-Azido-ethyl/propyl)-(7-chloro-quinolin-4-yl)-amine **3** (1 mmol) and propargylated substituted chalcones **6** (1 mmol) or propargylated substituted pyrazolines **7** (1 mmol) in ethanol: water (85:15) mixture, was added CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (0.055 mmol) and sodium ascorbate (0.143 mmol). The reaction mixture was allowed to stir at room temperature for 7–8 h, with progress monitored via TLC. After the usual workup in DCM and water, combined organic layers were collected, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and evaporated under reduced pressure to yield crude product which was purified by column chromatography over 60–120 silica gel using 95:5 (CHCl<sub>3</sub>: MeOH) mixture.

#### 3.1.1. 1-(4-{1-[2-(7-Chloro-quinolin-4-ylamino)-ethyl]-1H-[1-3] triazol-4-ylmethoxy}-phenyl)-3-phenyl-propenone (8a)

Yield 85%; Light yellow Solid; m.p. 140–141 °C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 3.50–3.52 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 4.48–4.50 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 5.21 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>), 6.42 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 7.10 (m, 2H, ArH), 7.33 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H<sup>4</sup>), 7.42–7.46 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, ArH), 7.51 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, olefinic-H), 7.62 (m, 3H, ArH), 7.76 (s, 1H, -NH exchangeable with D<sub>2</sub>O), 7.81 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, olefinic-H), 7.89 (s, 1H, H<sup>5</sup>), 7.95 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, ArH), 8.22 (s, 1H, H<sup>6</sup>), 8.42 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, H<sup>1</sup>); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz): 48.5, 62.0, 69.9, 99.2, 107.2, 115.4, 117.6, 120.9, 124.1, 125.2, 125.8, 126.4, 128.3, 130.7, 131.9, 134.6, 140.9, 142.6, 144.2, 146.5, 150.2, 151.6, 152.3, 162.1, 188.0; HRMS: Calcd for C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>509.1619 and [M+2]<sup>+</sup>511.1619, found 509.1610 and 511.1605; Anal. Calcd (%) for: C, 68.30; H, 4.74; N, 13.73, found: C, 68.43; H, 4.67; N, 13.65.

#### 3.1.2. 1-(4-{1-[2-(7-Chloro-quinolin-4-ylamino)-ethyl]-1H-[1-3] triazol-4-ylmethoxy}-phenyl)-3-(4-methoxy-phenyl)-propenone (8b)

Yield 82%; Light Yellow Solid; m.p. 179–180 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 3.65–3.67 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 3.70 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 4.69–4.71 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 5.20 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>), 6.45 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 7.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, ArH), 7.32 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H<sup>4</sup>), 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, ArH), 7.54 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, olefinic-H), 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, ArH), 7.83 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, olefinic-H), 7.88 (s, 1H, H<sup>5</sup>), 7.98 (s, 1H, -NH exchangeable with D<sub>2</sub>O), 8.05 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 8.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, ArH), 8.25 (s, 1H, H<sup>6</sup>), 8.46 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, H<sup>1</sup>); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz): 48.8, 55.2, 62.0, 70.5, 99.0, 107.4, 115.7, 117.5, 121.0, 124.3, 125.4, 126.0, 126.8, 130.7, 131.4, 134.8, 140.6, 142.9, 144.4, 146.3, 150.1, 151.8, 152.2, 157.5, 162.0, 188.3; HRMS: Calcd for C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>539.1724 and [M+2]<sup>+</sup>541.1724, found 539.1733 and 541.1720; Anal. Calcd (%) for: C, 66.72; H, 4.85; N, 12.97, found: C, 66.62; H, 4.77; N, 12.84.

#### 3.1.3. 1-(4-{1-[2-(7-Chloro-quinolin-4-ylamino)-ethyl]-1H-[1-3] triazol-4-ylmethoxy}-phenyl)-3-(3,4-dimethoxy-phenyl)-propenone (8c)

Yield 90%; Light yellow Solid; m.p. 162–163 °C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz): δ 3.70 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.77–3.79 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 3.82 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 4.52–4.55 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 5.19 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>), 6.44 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 6.49 (dd, *J* = 2.0, 8.0 Hz, 1H, ArH), 6.57 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, ArH), 6.80 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, ArH), 7.18 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, ArH), 7.52 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, olefinic-H), 7.59 (dd, *J* = 1.5, 9.0 Hz, 1H, H<sup>4</sup>), 7.73 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, ArH), 7.83 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, olefinic-H), 7.85 (s, 1H, -NH exchangeable with D<sub>2</sub>O), 8.09 (s, 1H, H<sup>5</sup>), 8.20 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 8.34 (s, 1H, H<sup>6</sup>), 8.46 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, H<sup>1</sup>); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125 MHz): 48.0, 56.4, 60.6, 62.1, 79.3, 99.2, 107.1, 115.4, 117.5121.2, 123.9, 124.8, 125.1, 126.0, 126.6, 129.8, 131.6, 135.0, 140.2, 142.7, 144.0, 147.4, 150.6, 151.1, 151.8, 152.9, 153.6, 162.5, 188.1; HRMS: Calcd for C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> [M]<sup>+</sup>569.1830 and [M+2]<sup>+</sup>571.1830,

found 569.1836 and 571.1842; Anal. Calcd (%) for: C, 65.32; H, 4.95; N, 12.29, found: C, 65.45; H, 5.09; N, 12.24.

**3.1.4. 1-(4-{1-[2-(7-Chloro-quinolin-4-ylamino)-ethyl]-1H-[1-3]triazol-4-ylmethoxy}-phenyl)-3-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-propenone (8d)**

Yield 87%; Light yellow Solid; m.p. 152–153 °C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 3.74 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.77 (s, 6H, 2 × -OCH<sub>3</sub>), 3.81–3.83 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 4.74–4.76 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 5.20 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>), 6.40 (s, 2H, ArH), 6.46 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 6.99 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, ArH), 7.32 (dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz, 1H, H<sup>4</sup>), 7.51 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, olefinic-H), 7.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, ArH), 7.72 (s, 1H, H<sup>5</sup>), 7.79 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, olefinic-H), 7.85 (m, 2H, H<sup>3</sup> + H<sup>6</sup>), 8.33 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, H<sup>1</sup>); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz): 47.9, 55.1, 55.4, 60.3, 61.8, 68.8, 98.9, 104.6, 115.0, 117.2, 121.7, 123.5, 124.5, 125.3, 126.0, 126.6, 128.6, 134.9, 140.1, 142.5, 144.0, 147.5, 150.3, 154.8, 156.9, 159.7, 161.0, 187.2; HRMS: Calcd for C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>5</sub> [M]<sup>+</sup>599.1935 and [M+2]<sup>+</sup>601.1935, found 599.1928 and 601.1944; Anal. Calcd (%) for: C, 64.05; H, 5.04; N, 11.67, found: C, 63.95; H, 5.16; N, 11.59.

**3.1.5. 1-(4-{1-[2-(7-Chloro-quinolin-4-ylamino)-ethyl]-1H-[1-3]triazol-4-ylmethoxy}-3-methoxy-phenyl)-3-phenyl-propenone (8e)**

Yield 90%; Light yellow Solid; m.p. 143–144 °C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 3.71–3.74 (m, 5H, -CH<sub>2</sub> + -OCH<sub>3</sub>), 4.76–4.78 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 5.17 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>), 6.54 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 6.93 (m, 2H, ArH), 7.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, ArH), 7.31 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H<sup>4</sup>), 7.53–7.61 (m, 6H, ArH + olefinic-H), 7.82 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, olefinic-H), 7.85 (s, 1H, H<sup>5</sup>), 8.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 8.15 (s, 1H, H<sup>6</sup>), 8.40 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, H<sup>1</sup>); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125 MHz): 48.1, 55.1, 61.5, 79.0, 99.1, 106.8, 111.2, 112.5, 117.1, 120.5, 123.2, 124.3, 125.3, 125.7, 126.4, 128.0, 131.4, 135.0, 139.9, 142.2, 143.7, 147.5, 149.8, 150.1, 151.6, 152.8, 161.7, 188.6; HRMS: Calcd for C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup>539.1724 and [M+2]<sup>+</sup>541.1724, found 539.1731 and 541.1712; Anal. Calcd (%) for: C, 66.72; H, 4.85; N, 12.97, found: C, 66.62; H, 4.71; N, 12.90.

**3.1.6. 1-(4-{1-[2-(7-Chloro-quinolin-4-ylamino)-ethyl]-1H-[1-3]triazol-4-ylmethoxy}-3-methoxy-phenyl)-3-(4-methoxy-phenyl)-propenone (8f)**

Yield 83%; Light Yellow Solid; m.p. 182–183 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 3.71 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.74 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.81–3.84 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 4.59–4.61 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 5.20 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>), 6.47 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 6.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, ArH), 7.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, ArH), 7.32 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H<sup>4</sup>), 7.54–7.62 (m, 5H, 4ArH + olefinic-H), 7.79 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, olefinic-H), 7.90 (s, 1H, H<sup>5</sup>), 8.04 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 8.20 (s, 1H, H<sup>6</sup>), 8.42 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, H<sup>1</sup>); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125 MHz): 48.4, 55.1, 55.6, 62.0, 79.1, 98.8, 106.2, 111.5, 112.7, 117.3, 120.6, 123.4, 124.2, 125.1, 125.7, 126.0, 128.9, 131.0, 135.3, 140.2, 142.4, 143.9, 147.6, 149.7, 150.2, 151.8, 157.4, 162.1, 188.2; HRMS: Calcd for C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup>569.1830 and [M+2]<sup>+</sup>571.1830, found 569.1840 and 571.1837; Anal. Calcd (%) for: C, 65.32; H, 4.95; N, 12.29, found: C, 65.46; H, 4.87; N, 12.43.

**3.1.7. 1-(4-{1-[2-(7-Chloro-quinolin-4-ylamino)-ethyl]-1H-[1-3]triazol-4-ylmethoxy}-3-methoxy-phenyl)-3-(3,4-dimethoxy-phenyl)-propenone (8g)**

Yield 79%; Light yellow Solid; m.p. 155–156 °C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz): δ 3.82–3.86 (m, 11H, -CH<sub>2</sub> + 3 × -OCH<sub>3</sub>), 4.70–4.72 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 5.25 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>), 6.66 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 7.02 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, ArH), 7.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, ArH), 7.40 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.53–7.60 (m, 3H, ArH), 7.68 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, olefinic-H), 7.81–7.91 (m, 3H, olefinic-H + H<sub>3</sub> + ArH), 8.02 (s, 1H, H<sub>5</sub>), 8.27–8.33 (m, 2H, H<sub>6</sub> + H<sub>1</sub>); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125 MHz): 48.3, 56.0, 56.1, 56.2, 62.1, 79.6, 99.7, 104.7, 111.3, 111.4, 112.0, 112.6, 119.9, 123.5, 124.1, 124.8, 125.5, 125.8, 128.1, 131.5, 135.1, 139.8, 142.6,

144.0, 149.3, 149.4, 151.5, 151.8, 152.1, 155.0, 162.7, 187.7; HRMS: Calcd for C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>5</sub> [M]<sup>+</sup>599.1935 and [M+2]<sup>+</sup>601.1935, found 599.1942 and 601.1948; Anal. Calcd (%) for: C, 64.05; H, 5.04; N, 11.67, found: C, 64.21; H, 5.11; N, 11.55.

**3.1.8. 1-(4-{1-[2-(7-Chloro-quinolin-4-ylamino)-ethyl]-1H-[1-3]triazol-4-ylmethoxy}-3-methoxy-phenyl)-3-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-propenone (8h)**

Yield 90%; Light yellow Solid; m.p. 148–149 °C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 3.71–3.79 (m, 14H, 4 × -OCH<sub>3</sub> + -CH<sub>2</sub>), 4.83–4.85 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 5.22 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>), 6.33 (s, 2H, ArH), 6.70 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 7.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, ArH), 7.43 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H<sup>4</sup>), 7.47–7.52 (m, 2H, ArH), 7.65 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, olefinic-H), 7.82 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, olefinic-H), 7.85 (s, 1H, H<sup>5</sup>), 7.99 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 8.24 (s, 1H, H<sup>6</sup>), 8.41 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, H<sup>1</sup>); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125 MHz): 47.4, 55.2, 55.4, 55.5, 60.5, 61.0, 79.6, 99.1, 106.3, 111.4, 112.9, 116.8, 120.1, 124.0, 124.6, 125.4, 125.7, 126.3, 127.9, 131.4, 135.3, 139.7, 142.5, 143.6, 147.5, 150.3, 154.0, 156.4, 159.5, 162.6, 187.8; HRMS: Calcd for C<sub>33</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>6</sub> [M]<sup>+</sup>629.2041 and [M+2]<sup>+</sup>631.2041, found 629.2036 and 631.2049; Anal. Calcd (%) for: C, 62.90; H, 5.12; N, 11.11, found: C, 62.95; H, 5.01; N, 11.04.

**3.1.9. 1-(4-{1-[3-(7-Chloro-quinolin-4-ylamino)-propyl]-1H-[1-3]triazol-4-ylmethoxy}-phenyl)-3-phenyl-propenone (8i)**

Yield 89%; Light yellow Solid; m.p. 161–162 °C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 2.25–2.28 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 3.55–3.57 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 4.64–4.66 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 5.17 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>), 6.39 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 7.18 (m, 2H, 2ArH), 7.31 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H<sup>4</sup>), 7.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, ArH), 7.57 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, olefinic-H), 7.68–7.70 (m, 3H, ArH), 7.85 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, olefinic-H), 7.93 (s, 1H, H<sup>5</sup>), 7.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 8.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, ArH), 8.19 (s, 1H, H<sup>6</sup>), 8.41 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, H<sup>1</sup>); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz): 28.6, 48.5, 61.7, 70.3, 99.0, 107.3, 114.9, 117.4, 121.1, 124.1, 125.3, 125.8, 126.5, 128.6, 130.7, 131.9, 134.3, 140.7, 142.5, 144.6, 146.4, 150.0, 151.5, 152.5, 162.3, 188.1; HRMS: Calcd for C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>523.1775 and [M+2]<sup>+</sup>525.1775, found 523.1768 and 525.1784; Anal. Calcd (%) for: C, 68.76; H, 5.00; N, 13.36, found: C, 68.87; H, 5.08; N, 13.50.

**3.1.10. 1-(4-{1-[3-(7-Chloro-quinolin-4-ylamino)-propyl]-1H-[1-3]triazol-4-ylmethoxy}-phenyl)-3-(4-methoxy-phenyl)-propenone (8j)**

Yield 86%; Light Yellow Solid; m.p. 175–176 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 2.29–2.32 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 3.70–3.73 (m, 5H, -CH<sub>2</sub> + -OCH<sub>3</sub>), 4.75–4.77 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 5.21 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>), 6.47 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 7.07 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, ArH), 7.39 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H<sup>4</sup>), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, ArH), 7.54 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, olefinic-H), 7.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, ArH), 7.83 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, olefinic-H), 7.97 (s, 1H, H<sup>5</sup>), 8.02 (s, 1H, -NH exchangeable with D<sub>2</sub>O), 8.14 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 8.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, ArH), 8.31 (s, 1H, H<sup>6</sup>), 8.44 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, H<sup>1</sup>); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz): 29.1, 48.1, 55.2, 61.5, 79.0, 99.0, 107.1, 115.6, 117.3, 121.0, 124.3, 125.7, 126.4, 126.7, 130.4, 131.4, 135.2, 140.8, 142.9, 145.1, 146.3, 150.4, 152.2, 152.6, 157.4, 162.3, 187.9; HRMS: Calcd for C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup>553.1881 and [M+2]<sup>+</sup>555.1881, found 553.1871 and 555.1887; Anal. Calcd (%) for: C, 67.20; H, 5.09; N, 12.64, found: C, 67.31; H, 4.97; N, 12.74.

**3.1.11. 1-(4-{1-[3-(7-Chloro-quinolin-4-ylamino)-propyl]-1H-[1-3]triazol-4-ylmethoxy}-phenyl)-3-(3,4-dimethoxy-phenyl)-propenone (8k)**

Yield 93%; Light yellow Solid; m.p. 146–147 °C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 2.25–2.28 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 3.69 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.77–3.79 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 3.82 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 4.52–4.55 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 5.19 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>), 6.44 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 6.49 (dd,

$J = 2.0, 8.0$  Hz, 1H, ArH), 6.57 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H, ArH), 6.80 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, ArH), 7.18 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, ArH), 7.59 (dd,  $J = 1.5, 9.0$  Hz, 1H, H<sup>4</sup>), 7.73 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, ArH), 7.85 (s, 1H, -NH exchangeable with D<sub>2</sub>O), 8.20 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 8.29 (s, 1H, H<sup>5</sup>), 8.34 (s, 1H, H<sup>6</sup>), 8.46 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H, H<sup>1</sup>); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125 MHz): 28.6, 48.2, 56.1, 60.1, 62.0, 78.7, 98.8, 107.0, 115.5, 117.7, 121.4, 124.0, 124.6, 125.1, 126.1, 126.8, 130.6, 131.8, 135.2, 140.4, 142.5, 144.3, 147.7, 150.4, 151.6, 152.0, 153.1, 153.9, 162.4, 188.0; HRMS: Calcd for C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> [M]<sup>+</sup>583.1986 and [M+2] 585.1986, found 583.1976 and 585.1992; Anal. Calcd (%) for: C, 65.80; H, 5.18; N, 11.99, found: C, 65.89; H, 5.10; N, 12.05.

**3.1.12. 1-(4-{1-[3-(7-Chloro-quinolin-4-ylamino)-propyl]-1H-[1-3]triazol-4-ylmethoxy}-phenyl)-3-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-propenone (8l)**

Yield 86%; Light yellow Solid; m.p. 173–174 °C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz):  $\delta$  2.24–2.27 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 3.62–3.64 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 3.72 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.87 (s, 6H, 2 × -OCH<sub>3</sub>), 4.54–4.56 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 5.29 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>), 6.53 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 7.20–7.22 (m, 4H, ArH), 7.54 (dd,  $J = 2.0, 9.0$  Hz, 1H, H<sup>4</sup>), 7.67 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H, olefinic-H), 7.82–7.83 (m, 2H, H<sup>5</sup>+-NH exchangeable with D<sub>2</sub>O), 7.89 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H, olefinic-H), 7.93 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 8.19 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H, ArH), 8.33 (s, 1H, H<sup>6</sup>), 8.43 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H, H<sup>1</sup>); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125 MHz): 28.8, 47.8, 56.1, 56.6, 60.6, 61.9, 70.2, 99.1, 106.9, 115.1, 117.4, 121.6, 124.9, 125.2, 125.3, 126.0, 130.8, 131.3, 134.9, 140.0, 142.6, 144.1, 147.0, 150.3, 151.6, 152.8, 153.5, 162.3, 187.7; HRMS: Calcd for C<sub>33</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>5</sub> [M]<sup>+</sup>613.2092 and [M+2] 615.2092, found 613.2085 and 615.2098; Anal. Calcd (%) for: C, 64.54; H, 5.25; N, 11.40, found: C, 64.64; H, 5.33; N, 11.47.

**3.1.13. 1-(4-{1-[3-(7-Chloro-quinolin-4-ylamino)-propyl]-1H-[1-3]triazol-4-ylmethoxy}-3-methoxy-phenyl)-3-phenyl-propenone (8m)**

Yield 79%; Light yellow Solid; m.p. 157–158 °C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  2.35–2.38 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 3.72 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.82–3.84 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 4.66–4.68 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 5.21 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>), 6.38 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 6.87 (m, 2H, ArH), 7.09 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, ArH), 7.40 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H, H<sup>4</sup>), 7.49–7.56 (m, 6H, 5ArH + olefinic-H), 7.82 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H, olefinic-H), 7.93 (s, 1H, H<sup>5</sup>), 7.98 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 8.20 (s, 1H, H<sup>6</sup>), 8.43 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H, H<sup>1</sup>); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125 MHz): 28.2, 48.5, 55.2, 62.0, 70.5, 99.1, 106.0, 111.2, 112.6, 118.1, 119.7, 123.4, 124.5, 125.2, 125.6, 126.8, 128.1, 131.3, 135.2, 139.7, 142.1, 143.6, 147.4, 149.9, 150.0, 151.7, 152.9, 161.8, 188.2; HRMS: Calcd for C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup>553.1881 and [M+2] 555.1881, found 553.1872 and 555.1893; Anal. Calcd (%) for: C, 67.20; H, 5.09; N, 12.64, found: C, 67.30; H, 5.22; N, 12.57.

**3.1.14. 1-(4-{1-[3-(7-Chloro-quinolin-4-ylamino)-propyl]-1H-[1-3]triazol-4-ylmethoxy}-3-methoxy-phenyl)-3-(4-methoxy-phenyl)-propenone (8n)**

Yield 92%; Light Yellow Solid; m.p. 160–161 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  2.21–2.24 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 3.70 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.83–3.85 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 4.72–4.75 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 5.18 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>), 6.49 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 7.09–7.12 (m, 3H, ArH), 7.41 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H, H<sup>4</sup>), 7.45–7.51 (m, 4H, ArH), 7.58 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H, olefinic-H), 7.83 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H, olefinic-H), 7.89 (s, 1H, H<sup>5</sup>), 8.11 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 8.17 (s, 1H, H<sup>6</sup>), 8.41 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H, H<sup>1</sup>); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125 MHz): 28.0, 47.5, 55.2, 55.5, 62.1, 79.2, 98.9, 105.7, 111.3, 111.8, 118.3, 119.8, 123.1, 124.0, 125.4, 125.6, 126.2, 128.7, 131.1, 135.4, 140.6, 142.1, 143.7, 147.5, 149.8, 150.0, 152.4, 157.0, 161.8, 188.3; HRMS: Calcd for C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> [M]<sup>+</sup>583.1986 and [M+2] 585.1986, found 583.1991 and 585.1979; Anal. Calcd (%) for: C, 65.80; H, 5.18; N, 11.99, found: C, 65.89; H, 5.27; N, 11.84.

**3.1.15. 1-(4-{1-[3-(7-Chloro-quinolin-4-ylamino)-propyl]-1H-[1-3]triazol-4-ylmethoxy}-3-methoxy-phenyl)-3-(3,4-dimethoxy-phenyl)-propenone (8o)**

Yield 89%; Light yellow Solid; m.p. 144–145 °C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  2.26–2.29 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 3.62–3.64 (m, 2H, -OCH<sub>2</sub>), 3.71 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 6H, 2 × -OCH<sub>3</sub>), 4.84–4.87 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 5.22 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>), 6.39 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, ArH), 6.54 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 6.91 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, ArH), 7.21 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, ArH), 7.42 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H, H<sup>4</sup>), 7.51–7.56 (m, 3H, ArH), 7.62 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H, olefinic-H), 7.81 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H, olefinic-H), 7.94 (s, 1H, H<sup>5</sup>), 8.08 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 8.19 (s, 1H, H<sup>6</sup>), 8.29 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H, H<sup>1</sup>); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125 MHz): 27.8, 48.0, 55.1, 55.4, 60.2, 62.3, 79.1, 99.5, 104.4, 111.2, 111.5, 114.6, 120.5, 123.1, 124.0, 124.5, 125.3, 125.5, 125.1, 127.9, 131.2, 135.0, 139.6, 142.4, 143.7, 147.2, 149.0, 149.2, 151.2, 151.6, 154.4, 162.1, 188.0; HRMS: Calcd for C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>5</sub> [M]<sup>+</sup>613.2092 and [M+2] 615.2092, found 613.2085 and 615.2083; Anal. Calcd (%) for: C, 64.54; H, 5.25; N, 11.40, found: C, 64.61; H, 5.42; N, 11.33.

**3.1.16. 1-(4-{1-[3-(7-Chloro-quinolin-4-ylamino)-propyl]-1H-[1-3]triazol-4-ylmethoxy}-3-methoxy-phenyl)-3-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-propenone (8p)**

Yield 86%; Light yellow Solid; m.p. 169–170 °C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  2.27–2.30 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 3.73–3.80 (m, 14H, 4 × -OCH<sub>3</sub>+ -CH<sub>2</sub>), 4.59–4.61 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 5.16 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>), 6.36 (s, 2H, ArH), 6.58 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 7.15 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, ArH), 7.38 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H, H<sup>4</sup>), 7.42–4.46 (m, 2H, ArH), 7.57 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H, olefinic-H), 7.85 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H, olefinic-H), 7.90 (s, 1H, H<sup>5</sup>), 8.10 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 8.22 (s, 1H, H<sup>6</sup>), 8.46 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H, H<sup>1</sup>); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz): 28.4, 47.5, 55.0, 55.1, 55.5, 60.9, 62.4, 78.6, 99.0, 105.1, 111.4, 112.6, 117.3, 119.1, 123.3, 124.2, 125.5, 125.9, 126.1, 128.2, 131.6, 135.7, 139.9, 142.4, 143.6, 147.5, 150.2, 153.6, 156.9, 159.3, 162.4, 187.7; HRMS: Calcd for C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>6</sub> [M]<sup>+</sup>643.2198 and [M+2] 645.2198, found 643.2187 and 645.2204; Anal. Calcd (%) for: C, 63.40; H, 5.32; N, 10.87, found: C, 63.45; H, 5.21; N, 10.98.

**3.1.17. 1-[3-(4-{1-[2-(7-Chloro-quinolin-4-ylamino)-ethyl]-1H-[1-3]triazol-4-ylmethoxy}-phenyl)-5-phenyl-4,5-dihydro-pyrazol-1-yl]-ethanone (9a)**

Yield 94%; Light yellow Solid; m.p. 181–182 °C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz):  $\delta$  2.41 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 2.95 (dd,  $J = 4.0, 17.5$  Hz, 1H, H<sup>7</sup>), 3.51 (dd,  $J = 11.5, 17.5$  Hz, 1H, H<sup>8</sup>), 3.81–3.83 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 4.72–4.74 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 5.22 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>), 5.59 (dd,  $J = 4.5, 11.5$  Hz, 1H, H<sup>9</sup>), 6.41 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 7.13 (m, 2H, ArH), 7.37 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H, H<sup>4</sup>), 7.52–7.57 (m, 5H, ArH), 7.88 (s, 1H, H<sup>5</sup>), 7.92 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 8.11 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, ArH), 8.23 (s, 1H, H<sup>6</sup>), 8.40 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H, H<sup>1</sup>); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125 MHz): 21.6, 40.1, 42.5, 47.8, 62.1, 79.0, 99.1, 107.7, 115.5, 117.4, 121.1, 123.5, 124.6, 125.4, 125.8, 126.0, 126.8, 128.4, 135.8, 139.7, 143.4, 146.9, 150.1, 151.6, 154.9, 160.5, 167.9; HRMS: Calcd for C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>565.1993 and [M+2] 567.1993, found 565.2004 and 567.1987; Anal. Calcd (%) for: C, 65.78; H, 4.99; N, 17.32, found: C, 65.90; H, 4.94; N, 17.20.

**3.1.18. 1-[3-(4-{1-[2-(7-Chloro-quinolin-4-ylamino)-ethyl]-1H-[1-3]triazol-4-ylmethoxy}-phenyl)-5-(4-methoxy-phenyl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-yl]-ethanone (9b)**

Yield 82%; Light Yellow Solid; m.p. 189–190 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$  2.27 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 2.91 (dd,  $J = 4.0, 17.5$  Hz, 1H, H<sup>7</sup>), 3.48 (dd,  $J = 11.5, 17.5$  Hz, 1H, H<sup>8</sup>), 3.73 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.76–3.79 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 4.78–4.80 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 5.19 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>), 5.56 (dd,  $J = 4.5, 11.5$  Hz, 1H, H<sup>9</sup>), 6.45 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 7.05 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, ArH), 7.31 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H, H<sup>4</sup>), 7.41 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, ArH), 7.73 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, ArH), 7.92 (s, 1H, H<sup>5</sup>), 8.00 (s, 1H, -NH exchangeable with D<sub>2</sub>O), 8.09 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 8.19 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, ArH),

8.30 (s, 1H, H<sup>6</sup>), 8.41 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, H<sup>1</sup>); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125 MHz): 22.1, 39.8, 42.0, 48.6, 55.1, 62.4, 78.5, 99.3, 107.7, 115.6, 117.8, 121.2, 123.9, 124.4, 125.2, 126.0, 126.5, 128.4, 134.8, 139.3, 143.1, 147.3, 150.2, 151.4, 154.8, 157.5, 160.0, 168.3; HRMS: Calcd for C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup>595.2099 and [M+2]<sup>+</sup>597.2099, found 595.2091 and 597.2086; Anal. Calcd (%) for: C, 64.48; H, 5.07; N, 16.45, found: C, 64.38; H, 5.19; N, 16.52.

3.1.19. 1-[3-(4-{1-[2-(7-Chloro-quinolin-4-ylamino)-ethyl]-1H-[1-3]triazol-4-ylmethoxy}-phenyl)-5-(3,4-dimethoxy-phenyl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-yl]-ethanone (9c)

Yield 72%; Light yellow Solid; m.p. 183–184 °C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz): δ 2.30 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 2.91 (dd, *J* = 4.0, 17.5 Hz, 1H, H<sup>7</sup>), 3.68–3.74 (m, 4H, -OCH<sub>3</sub>+ H<sup>8</sup>), 3.79 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.83–3.85 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 4.67–4.70 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 5.17 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>), 5.56 (dd, *J* = 4.5, 11.5 Hz, 1H, H<sup>9</sup>), 6.43 (dd, *J* = 2.0, 8.0 Hz, 1H, ArH), 6.58 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, ArH), 6.60 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 6.78 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, ArH), 7.05 (m, 2H, ArH), 7.53 (dd, *J* = 1.5, 9.0 Hz, 1H, H<sup>4</sup>), 7.67 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, ArH), 7.88 (s, 1H, -NH exchangeable with D<sub>2</sub>O), 8.21 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 8.27 (s, 1H, H<sup>5</sup>), 8.32 (s, 1H, H<sup>6</sup>), 8.43 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, H<sup>1</sup>); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125 MHz): 22.1, 41.7, 42.9, 48.3, 55.6, 56.0, 61.6, 79.6, 99.3, 104.9, 115.3, 117.5, 122.2, 124.6, 124.7, 125.3, 125.6, 126.5, 128.6, 131.0, 134.9, 138.3, 142.8, 147.3, 150.5, 151.4, 154.7, 157.2, 159.9, 160.2, 167.4; HRMS: Calcd for C<sub>33</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>4</sub> [M]<sup>+</sup>625.2204 and [M+2]<sup>+</sup>627.2204, found 625.2212 and 627.2208; Anal. Calcd (%) for: C, 63.30; H, 5.15; N, 15.66, found: C, 63.39; H, 5.28; N, 15.54.

3.1.20. 1-[3-(4-{1-[2-(7-Chloro-quinolin-4-ylamino)-ethyl]-1H-[1-3]triazol-4-ylmethoxy}-phenyl)-5-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-yl]-ethanone (9d)

Yield 81%; Light yellow Solid; m.p. 166–167 °C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 2.41 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 3.07 (dd, *J* = 4.8, 17.6 Hz, 1H, H<sup>7</sup>), 3.67 (dd, *J* = 12.0, 18.0 Hz, 1H, H<sup>8</sup>), 3.76 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.77 (s, 6H, 2 × -OCH<sub>3</sub>), 3.91–3.93 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 4.75–4.77 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 5.17 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>), 5.47 (dd, *J* = 4.4, 11.6 Hz, 1H, H<sup>9</sup>), 6.34 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 6.38 (s, 2H, ArH), 6.94 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, ArH), 7.30 (dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz, 1H, H<sup>4</sup>), 7.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, ArH), 7.74 (s, 1H, H<sup>5</sup>), 7.89 (m, 2H, H<sup>3</sup>+H<sup>6</sup>), 8.36 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, H<sup>1</sup>); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125 MHz): 22.0, 42.7, 43.1, 48.7, 56.1, 60.2, 60.8, 61.8, 79.5, 98.5, 102.3, 114.9, 116.7, 122.4, 124.2, 124.6, 126.5, 128.3, 136.6, 137.8, 144.0, 147.0, 150.5, 151.5, 153.6, 153.8, 156.5, 159.8, 161.0, 169.0; HRMS: Calcd for C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>5</sub> [M]<sup>+</sup>655.2310 and [M+2]<sup>+</sup>657.2310, found 655.2318 and 657.2302; Anal. Calcd (%) for: C, 62.24; H, 5.22; N, 14.94, found: C, 62.36; H, 5.19; N, 15.24.

3.1.21. 1-[3-(4-{1-[2-(7-Chloro-quinolin-4-ylamino)-ethyl]-1H-[1-3]triazol-4-ylmethoxy}-3-methoxy-phenyl)-5-phenyl-4,5-dihydro-pyrazol-1-yl]-ethanone (9e)

Yield 90%; Light yellow Solid; m.p. 199–200 °C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 2.41 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 3.01 (dd, *J* = 4.0, 17.6 Hz, 1H, H<sup>7</sup>), 3.51 (dd, *J* = 11.6, 18.0 Hz, 1H, H<sup>8</sup>), 3.73 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.79–3.81 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 4.81–4.83 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 5.25 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>), 5.46 (dd, *J* = 4.0, 11.6 Hz, 1H, H<sup>9</sup>), 6.45 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 6.88–6.91 (m, 2H, ArH), 7.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, ArH), 7.33 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H<sup>4</sup>), 7.51–7.56 (m, 5H, ArH), 7.90 (s, 1H, H<sup>5</sup>), 8.00 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 8.07 (s, 1H, H<sup>6</sup>), 8.29 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, H<sup>1</sup>); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125 MHz): 21.4, 39.8, 41.8, 47.2, 55.2, 61.6, 79.1, 99.1, 105.4, 111.1, 112.2, 116.4, 121.0, 123.1, 124.2, 125.4, 125.8, 126.0, 126.4, 128.6, 135.8, 139.8, 143.2, 146.8, 149.7, 150.2, 151.2, 154.9, 160.4, 167.8; HRMS: Calcd for C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup>595.2099 and [M+2]<sup>+</sup>597.2099, found 595.2094 and 597.2110; Anal. Calcd (%) for: C, 64.48; H, 5.07; N, 16.45, found: C, 64.55; H, 5.21; N, 16.38.

3.1.22. 1-[3-(4-{1-[2-(7-Chloro-quinolin-4-ylamino)-ethyl]-1H-[1-3]triazol-4-ylmethoxy}-3-methoxy-phenyl)-5-(4-methoxy-phenyl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-yl]-ethanone (9f)

Yield 83%; Light Yellow Solid; m.p. 190–191 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 2.37 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 2.96 (dd, *J* = 4.0, 17.6 Hz, 1H, H<sup>7</sup>), 3.46 (dd, *J* = 11.6, 17.6 Hz, 1H, H<sup>8</sup>), 3.71 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.73 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.78–3.81 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 4.68–4.71 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 5.16 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>), 5.50 (dd, *J* = 4.0, 11.6 Hz, H<sup>9</sup>), 6.61 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 6.77 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, ArH), 7.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, ArH), 7.42 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H<sup>4</sup>), 7.49–7.53 (m, 4H, ArH), 7.95–7.98 (m, 2H, H<sup>3</sup>+H<sup>5</sup>), 8.06 (s, 1H, H<sup>6</sup>), 8.22 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, H<sup>1</sup>); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125 MHz): 21.6, 41.2, 42.3, 48.2, 55.2, 55.5, 62.5, 79.4, 99.1, 105.4, 111.0, 112.3, 115.9, 119.8, 123.3, 124.3, 125.4, 126.5, 126.8, 128.4, 135.1, 139.7, 142.9, 147.2, 149.6, 150.1, 151.4, 153.0, 157.5, 160.3, 168.0; HRMS: Calcd for C<sub>33</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>4</sub> [M]<sup>+</sup>625.2204 and [M+2]<sup>+</sup>627.2204, found 625.2216 and 627.2189; Anal. Calcd (%) for: C, 63.30; H, 5.15; N, 15.66, found: C, 63.20; H, 5.23; N, 15.63.

3.1.23. 1-[3-(4-{1-[2-(7-Chloro-quinolin-4-ylamino)-ethyl]-1H-[1-3]triazol-4-ylmethoxy}-3-methoxy-phenyl)-5-(3,4-dimethoxy-phenyl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-yl]-ethanone (9g)

Yield 79%; Light yellow Solid; m.p. 197–198 °C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 2.31 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 3.09 (dd, *J* = 4.0, 17.6 Hz, 1H, H<sup>7</sup>), 3.42 (dd, *J* = 11.6, 17.6 Hz, 1H, H<sup>8</sup>), 3.82–3.86 (m, 11H, -CH<sub>2</sub>+3 × -OCH<sub>3</sub>), 4.70–4.72 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 5.24 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>), 5.46 (dd, *J* = 4.0, 11.6 Hz, H<sup>9</sup>), 6.64 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 7.01 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, ArH), 7.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.40 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H<sup>4</sup>), 7.50–7.54 (m, 3H, ArH), 7.76 (s, 1H, ArH), 8.02 (s, 1H, H<sup>5</sup>), 8.09 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 8.22 (s, 1H, H<sup>6</sup>), 8.41 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, H<sup>1</sup>); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125 MHz): 21.4, 40.5, 42.6, 48.0, 55.3, 55.6, 55.7, 62.3, 79.6, 99.0, 105.4, 110.9, 111.8, 112.3, 120.4, 123.1, 123.6, 124.5, 125.1, 125.3, 125.7, 128.0, 134.9, 139.6, 143.2, 147.3, 149.0, 149.9, 151.2, 151.6, 155.5, 158.8, 161.4, 168.4; HRMS: Calcd for C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>5</sub> [M]<sup>+</sup>655.2310 and [M+2]<sup>+</sup>657.2310, found 655.2317 and 657.2305; Anal. Calcd (%) for: C, 62.24; H, 5.22; N, 14.94, found: C, 62.16; H, 5.39; N, 14.90.

3.1.24. 1-[3-(4-{1-[2-(7-Chloro-quinolin-4-ylamino)-ethyl]-1H-[1-3]triazol-4-ylmethoxy}-3-methoxy-phenyl)-5-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-yl]-ethanone (9h)

Yield 90%; Light yellow Solid; m.p. 184–185 °C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 2.36 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 2.89 (dd, *J* = 4.0, 17.6 Hz, 1H, H<sup>7</sup>), 3.40 (dd, *J* = 11.6, 17.6 Hz, 1H, H<sup>8</sup>), 3.74–3.77 (m, 14H, -CH<sub>2</sub>+4 × -OCH<sub>3</sub>), 4.83–4.85 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 5.25 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>), 5.58 (dd, *J* = 4.0, 11.6 Hz, H<sup>9</sup>), 6.44 (s, 2H, ArH), 6.54 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 7.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, ArH), 7.44 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H<sup>4</sup>), 7.46–7.48 (m, 2H, ArH), 7.89 (s, 1H, H<sup>5</sup>), 7.96 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 8.01 (s, 1H, H<sup>6</sup>), 8.25 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, H<sup>1</sup>); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125 MHz): 21.6, 41.1, 42.4, 48.8, 55.3, 55.5, 56.0, 60.7, 62.7, 79.6, 98.8, 106.2, 111.0, 112.4, 116.4, 120.5, 122.9, 124.2, 125.6, 126.4, 126.8, 128.0, 134.7, 139.7, 142.6, 146.8, 150.3, 151.4, 154.5, 156.3, 159.2, 161.6, 168.3; HRMS: Calcd for C<sub>35</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>6</sub> [M]<sup>+</sup>685.2416 and [M+2]<sup>+</sup>687.2416, found 685.2411 and 687.2408; Anal. Calcd (%) for: C, 61.27; H, 5.29; N, 13.99, found: C, 61.39; H, 5.21; N, 13.86.

3.1.25. 1-[3-(4-{1-[3-(7-Chloro-quinolin-4-ylamino)-propyl]-1H-[1-3]triazol-4-ylmethoxy}-phenyl)-5-phenyl-4,5-dihydro-pyrazol-1-yl]-ethanone (9i)

Yield 79%; Light yellow Solid; m.p. 204–205 °C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz): δ 2.27–2.30 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 2.40 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 2.95 (dd, *J* = 4.0, 17.5 Hz, 1H, H<sup>7</sup>), 3.51 (dd, *J* = 11.5, 17.5 Hz, 1H, H<sup>8</sup>), 3.81–3.83 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 4.72–4.74 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 5.22 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>), 5.59 (dd, *J* = 4.5, 11.5 Hz, 1H, H<sup>9</sup>), 6.41 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 7.13 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, ArH), 7.37 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H<sup>4</sup>), 7.55–7.59 (m, 5H, ArH), 7.88 (s, 1H, H<sup>5</sup>), 7.92 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 8.11 (d,

$J = 8.5$  Hz, 2H, ArH), 8.23 (s, 1H, H<sup>6</sup>), 8.40 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H, H<sup>1</sup>); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125 MHz): 22.0, 28.6, 40.4, 42.7, 48.3, 62.5, 78.9, 98.9, 108.2, 115.4, 117.7, 121.4, 124.2125.1, 125.9, 126.3, 126.7, 128.5, 129.0, 134.8, 139.0, 142.1, 147.6, 150.3, 151.7, 154.8160.4, 168.5; HRMS: Calcd for C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>579.2149 and [M+2] 581.2149, found 579.2155 and 581.2141; Anal. Calcd (%) for: C, 66.26; H, 5.21; N, 16.90, found: C, 66.41; H, 5.26; N, 17.01.

**3.1.26. 1-[3-(4-{1-[3-(7-Chloro-quinolin-4-ylamino)-propyl]-1H-[1-3]triazol-4-ylmethoxy)-phenyl]-5-(4-methoxy-phenyl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-yl]-ethanone (9j)**

Yield 93%; Light Yellow Solid; m.p. 177–178 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$  2.26–2.28 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 2.40 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 2.91 (dd,  $J = 4.0, 17.5$  Hz, 1H, H<sup>7</sup>), 3.48 (dd,  $J = 11.5, 17.5$  Hz, 1H, H<sup>8</sup>), 3.71 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.76–3.79 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 4.78–4.80 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 5.19 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>), 5.56 (dd,  $J = 4.5, 11.5$  Hz, 1H, H<sup>9</sup>), 6.45 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 7.05 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, ArH), 7.31 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H, H<sup>4</sup>), 7.41 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, ArH), 7.73 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, ArH), 7.92 (s, 1H, H<sup>5</sup>), 8.00 (s, 1H, -NH- exchangeable with D<sub>2</sub>O), 8.09 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 8.19 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, ArH), 8.30 (s, 1H, H<sup>6</sup>), 8.41 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H, H<sup>1</sup>); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125 MHz): 21.5, 28.2, 40.0, 41.6, 48.6, 55.4, 61.9, 78.7, 99.0, 108.5, 115.4, 117.7, 121.0, 123.8, 124.2, 125.4, 126.3, 126.8, 128.5, 134.1, 139.0, 142.9, 147.6, 150.1, 151.5154.3, 157.0, 160.2, 168.7; HRMS: Calcd for C<sub>33</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup>609.2255 and [M+2] 611.2255, found 609.2247 and 611.2252; Anal. Calcd (%) for: C, 64.96; H, 5.29; N, 16.07, found: C, 65.07; H, 5.21; N, 16.20.

**3.1.27. 1-[3-(4-{1-[3-(7-Chloro-quinolin-4-ylamino)-propyl]-1H-[1-3]triazol-4-ylmethoxy)-phenyl]-5-(3,4-dimethoxy-phenyl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-yl]-ethanone (9k)**

Yield 76%; Light yellow Solid; m.p. 210–211 °C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz):  $\delta$  2.29–2.32 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 2.44 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 2.94 (dd,  $J = 4.0, 17.5$  Hz, 1H, H<sup>7</sup>), 3.33–3.35 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 3.59 (dd,  $J = 11.5, 18.0$  Hz, 1H, H<sup>8</sup>), 3.70 (s, 6H, 2 × -OCH<sub>3</sub>), 4.47–4.50 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 5.17 (s, 2H, -O-CH<sub>2</sub>), 5.69 (dd,  $J = 4.0, 11.5$  Hz, H<sup>9</sup>), 6.30–6.32 (m, 2H, ArH), 6.35 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H, ArH), 6.63 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 6.86 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, H<sup>4</sup>), 6.96 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, ArH), 7.63 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, ArH), 7.73 (s, 1H, H<sup>5</sup>), 7.86 (s, 2H, H<sup>6</sup>), 7.91 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 8.38 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H, H<sup>1</sup>); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125 MHz): 22.0, 28.3, 40.0, 41.6, 48.0, 55.3, 55.4, 61.8, 65.8, 98.8, 104.0, 114.8, 117.1, 121.4, 122.5, 123.5, 124.7, 125.5, 126.2, 126.8, 128.2, 135.5, 139.2, 143.7, 147.4, 150.2, 150.6, 154.8, 156.9, 159.7, 160.2, 168.7; HRMS: Calcd for C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>4</sub> [M]<sup>+</sup>639.2361 and [M+2] 641.2361, found 639.2370 and 641.2375; Anal. Calcd (%) for: C, 63.79; H, 5.35; N, 15.32, found: C, 63.87; H, 5.46; N, 15.25.

**3.1.28. 1-[3-(4-{1-[3-(7-Chloro-quinolin-4-ylamino)-propyl]-1H-[1-3]triazol-4-ylmethoxy)-phenyl]-5-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-yl]-ethanone (9l)**

Yield 86%; Light yellow Solid; m.p. 187–188 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$  2.24–2.27 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 2.42 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 2.99 (dd,  $J = 4.0, 17.5$  Hz, 1H, H<sup>7</sup>), 3.47 (dd,  $J = 11.5, 18.0$  Hz, 1H, H<sup>8</sup>), 3.72 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.78 (s, 6H, 2 × -OCH<sub>3</sub>), 3.86–3.89 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 4.79–4.81 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 5.18 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>), 5.66 (dd,  $J = 4.0, 11.5$  Hz, H<sup>9</sup>), 6.38 (s, 2H, ArH), 6.48 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 7.05 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H, ArH), 7.30 (dd,  $J = 2.0, 8.5$  Hz, 1H, H<sup>4</sup>), 7.74 (s, 1H, H<sup>5</sup>), 7.90 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, H<sup>3</sup>), 8.11 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H, ArH), 8.22 (s, 1H, H<sup>6</sup>), 8.32 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H, H<sup>1</sup>); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125 MHz): 21.6, 28.0, 40.3, 42.6, 48.1, 56.1, 56.4, 61.4, 62.2, 79.0, 98.9, 107.1, 115.5, 117.4, 121.3, 124.4, 125.3, 125.7, 126.2, 135.0, 139.4, 143.6, 146.9, 150.0, 151.6, 152.8, 154.5, 157.6, 159.4, 160.3, 167.7; HRMS: Calcd for C<sub>35</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>5</sub> [M]<sup>+</sup>669.2466 and [M+2] 671.2466, found 669.2472 and 671.2453; Anal. Calcd (%) for: C, 62.73; H, 5.41; N, 14.63, found: C, 62.68; H, 5.47; N, 14.51.

**3.1.29. 1-[3-(4-{1-[3-(7-Chloro-quinolin-4-ylamino)-propyl]-1H-[1-3]triazol-4-ylmethoxy)-3-methoxy-phenyl]-5-phenyl-4,5-dihydro-pyrazol-1-yl]-ethanone (9m)**

Yield 79%; Light yellow Solid; m.p. 201–202 °C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  2.38–2.41 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 2.44 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 3.00 (dd,  $J = 4.0, 17.6$  Hz, 1H, H<sup>7</sup>), 3.47 (dd,  $J = 11.6, 17.6$  Hz, 1H, H<sup>8</sup>), 3.72 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.83–3.85 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 4.78–4.81 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 5.20 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>), 5.55 (dd,  $J = 4.0, 11.6$  Hz, H<sup>9</sup>), 6.59 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 6.89–6.93 (m, 2H, ArH), 7.06 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, ArH), 7.41 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H, H<sup>4</sup>), 7.52–7.56 (m, 5H, ArH), 7.90 (s, 1H, H<sup>5</sup>), 7.96 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 8.11 (s, 1H, H<sup>6</sup>), 8.29 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H, H<sup>1</sup>); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125 MHz): 21.6, 28.5, 40.1, 42.0, 48.4, 55.3, 62.0, 79.5, 99.2, 105.6, 111.3, 112.5, 117.2, 120.7, 123.1, 124.0, 125.4, 125.7, 126.1, 126.5, 128.8, 135.7, 140.2, 142.9, 147.4, 149.6, 150.3, 151.3, 154.5, 160.9, 167.6; HRMS: Calcd for C<sub>33</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup>609.2255 and [M+2] 611.2255, found 609.2264 and 611.2249; Anal. Calcd (%) for: C, 64.96; H, 5.29; N, 16.07, found: C, 64.90; H, 5.21; N, 16.17.

**3.1.30. 1-[3-(4-{1-[3-(7-Chloro-quinolin-4-ylamino)-propyl]-1H-[1-3]triazol-4-ylmethoxy)-3-methoxy-phenyl]-5-(4-methoxy-phenyl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-yl]-ethanone (9n)**

Yield 92%; Light Yellow Solid; m.p. 195–196 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  2.21–2.24 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 2.32 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 2.88 (dd,  $J = 4.0, 17.6$  Hz, 1H, H<sup>7</sup>), 3.39 (dd,  $J = 11.6, 18.0$  Hz, 1H, H<sup>8</sup>), 3.70 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.81–3.84 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 4.72–4.75 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 5.15 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>), 5.44 (dd,  $J = 4.0, 11.6$  Hz, H<sup>9</sup>), 6.63 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 7.04–7.07 (m, 3H, ArH), 7.35 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H, H<sup>4</sup>), 7.52–7.57 (m, 4H, ArH), 7.80 (s, 1H, H<sup>5</sup>), 8.15 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 8.08 (s, 1H, H<sup>6</sup>), 8.34 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H, H<sup>1</sup>); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125 MHz): 21.6, 27.8, 40.0, 41.9, 48.3, 55.1, 55.4, 62.5, 79.1, 98.6, 106.2, 111.2, 112.4, 116.4, 120.2, 123.5, 124.1, 125.3, 126.4, 126.7, 128.0, 135.5, 139.9, 143.2, 147.4, 149.4, 150.0, 151.6, 152.5, 157.7, 160.4, 167.7; HRMS: Calcd for C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>4</sub> [M]<sup>+</sup>639.2361 and [M+2] 641.2361, found 639.2367 and 641.2373; Anal. Calcd (%) for: C, 63.79; H, 5.35; N, 15.32, found: C, 63.92; H, 5.45; N, 15.27.

**3.1.31. 1-[3-(4-{1-[3-(7-Chloro-quinolin-4-ylamino)-propyl]-1H-[1-3]triazol-4-ylmethoxy)-3-methoxy-phenyl]-5-(3,4-dimethoxy-phenyl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-yl]-ethanone (9o)**

Yield 89%; Light yellow Solid; m.p. 192–193 °C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  2.26–2.29 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 2.45 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 2.99 (dd,  $J = 4.0, 17.2$  Hz, 1H, H<sup>7</sup>), 3.40 (dd,  $J = 11.6, 17.2$  Hz, 1H, H<sup>8</sup>), 3.72–3.75 (m, 11H, 3 × -OCH<sub>3</sub>+ -OCH<sub>2</sub>), 4.77–4.81 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 5.17 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>), 5.52 (dd,  $J = 4.0, 11.6$  Hz, H<sup>9</sup>), 6.49 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, ArH), 6.57 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 7.01 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, ArH), 7.26 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, ArH), 7.33 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H, H<sup>4</sup>), 7.52–7.56 (m, 3H, ArH), 7.87 (s, 1H, H<sup>5</sup>), 8.06 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 8.22 (s, 1H, H<sup>6</sup>), 8.36 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H, H<sup>1</sup>); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 125 MHz): 21.7, 27.8, 39.5, 42.1, 47.9, 55.2, 55.4, 55.7, 62.1, 79.2, 99.1, 104.6, 111.2, 111.9, 112.5, 118.9, 122.4, 123.2, 124.0, 125.1, 125.4, 125.4, 128.3, 135.0, 139.2, 143.1, 146.6, 149.3, 150.7, 151.4, 152.1, 156.4, 159.2, 162.3, 167.0; HRMS: Calcd for C<sub>35</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>5</sub> [M]<sup>+</sup>669.2466 and [M+2] 671.2466, found 669.2460 and 671.2479; Anal. Calcd (%) for: C, 62.73; H, 5.41; N, 14.63, found: C, 62.80; H, 5.49; N, 14.87.

**3.1.32. 1-[3-(4-{1-[3-(7-Chloro-quinolin-4-ylamino)-propyl]-1H-[1-3]triazol-4-ylmethoxy)-3-methoxy-phenyl]-5-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-yl]-ethanone (9p)**

Yield 86%; Light yellow Solid; m.p. 159–160 °C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  2.27–2.30 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 2.43 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 2.86 (dd,  $J = 4.0, 18.0$  Hz, 1H, H<sup>7</sup>), 3.36 (dd,  $J = 11.6, 18.0$  Hz, 1H, H<sup>8</sup>), 3.71–3.76 (m, 14H, 4 × -OCH<sub>3</sub>+ -CH<sub>2</sub>), 4.65–4.67 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>), 5.19 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>), 5.48 (dd,  $J = 4.0, 11.6$  Hz, H<sup>9</sup>), 6.48 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 6.53 (s, 2H, ArH), 7.09 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, ArH), 7.32 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H, H<sup>4</sup>), 7.49–7.53 (m, 2H, ArH), 7.93–7.96 (m, 2H, H<sup>3</sup>+H<sup>5</sup>), 8.12 (s,

$^1\text{H}$ ,  $\text{H}^b$ ), 8.30 (d,  $J = 5.6$  Hz,  $1\text{H}$ ,  $\text{H}^1$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 100 MHz): 22.0, 28.4, 39.4, 42.3, 48.5, 55.0, 55.5, 55.8, 60.4, 61.9, 79.2, 98.8, 105.6, 111.1, 112.2, 116.8, 119.5, 123.5, 124.0, 125.2, 126.1, 126.7, 128.3, 135.2, 140.4, 142.5, 146.7, 149.7, 150.9, 154.6, 156.5, 159.0, 161.2, 167.9; HRMS: Calcd for  $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{ClN}_7\text{O}_6$   $[\text{M}]^+$  699.2572 and  $[\text{M}+2]$  701.2572, found 699.2561 and 701.2579; Anal. Calcd (%) for: C, 61.75; H, 5.47; N, 14.00, found: C, 61.64; H, 5.33; N, 14.10.

### 3.2. Biological evaluation

#### 3.2.1. Methods for assessment of antimalarial activity of test compounds

The W2 strain of *P. falciparum* was cultured at 37 °C in human red blood cells at 2% hematocrit in medium RPMI-1640 supplemented with 0.5% Albumax<sup>®</sup>, 100  $\mu\text{M}$  hypoxanthine, 2  $\mu\text{M}$  l-glutamine and 25  $\mu\text{M}$  HEPES pH 7.4 under atmosphere of 3%  $\text{O}_2$ , 5%  $\text{CO}_2$  balance nitrogen. The parasites were synchronized with 5% D-sorbitol at ring stage [30] and incubated with different concentrations of compounds for 48 h. The compounds were added from DMSO stocks; the maximum concentration of DMSO used was 0.1%. Controls without inhibitors included 0.1% DMSO. After 48 h when control cultures had progressed to new rings, the culture were fixed for 48 h by adding equal volume of 2% formaldehyde in PBS, pH 7.4, at room temperature. Fixed parasites were then transferred to 0.1% Triton X-100 in PBS containing 100  $\mu\text{M}$  ammonium chloride and 1 nM YOYO-1 dye (Molecular Probes). Parasitemia was determined from dot plots (forward scatter vs. fluorescence) acquired on a FACSort flow cytometer using Cell Quest software (Beckton Dickinson).  $\text{IC}_{50}$  values for growth inhibition were determined from plots of percent control parasitemia over inhibitor concentration using the Prism 3.0 program, (GraphPad Software), with data from duplicate experiments fitted by non linear regression [31].

#### 3.2.2. In vitro analysis of cytotoxicity on HeLa cells

HeLa cells were cultured in 60 mm  $\times$  15 mm tissue culture dishes containing 5 mL of Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) supplemented with penicillin and streptomycin. Compounds were dissolved in DMSO to 100  $\mu\text{M}$  concentrations. Once cell cultures reached 70% confluency, 5  $\mu\text{L}$  of compound was added to the DMEM in the tissue culture dish for a final concentration of 100  $\mu\text{M}$ . Cells were incubated for 24 h in a 37 °C  $\text{CO}_2$  incubator. After 24 h incubation, the media was removed from the HeLa cells and the cells were then washed with 5 mL of 1X PBS. The cells were then cleaved off of the bottom of the plate via 5-min incubation with 0.5 mL of 0.25% trypsin. Cells were re-suspended in 1 mL of 1X PBS and transferred to a microcentrifuge tube. 100  $\mu\text{L}$  of trypan blue solution were added to the re-suspended cells and allowed to incubate at room temperature for approximately 10 min. Viable and dead cells were visualized and counted with a hemacytometer.  $\text{IC}_{50}$  values were determined using GraphPad PRISM.

### Acknowledgment

### References

- [1] WHO, World Malaria Report, 2016. <http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2016/report/en/>.
- [2] N. Prakash, S. Patel, N.J. Faldut, R. Ranjan, D.V.N. Sudheer, J. Comput. Sci. Syst. Biol. 3 (2010) 70–73.
- [3] (a) D.C. Smith, J. Hist. Allied Med. 31 (1976) 343–367; (b) S.R. Meshnick, M.J. Dobson, Antimalarial Chemotherapy Mechanisms of Action, Resistance, and New Directions in Drug Discovery, Humana Press, 2001 (Chapter 2).
- [4] P.F. Salas, C. Herrmann, C. Orvig, Chem. Rev. 113 (2013) 3450–3492.
- [5] M. Mushtaque, Shahjahan, Eur. J. Med. Chem. 90 (2015) 280–295.
- [6] S. Singh, D. Agarwal, K. Sharma, M. Sharma, M.A. Nielsen, M. Alifrangis, A.K. Singh, R.D. Gupta, S.K. Awasthi, Eur. J. Med. Chem. 122 (2016) 394–407.
- [7] G. Edwards, G.A. Biagini, Br. J. Clin. Pharmacol. 61 (2006) 690–693.
- [8] T.K. Mutabingwa, Acta Trop. 95 (2005) 305–315.
- [9] L.H. Miller, X. Su, Cell 146 (2011) 855–858.
- [10] (a) A.M. Dondorp, F. Nosten, P. Yi, D. Das, A.P. Phyo, J. Tarning, K.M. Lwin, F. Ariey, 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, N. Engl. J. Med. 361 (2009) 455–467; (b) R. Leang, W.R.J. Taylor, D.M. Bouth, L. Song, J. Tarning, M.C. Char, S. Kim, B. Witkowski, V. Duru, A. Domergue, N. Khim, P. Ringwald, D. Menard, Antimicrob. Agents Chemother. 59 (2015) 4719–4726; (c) F. Gobbi, D. Buonfrate, M. Menegon, G. Lunardi, A. Angheben, C. Severini, S. Gori, Z. Bisoffi, Malar. J. 15 (2016) 525.
- [11] B. Meunier, Acc. Chem. Res. 4 (2008) 69–77.
- [12] F.W. Muregi, A. Ishih, Drug Dev. Res. 42 (2009) 1–13.
- [13] C.A.M. Fraga, Expert Opin. Drug Discov. 4 (2009) 605–609.
- [14] R. Morphy, Z. Rankovic, Curr. Pharm. Des. 15 (2009) 587–600.
- [15] R. Raj, K.M. Land, V. Kumar, RSC Adv. 5 (2015) 82676–82698.
- [16] S. Khatib, O. Nerya, R. Musa, M. Shmuel, S. Tamir, J. Vaya, Bioorg. Med. Chem. 13 (2005) 433–441.
- [17] Z. Nowakowska, Eur. J. Med. Chem. 42 (2007) 125–137.
- [18] M. Chen, T.G. Theander, S.B. Christensen, L. Hviid, L. Zhai, A. Kharazmi, Antimicrob. Agents Chemother. 38 (1994) 1470–1475.
- [19] (a) N. Sriwilajaroen, M. Liu, M.-L. Go, P. Wilairat, Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health 37 (2006) 607–612; (b) G. Wanare, R. Aher, N. Kawathekar, R. Ranjan, N.K. Kaushik, D. Sahal, Bioorg. Med. Chem. Lett. 420 (2010) 4675–4678; (c) J.A. Geyer, S.M. Keenan, C.L. Woodard, P.A. Thompson, L. Gerena, D.A. Nichols, C.E. Gutteridge, N.C. Waters, Bioorg. Med. Chem. Lett. 19 (2009) 1982–1985; (d) M.L. Go, M. Liu, P. Wilairat, P.J. Rosenthal, K.J. Saliba, K. Kirk, Antimicrob. Agents Chemother. 48 (2004) 3241–3245.
- [20] (a) E.M. Guantai, K. Ncozazi, T.J. Egan, J. Gut, P.J. Rosenthal, P.J. Smith, K. Chibale, Bioorg. Med. Chem. 18 (2010) 8243–8256; (b) B. Insuasty, A. Montoya, D. Becerra, J. Quiroga, R. Abonia, S. Robledo, I.D. Vélez, Y. Upegui, M. Nogueras, J. Cobo, Eur. J. Med. Chem. 67 (2013) 252–262.
- [21] S. Ningaiah, U.K. Bhadrachari, S.D. Doddaramappa, S. Keshavamurthy, C. Javarasetty, Bioorg. Med. Chem. Lett. 24 (2014) 245–248.
- [22] R.C. Khunt, V.M. Khedkar, R.S. Chawda, N.A. Chauhan, A.R. Parikh, E.C. Coutinho, Bioorg. Med. Chem. Lett. 22 (2012) 666–678.
- [23] B. Insuasty, A. Tigueros, F. Orozco, J. Quiroga, R. Abonia, M. Nogueras, A. Sanchez, J. Cobo, Bioorg. Med. Chem. 18 (2010) 4965–4974.
- [24] V. Giansanti, T. Camboni, F. Piscitelli, E. Proserpio, G. La Regina, M.C. Lazze, G. Santin, R. Silvestri, A. Scovassi, Int. J. Biochem. Cell Biol. 41 (2009) 1890–1898.
- [25] A.A. Bekhit, A.M. Hassan, H.A. Abd El Razik, M.M. El-Miligy, E.J. El-Agroudy, Ael-D. Bekhit, Eur. J. Med. Chem. 94 (2015) 30–44.
- [26] R. Raj, A. Saini, J. Gut, P.J. Rosenthal, V. Kumar, Eur. J. Med. Chem. 95 (2015) 230–239.
- [27] (a) R. Raj, V. Mehra, J. Gut, P.J. Rosenthal, K.J. Wicht, T.J. Egan, M. Hopper, L.A. Wrischnik, K.M. Land, V. Kumar, Eur. J. Med. Chem. 84 (2014) 425–432; (b) R. Raj, C. Biot, S. Carrère-Kremer, L. Kremer, Y. Guérardel, J. Gut, P.J. Rosenthal, D. Forge, V. Kumar, Chem. Biol. Drug Des. 83 (2014) 622–629; (c) A. Singh, A. Rani, J. Gut, P.J. Rosenthal, V. Kumar, Chem. Biol. Drug Des. (2017), <http://dx.doi.org/10.1111/cbdd.12982> (in press); (d) A. Singh, J. Gut, P.J. Rosenthal, V. Kumar, Eur. J. Med. Chem. 125 (2017) 269–277; (e) P. Singh, R. Raj, P. Singh, J. Gut, P.J. Rosenthal, V. Kumar, Eur. J. Med. Chem. 71 (2014) 128–134.
- [28] H.C. Kolb, K.B. Sharpless, Drug Discov. Today 8 (2003) 1128–1137.
- [29] R. Raj, P. Singh, P. Singh, J. Gut, P.J. Rosenthal, V. Kumar, Eur. J. Med. Chem. 62 (2013) 590–596.
- [30] J. B. Jensen, D. L. Doolan, Ed.; Humana: Totowa, NJ (2002) 477–488.
- [31] A. Singh, P.J. Rosenthal, Antimicrob. Agents Chemother. 45 (2001) 949–951.



**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 2018/ 2019**

*Semestre printemps*  
**1<sup>ère</sup> 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**  
**Tuteur :**

Un article en anglais vous a été distribué.

**Question 1**

Proposer un titre en français pour cet article

**Question 2**

Proposer 3 à 5 mots clefs en français pour cet article

**Question 3**

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

Le résumé doit être écrit dans la grille en page 3 (un mot par case).

Remarque : la grille contient plus de 250 cases.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1									
2									
3									
4									
5									
6									
7									
8									
9									
10									
11									
12									
13									
14									
15									
16									
17									
18									
19									
20									
21									
22									
23									
24									
25									
26									
27									
28									
29									
30									
31									
32									

---

## 1. Introduction

Visceral adipose tissue locates around internal organs, including blood vessels. The perivascular adipose tissue (PVAT), which surrounds some great blood vessels and is considered to be a supporting structure, is reported to exert vascular-related effects, such as relaxation and remodeling [1]. In contrast to the blood vessel wall, little attention has been paid to the role of PVAT in the processes of vascular physiology.

PVAT is not only a structural support for blood vessels, but also a functional component of the vasculature, which independently exerts effects on adjacent vascular walls and plays a role in

maintaining the normal physiological functions of blood vessels [2]. For example, epicardial adipose tissue has been reported to be involved in cardiovascular diseases, and is an indicator of cardiovascular risk [3]. This association is independent of hypertension, dyslipidemia and diabetes, suggesting a direct local effect of PVAT on vascular diseases. Moreover, adipose tissue can affect metabolic processes. It has been suggested as the link between vascular physiology and metabolic complications, especially diabetes mellitus [4,5], which greatly affects vascular walls.

Vascular injury induced by high glucose levels can lead to endothelial cell dysfunction and inflammatory cytokine production. As an important molecule in endothelium, endothelial nitric oxide synthase (eNOS) is a key factor for the maintenance of normal endothelial functions, and its dysfunction can affect blood vessels [6]. Inflammation plays an important role in the pathogenesis of vascular complications caused by diabetes [7], and the infiltration of inflammatory cells has an important impact in vascular diseases, which is also considered to play an important role in the initiation of insulin resistance [8,9]. Intercellular cell adhesion molecule-1 (ICAM1) plays pivotal roles in inflammatory cell infiltration into

the vascular wall [10]. In addition, it is reported that the matricellular protein osteopontin (OPN) is closely associated with pathologic calcification in cells and tissues [11], which is closely correlated with the effects of diabetes on blood vessels.

The effect of PVAT on the progression of pathophysiology of diabetes in arteries is unknown. In the clinic, we are often plagued by postoperative restenosis in patients with diabetes who have received angioplasty. In this study, we investigated the effect of PVAT on blood vessels after balloon injury in diabetic rats, and evaluated the potential therapeutic applications of PVAT for restenosis prevention after vascular angioplasty in diabetes. To simulate an angioplasty injury, we performed an established balloon-induced carotid artery injury. To determine whether PVAT can maintain the endothelial function, we transplanted PVAT, harvested from the abdominal cavity, to the injured region of the carotid artery, which is normally devoid of PVAT, and without other confounding effects. We also examined the expression of related inflammatory factors to assess the effect of PVAT on vascular injury in diabetic rats. This is a novel study to explore the protective role of PVAT in vascular angioplasty for diabetes. Our findings support the idea that PVAT can maintain the normal physiological function of blood vessels, by protecting endothelium, inhibiting inflammatory factors and attenuating intimal hyperplasia after vascular injury in diabetes.

## 2. Materials and methods

### 2.1. Cell lines and culture

Human vascular endothelial cells (VECs) were cultured in endothelial cell complete medium with 1% endothelial cell growth supplement (all from ScienCell, Santiago, CA, USA). 3T3-L1 preadipocyte cells (Cell Resource Center, Institute of Basic Medical Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College) were cultured in Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM)/high-sugar (Hyclone, Logan, UT, USA) with 10% fetal bovine serum (FBS) (Gibco, Carlsbad, CA, USA). All cells were cultured at 37 °C with 5% CO<sub>2</sub> in a humidified atmosphere.

### 2.2. 3T3-L1 preadipocyte differentiation induction and Oil-Red-O staining

Confluent 3T3-L1 preadipocytes were treated for 2 days with insulin (10 µg/mL) (Sigma-Aldrich, St Louis, MO, USA), 3-isobutyl-1-methylxanthine (IBMX; 0.5 mM) (Sigma-Aldrich, St Louis, MO, USA), and dexamethasone (1 µM) (Sigma-Aldrich, St Louis, MO, USA) in DMEM/high-sugar medium containing 10% FBS, followed by treatment for another 2 days with insulin (10 µg/mL) alone in DMEM/high-sugar medium containing 10% FBS. Afterwards, cells were replenished with DMEM/high-sugar medium every 2 days. After 10–12 days, approximately 80% of cells had differentiated into adipocytes, identified by lipid droplets in the cytoplasm.

After removal of culture medium, cells were washed 3 times with phosphate buffered saline (PBS) and fixed with 4% formaldehyde at room temperature (20–25 °C) for 10 min. After washing with PBS, cells were stained with Oil-Red-O solution for 30 min. Cells were then washed twice with 60% isopropyl alcohol for 1 min, and then washed once with PBS [12]. Images were acquired by microscopy (DMI4000 B; Leica Microsystems, Wetzlar, Germany).

### 2.3. Western blot analysis

Proteins extracted from cells or tissues by lysis were separated

by SDS-PAGE, and then transferred to a polyvinylidene fluoride membrane. Specific proteins were detected using the following antibodies: anti-eNOS was bought from Cell Signaling Technology (Danvers, MA, USA), anti-OPN and anti-tubulin were from Sigma-Aldrich (St Louis, MO, USA), and anti-ICAM1 was from Boster Biological Technology, Ltd. (Wuhan, China). Bovine serum albumin (5%) in Tris-buffered saline with Tween20 was used as the blocking and washing solution. Horseradish peroxidase-conjugated secondary antibodies were then incubated with the blot, and antibody complexes were detected using an electrochemiluminescence kit (Engreen, Beijing, China).

### 2.4. RNA extraction and quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR)

Total RNA was extracted using Trizol reagent (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) according to the manufacturer's protocol, and quantified using a Nano Drop 2000 spectrophotometer (ThermoFisher Scientific, Bremen, Germany). cDNAs were produced from the mRNAs using GenestarScriptRT (Genestar Biotech, Beijing, China). qRT-PCR was performed in a Bio-Rad CFX-96 System (Bio-Rad, Foster City, CA, USA) using SYBR Premix (Genestar Biotech, Beijing, China). The specific forward (F) and reverse (R) primers used were: eNOS: F: 5'-TGATGGCGAAGCGAGTGAAG-3', R: 5'-ACTCATCCATACACAGGACCC-3'; OPN: F: 5'-GAAGTTTCGACACCTGACAT-3', R: 5'-GTATGCACCATTCAACTCCTCG-3'; ICAM1: F: 5'-TGCCACCATCACTGTATTTCG-3', R: 5'-ATCCACGGAGCAGCAC-TACT-3'; and β-actin: F: 5'-AGCCATGTACGTAGCCATCC-3', R: 5'-CTCTCAGCTGTGGTGGTAA-3'. Relative mRNA expression levels were normalized to the levels of the endogenous reference gene, β-actin.

### 2.5. Animals and experimental design

This study complied with the National Institutes of Health guide for the care and use of Laboratory animals (NIH Publications No. 8023, revised 1978) and the Animal Management Rule of the Chinese Ministry of Health, and was approved by the Animal Care Committee of Peking Union Medical College. Adult male Sprague-Dawley (SD) rats, with a mean weight of 350 g, were obtained from the Laboratory Animal Center of Peking Union Medical College Hospital. The diabetic rats were prepared by injecting twice with streptozotocin (65 mg/kg) and blood glucose levels were assessed (17.8–23.2 mM, average value 20.6 ± 1.9 mM). To simulate an angioplasty injury in diabetes, we used a Fogarty balloon catheter (2F, Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) to perform the established balloon-induced carotid artery injury. The rats received transplanted PVAT, harvested from the abdominal visceral adipose tissue of adult male donor rats, into balloon-injured internal carotid arteries. After two weeks, the rats were anesthetized by the injection of pentobarbital sodium. Two centimeters of the carotid arteries were isolated and cleaned of surrounding tissue for the following experiments.

### 2.6. Histological analysis

The harvested carotid arteries were processed using standard procedures in graded alcohols and xylene, then paraffin-embedded. Paraffin-embedded slices were serially sectioned at 4 mm intervals. The slides were stained with hematoxylin-eosin, and observed by microscopy (DMI4000 B; Leica Microsystems, Wetzlar, Germany). The areas of neointima and media were measured using Image-Pro Plus 6.0 software (Media Cybernetics, Inc., Bethesda, MD, USA), and

the ratio of intima area to media area (I/M) was calculated [13].

Immunohistochemical (IHC) staining was also performed on the sectioned internal carotid arteries to assess the quantity and location of various cytokines. We have described the protocol for IHC staining in detail in our previous report [14]. Briefly, after blocking in PBS containing 5% goat serum for 30 min at room temperature (20–25 °C), the sections were incubated overnight at 4 °C with primary antibody (1:200). The following day, signal amplification was performed with horseradish peroxidase (HRP)-conjugated goat anti-rabbit IgG secondary antibody (Zhongshan Jinqiao Biotechnology Co., Ltd, Beijing, China). The stained slides were observed under the microscope, and cytokine expression levels were quantified using integrated optical density (IOD) values generated by Image-Pro Plus 6.0 software.

### 2.7. Statistical analysis

All data are expressed as mean  $\pm$  standard error and were compared by ANOVA (using SPSS19.0). Differences are considered significant at  $p < 0.05$ .

## 3. Results

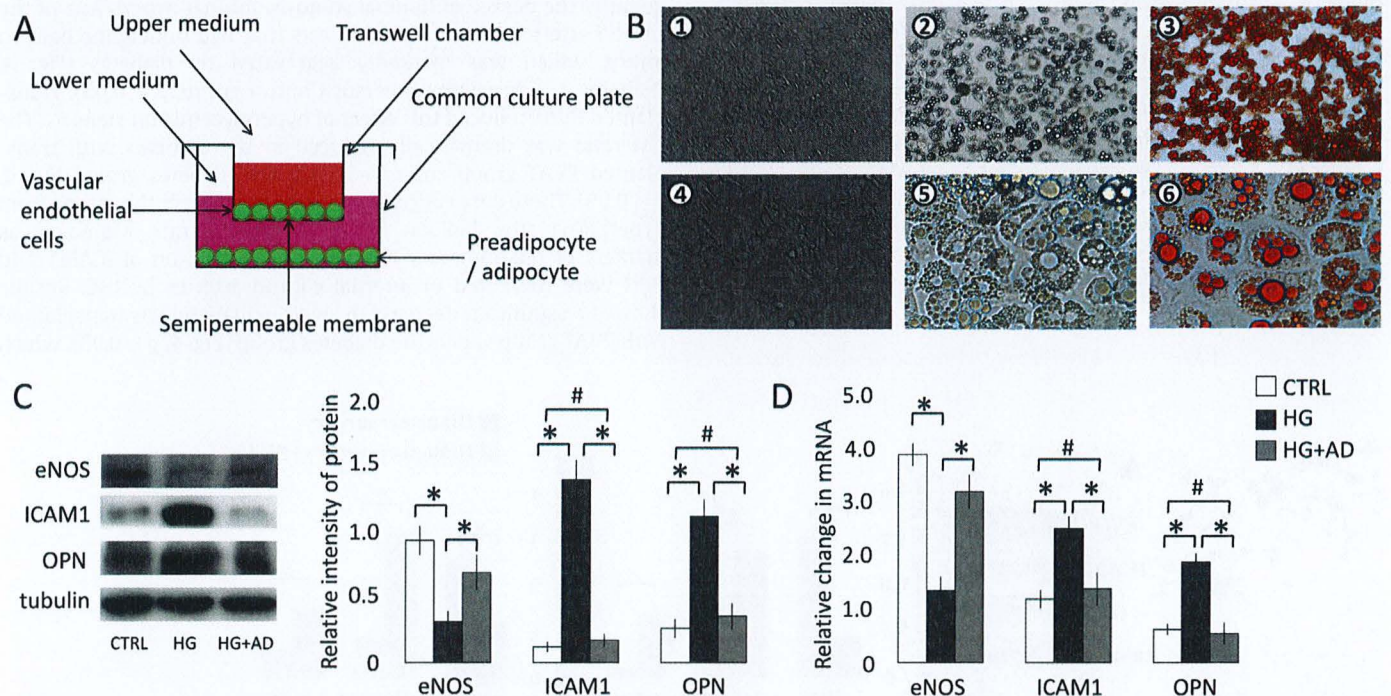
### 3.1. The coculture of adipocytes and VECs *in vitro*

We used a transwell system to coculture adipocytes with VECs (Fig. 1A), divided into two parts: an upper chamber used to culture the VECs, and a lower common culture plate used to culture the adipocytes. Cells communicated through the semipermeable membrane on the bottom of the upper transwell chamber. Adipose cells differentiated from 3T3-L1 preadipocytes, appeared as

accumulated adipose globules and Oil-Red-O positive in cytoplasm (Fig. 1B). Analysis of VECs function-associated molecules exposed to high glucose, cultured with or without adipocytes (Fig. 1C and D), showed eNOS expression was significantly decreased by high glucose in the HG group (HG versus CTRL,  $p < 0.05$ ), while it was elevated in coculture with adipocytes (HG + AD versus HG,  $p < 0.05$ ). Besides, the inflammatory factor OPN, associated with vascular calcification, and ICAM1, related to inflammatory cell infiltration, were all markedly increased in the high glucose group (HG versus CTRL,  $p < 0.05$ ), while they were all attenuated to normal level in coculture with adipocyte (HG + AD versus HG,  $p < 0.05$ ; HG + AD versus CTRL,  $p > 0.05$ ). These results suggested that adipocytes coculture could protect VECs from high glucose stimulation.

### 3.2. The survival of transplanted PVAT

To study the local effect of transplanted PVAT *in vivo*, visceral adipose tissue was collected from the region around the abdominal viscera of donor adult male SD rats. The PVAT was carefully inspected using a dissection microscope, which enabled us to collect adipose tissue depot adjacent to the abdomen viscera. Fig. 2 shows adipose tissue graft images taken during transplant surgery. Fig. 2A shows the exposure and isolation of the left internal carotid artery (white arrow) before transplantation. Fig. 2B shows the survival of transplanted fat two weeks post-operation. The transplanted PVAT (indicated by the black triangle) grew well around the internal carotid artery. The position of the trachea is indicated with a black star. In addition, the transplanted PVAT appeared healthy, with incorporated vessels (black arrows).



**Fig. 1.** Coculture of adipocytes and vascular endothelial cells (VECs) *in vitro*. (A) The transwell used to coculture adipocytes with VECs. (B) Light microscope images of 3T3-L1 preadipocytes and adipocytes, showing lipid droplets and Oil-Red-O positive in cytoplasm. 1: 3T3-L1 preadipocytes shown in 50  $\times$  magnified image, 2: adipocytes and lipid droplets in the cytoplasm shown in 50  $\times$  magnified image, 3: adipocytes and lipid droplets in the cytoplasm stained with Oil-Red-O shown in 50  $\times$  magnified image, 4: 3T3-L1 preadipocytes shown in 400  $\times$  magnified image, 5: adipocytes and lipid droplets in the cytoplasm shown in 400  $\times$  magnified image, 6: adipocytes and lipid droplets in the cytoplasm stained with Oil-Red-O shown in 400  $\times$  magnified image. (C) Protein expression of functional molecules in VECs by western blot analysis. (D) Gene transcription of functional molecules in VECs. CTRL: VECs cultured in normal medium with 5 mM glucose. HG: VECs cultured in high glucose (20 mM) medium. HG + AD: VECs cultured in high glucose (20 mM) medium, and cocultured with adipocytes. \* $p < 0.05$ , # $p > 0.05$ .

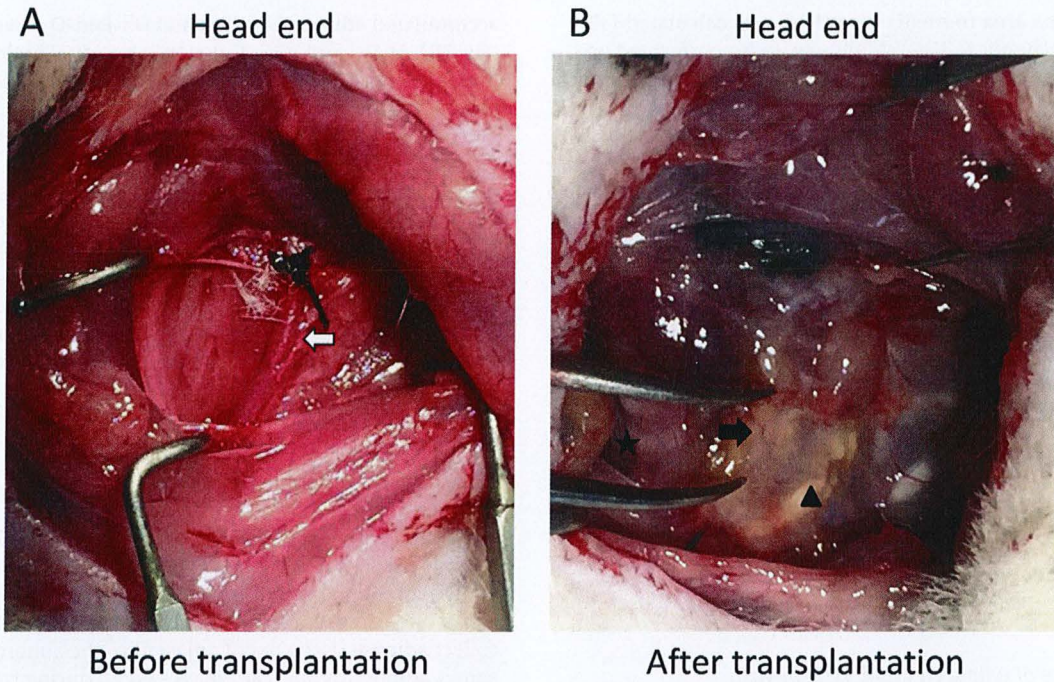


Fig. 2. Adipose tissue graft images taken during transplant surgery (head end uppermost).

3.3. Transplanted PVAT corrected the cytokine expression in artery exposed to hyperglycemia

The expression of eNOS was elevated in the diabetes + surgery + PVAT group compared with the diabetes + surgery group (Fig. 3,  $p < 0.05$ ). However, OPN, a matricellular protein involved in pathologic calcification in blood vessels, was significantly attenuated by the transplanted PVAT (Fig. 3,  $p < 0.05$ ). The pathological processes of vascular diseases are connected with inflammatory cell infiltration, in which ICAM1 is involved. The transplanted adipose tissue significantly down-regulated the expression of ICAM1 in the diabetes + surgery + PVAT group compared with the diabetes + surgery group (Fig. 3,  $p < 0.05$ ). Correcting the expression of functional factors could be the mechanism of action of transplanted PVAT in protecting injured blood vessels from high glucose stimulation.

3.4. Transplanted PVAT protected endothelial function after balloon injury in diabetic rats

Representative cross-sections of the carotid arteries from different groups are shown in Fig. 4. The I/M ratio was used to quantify the degree of luminal stenosis. Intimal hyperplasia of the carotid arteries was observed in rats that had undergone balloon injury, which was markedly aggravated by diabetes (Fig. 4, Diabetes + surgery group versus Control group,  $p < 0.05$ ). Transplanted PVAT reduced this effect of hyperglycemia on stenosis. The I/M ratio was dramatically reduced in the diabetes with transplanted PVAT group compared with the diabetes group (Fig. 4,  $p < 0.05$ ). These data suggest that PVAT can protect the intima from hyperplasia after balloon injury in diabetic rats. Moreover, as markers of inflammatory damage, the expression of ICAM1 and OPN were measured in internal carotid arteries by IHC. Results showed a significant decrease in levels in diabetic rats transplanted with PVAT group versus the diabetes group (Fig. 4,  $p < 0.05$ ), which

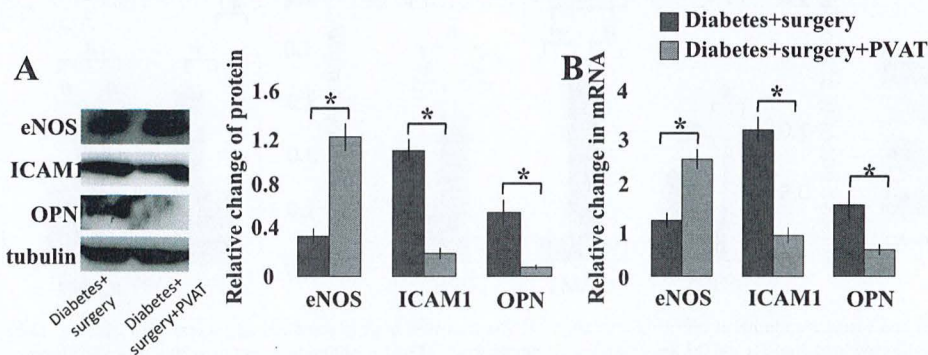
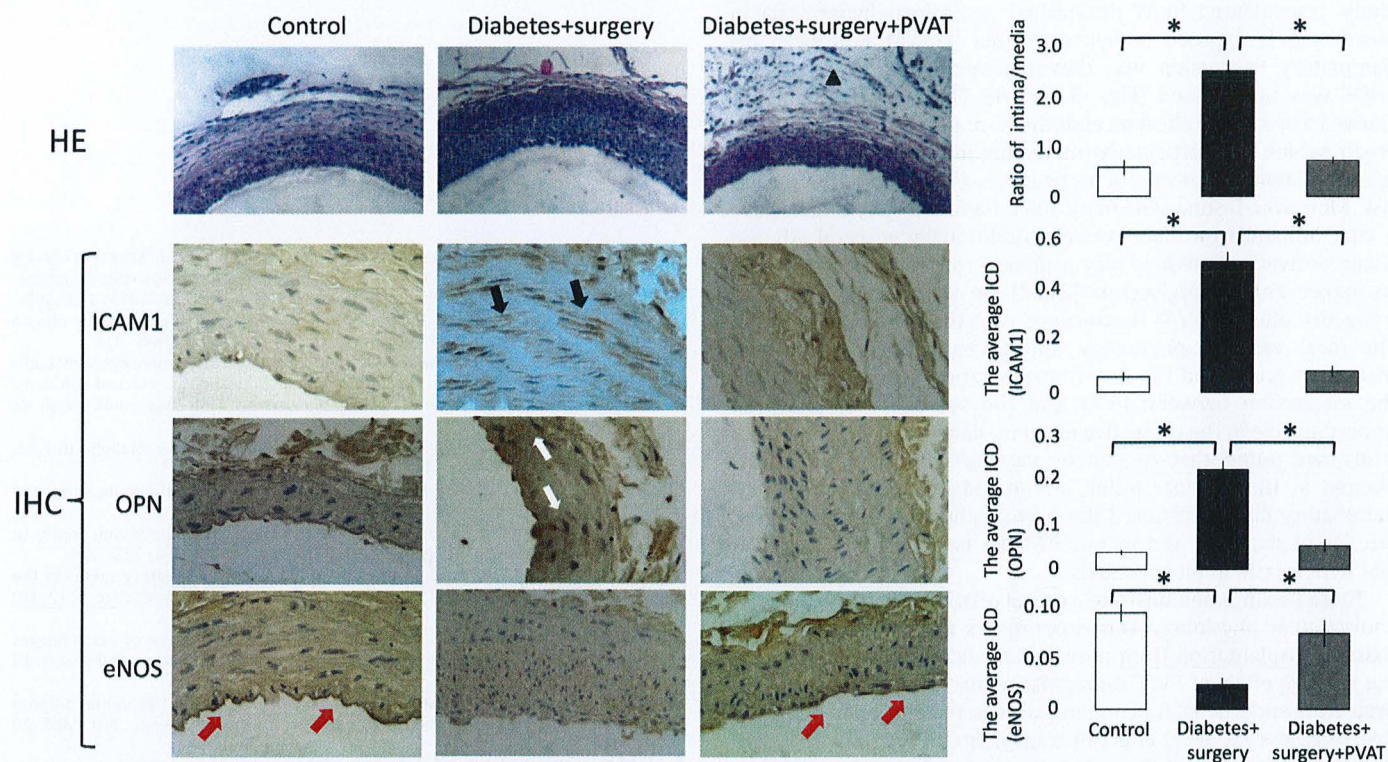


Fig. 3. Transplanted perivascular adipose tissue (PVAT) corrected the expression of functional and inflammatory factors in the internal carotid artery. (A) Western blot analysis of the protein translation. (B) Quantitative real-time polymerase chain reaction analysis of the gene transcription. Diabetes + surgery: the internal carotid artery derived from diabetic rats received vascular angioplasty surgery only. Diabetes + surgery + PVAT: the internal carotid artery derived from diabetic rats received vascular angioplasty surgery and visceral adipose tissue transplantation. \* $p < 0.05$ .



**Fig. 4.** Transplanted perivascular adipose tissue (PVAT) attenuated neointimal hyperplasia, decreased inflammatory factors and protected endothelial function in diabetic rats. Hematoxylin-eosin (HE; 100 × magnification) and immunohistochemical (IHC; 400 × magnification) stained sections of the internal carotid arteries from rats (black triangle indicates the transplanted PVAT in HE stained section). Control group: normal rats were used as a control group. Diabetes + surgery group: the internal carotid artery derived from diabetic rats received vascular angioplasty surgery only. Diabetes + surgery + PVAT group: the internal carotid artery derived from diabetic rats received vascular angioplasty surgery and visceral adipose tissue transplantation. The black arrow indicates the staining point of intercellular cell adhesion molecule-1 (ICAM1), the white arrow indicates the staining point of osteopontin (OPN), and the red arrow indicates the staining point of endothelial nitric-oxide synthase (eNOS). \* $p < 0.05$ . (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

were in accordance with the previous results *in vitro* (Fig. 1). Additionally, transplanted PVAT can also restore the expression of eNOS (Fig. 4, the diabetes with transplanted PVAT group compared with the diabetes group,  $p < 0.05$ ). All stained arterial slide results directly demonstrated that PVAT could protect endothelial function after balloon injury in diabetic rats.

#### 4. Discussion

In this study, we demonstrate the effect of PVAT on the expression of inflammatory factors and neointima formation in blood vessels exposed to diabetes, which is associated with the upregulation of eNOS and downregulation of inflammatory cytokines. As diabetes-induced stenosis is attenuated by inhibiting intimal hyperplasia, these changes are also associated with transplanting visceral fat to the perivascular location after vascular balloon injury in diabetes. Our findings suggest that PVAT downregulates inflammatory factors, conserves normal endothelial function, and inhibits intimal hyperplasia, which potentially protects blood vessels from the influence of hyperglycemia.

Adipose tissue is not merely a reservoir for energy storage, but also maintains endothelial function, and contributes to progression of vascular physiology [15]. To test its protective effects on endothelium in high glucose level, we have established a model in which VECs are cocultured with adipocytes. As a protective factor in vessels, eNOS is expressed in normal endothelia, and maintains the function of arterial walls. However, the expression of eNOS can be significantly decreased by endothelial injury induced by

angioplasty or diabetes. In addition, vascular remodeling after angioplasty is often disturbed by inflammatory factors, such as ICAM1 and OPN, which play unfavorable roles in initiating vascular inflammation, pathologic calcification, and intimal hyperplasia, potentially leading to the development of restenosis in diabetes [16,17]. In our coculture model, adipose cells augmented eNOS expression of VECs, but attenuated the inflammatory factors ICAM1 and OPN (Fig. 1). This suggests that adipocytes can reverse the inflammatory changes of VECs influenced by high glucose. Previous studies demonstrate that factors secreted from adipocytes may have a protective role in endothelium, such as adipokines and angiogenic molecules [18]. Besides, another study demonstrates that anti-inflammatory adiponectin has a direct impact on arteries through its effect on the expression of eNOS [19]. These results suggest that adipocytes could play a role in reducing the dysfunction of vascular endothelial cells exposed to high glucose, by downregulating the expression of inflammatory factors and elevating the expression of protective factor eNOS.

In addition to systemic proinflammatory effects, visceral adipose tissue may exert local effects on adjacent blood vessels [20]. PVAT, the adipose tissue surrounding vessels, is associated with the function and physiology of blood vessels. Investigating the protective effect of PVAT on the vascular wall in diabetes was our objective in this study. To obtain direct evidence that PVAT can maintain vascular function and minimize vascular injury associated with diabetes, we transplanted abdominal visceral adipose tissue from normal rats to the site immediately adjacent to a balloon-injured carotid artery, which is normally devoid of PVAT. In our



study, transplanted PVAT diminished neointimal hyperplasia in blood vessels exposed to hyperglycemia (Fig. 4). Moreover, inflammatory expression was downregulated, and expression of eNOS was upregulated (Figs. 3 and 4). The transplanted PVAT showed a protective effect on endothelium, and led to local vascular repair, which is a particularly interesting finding in diabetes. Diabetic metabolic syndrome, in particular, is associated with vascular risk. Moreover, insulin sensitivity and inflammatory cytokines have a vital influence on blood vessels. Additionally, visceral adipose tissue derived adipokines play a pivotal role in relieving insulin resistance and hyperglycemia [21,22]. So we speculate that the protective effect of PVAT is associated with the secretory functions. The local vascular physiology differences between the transplantation group and the non-transplantation group suggest that the interaction between PVAT and the vascular wall plays an important role in the protective effect in diabetes. By *in vivo* animal study, we found that exogenous visceral adipose tissue transplanted at the vascular lesion attenuated the expression of inflammatory factors, restored the normal physiological function of arteries in diabetes, and maintained the balance between repair and hyperplasia in blood vessels.

These findings demonstrate a causal relationship between PVAT and vascular physiology. Our experiments using visceral adipose tissue transplantation from normal rats successfully demonstrate the positive effect of PVAT on regulating neointima formation and protecting endothelial function in diabetes. In addition to being the first to assess the local effect of transplanted PVAT on the vasculature, our model is subtle in that the region of carotid is normally devoid of PVAT. In this study, we provide direct evidence that PVAT may protect against vascular dysfunction accelerated by diabetes. Inhibition of ICAM1 and OPN may provide a therapeutic approach to attenuate the effects of diabetes on vascular stenosis. Since we observed the correlation between PVAT and vascular physiology, further investigation of these mechanisms is required. PVAT's physiological role in the maintenance of vascular homeostasis and vascular remodeling remains to be elucidated, which is the direction we intend to pursue for next experiments. Here, we show for the first time that cross-talk between blood vessels and PVAT may have a protective role in diabetes-associated vascular complications. Depending on the functional properties, PVAT could restore the balance of metabolic processes in diabetic vasculopathy, regulate inflammatory reactions in the vascular wall, and contribute to vascular remodeling after angioplasty in diabetes.

## References

- [1] R. Aghamohammadzadeh, R.D. Unwin, A.S. Greenstein, et al., Effects of obesity on perivascular adipose tissue vasorelaxant function: nitric oxide, inflammation and elevated systemic blood pressure, *J. Vasc. Res.* 52 (2015) 299–305.
- [2] M. Takaoka, D. Nagata, S. Kihara, et al., Periadventitial adipose tissue plays a critical role in vascular remodeling, *Circ. Res.* 105 (2009) 906–911.
- [3] G. Iacobellis, M.C. Ribaldo, F. Assael, et al., Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88 (2003) 5163–5168.
- [4] J.C. McNelis, J.M. Olefsky, Macrophages, immunity, and metabolic disease, *Immunity* 41 (2014) 36–48.
- [5] P. Libby, Inflammatory mechanisms: the molecular basis of inflammation and disease, *Nutr. Rev.* 65 (2007) S140–S146.
- [6] M. Liu, G. Xiang, J. Lu, et al., Trail protects against endothelium injury in diabetes via Akt-eNOS signaling, *Atherosclerosis* 237 (2014) 718–724.
- [7] R.M. Pollack, M.Y. Donath, D. LeRoith, et al., Anti-inflammatory agents in the treatment of diabetes and its vascular complications, *Diabetes Care* 39 (2016) S244–S252.
- [8] S.U. Amano, J.L. Cohen, P. Vangala, et al., Local proliferation of macrophages contributes to obesity-associated adipose tissue inflammation, *Cell Metab.* 19 (2014) 162–171.
- [9] B. Ramkhalawon, E.J. Hennessy, M. Ménager, et al., Netrin-1 promotes adipose tissue macrophage retention and insulin resistance in obesity, *Nat. Med.* 20 (2014) 377–384.
- [10] A.M. Hopkins, A.W. Baird, A. Nusrat, ICAM-1: targeted docking for exogenous as well as endogenous ligands, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 56 (2004) 763–778.
- [11] Y. Matsui, S.R. Rittling, H. Okamoto, et al., Osteopontin deficiency attenuates atherosclerosis in female a polipoprotein E-deficient mice, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 23 (2003) 1029–1034.
- [12] W. Ma, S. Lu, T. Sun, et al., Twist 1 regulates the expression of PPAR $\gamma$  during hormone-induced 3T3-L1 preadipocyte differentiation: a possible role in obesity and associated diseases, *Lipids Health Dis.* 13 (2014) 132.
- [13] L. Ni, Z. Wang, T. Li, et al., Heme oxygenase-1 alleviates cigarette smoke-induced restenosis after vascular angioplasty by attenuating inflammation in rat model, *Toxicol. Lett.* 245 (2016) 99–105.
- [14] G.H. Yang, Y.C. Li, Z.Q. Wang, et al., Protective effect of melatonin on cigarette smoke-induced restenosis in rat carotid arteries after balloon injury, *J. Pineal Res.* 57 (2014) 451–458.
- [15] P.A. Svensson, B. Wahlstrand, M. Olsson, et al., CDKN2B expression and subcutaneous adipose tissue expandability: possible influence of the 9p21 atherosclerosis locus, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 446 (2014) 1126–1131.
- [16] X. Su, X. Chen, L. Liu, et al., Intracellular adhesion molecule-1 K469E gene polymorphism and risk of diabetic microvascular complications: a meta-analysis, *PLoS One* 8 (2013) e69940.
- [17] R. Kato, Y. Momiyama, R. Ohmori, et al., High plasma levels of osteopontin in patients with restenosis after percutaneous coronary intervention, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 26 (2006) e1–2.
- [18] M.E. Trujillo, P.E. Scherer, Adipose tissue-derived factors: impact on health and disease, *Endocr. Rev.* 27 (2006) 762–778.
- [19] F.M. Cerqueira, L.I. Brandizzi, F.M. Cunha, et al., Serum from calorie-restricted rats activates vascular cell eNOS through enhanced insulin signaling mediated by adiponectin, *PLoS One* 7 (2012) e31155.
- [20] D.M. Ouwens, H. Sell, S. Greulich, et al., The role of epicardial and perivascular adipose tissue in the pathophysiology of cardiovascular disease, *J. Cell. Mol. Med.* 14 (2010) 2223–2234.
- [21] J.S. Nam, H.M. Kang, J. Kim, et al., Transplantation of insulin-secreting cells differentiated from human adipose tissue-derived stem cells into type 2 diabetes mice, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 443 (2014) 775–781.
- [22] D.P. Andersson, J. Laurencikiene, J.R. Acosta, et al., Circulating and adipose levels of adipokines associated with insulin sensitivity in non-obese subjects with type 2 diabetes, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (2016) 1883 jc.

**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 2018/ 2019**

*Semestre printemps*  
**1<sup>ère</sup> 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**  
**Tuteur :**

**Un article en anglais vous a été distribué.**

**Question 1**

Proposer un titre en français pour cet article

**Question 2**

Proposer 3 à 5 mots clefs en français pour cet article

**Question 3**

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

Le résumé doit être écrit dans la grille en page 3 (un mot par case).

Remarque : la grille contient plus de 250 cases.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1									
2									
3									
4									
5									
6									
7									
8									
9									
10									
11									
12									
13									
14									
15									
16									
17									
18									
19									
20									
21									
22									
23									
24									
25									
26									
27									
28									
29									
30									
31									
32									

Obesity has become a global public health challenge affecting almost one-half billion adults (1) and an estimated 40 million children (2). Large artery disease is very common in

obese patients and manifests clinically as myocardial infarction, stroke, and hypertension (3). Small artery disease is also common in obesity and contributes to the development of hypertension and microvascular disease due to changes in peripheral resistance and local autoregulation (4). Historically, the small artery dysfunction in obesity has been attributed to damage to the endothelium (5), most notably to generation and release of nitric oxide (NO) (6). More

---

recently, however, appreciation has grown for an additional mechanism by which vascular damage occurs in obesity; the function of fat surrounding arteries, or perivascular adipose tissue (PVAT). The PVAT surrounds the majority of blood

vessels in the body and, in addition to adipocytes, contains inflammatory cells, stem cells, and microvasculature. In health, PVAT modulates the contractile tone of adjacent small arteries by secreting vasodilatory molecules. These adipose-derived vasodilators act independently of the endothelium and include adiponectin (7), NO (7), hydrogen sulfide (8), and palmitic acid methyl ester (9). In 2009, we performed the first human small artery study of PVAT and showed that subcutaneous gluteal PVAT from lean healthy individuals reduced adrenergic constriction in adjacent arteries, an "anticontractile" effect. However, in patients with metabolic syndrome the vasodilatory effect of the PVAT was entirely lost, due to dual processes of adipose tissue hypoxia and inflammation, both of which are established sequelae of obesity in fat depots (7). More recently, we have seen that macrophage activation in adipose tissue contributes to the attenuation in PVAT anticontractile effect (10).

Bariatric surgery has been performed for nearly 60 years and is established as the most effective clinical intervention to achieve both significant and sustained weight-loss in severely obese individuals. There are 3 types of bariatric surgical procedures: restrictive, malabsorptive, and combined operations (11). Gastric bypass surgery is a combination of restriction and malabsorption and has been shown to achieve a significantly higher degree of weight loss than restrictive bariatric surgery (12).

Bariatric surgery also dramatically improves cardiovascular risk profiles in obese patients and reduces overall mortality (13,14). The mechanisms that underlie these cardiovascular improvements remain unclear, however. In the present study we investigated the effects of bariatric surgery achieved by the gastric bypass method on the vasodilatory properties of PVAT. We report amelioration of inflammation in PVAT with complete restoration of anticontractile activity as a consequence of improved adiponectin and NO bioavailability, despite persisting obesity.

## Methods

**Study population.** Patients with severe obesity (body mass index [BMI]  $>35 \text{ kg/m}^2$ ) who were awaiting gastric bypass surgery ( $n = 15$ ) and lean healthy volunteers ( $n = 7$ ) were recruited after full informed written consent in accord with local research ethics committee approval. All participants provided a fasting venous blood sample for the measurement of inflammatory markers and adipokines.

The study participants also provided gluteal subcutaneous fat samples ( $1.5 \times 1.5 \times 1.5 \text{ cm}$ ) by undergoing a surgical biopsy under local anesthesia (7). The sample was immediately processed in 3 sections. One part was stored for immunohistology, the second was snap-frozen for estimation of NO levels, and the remainder was used to harvest small subcutaneous arteries with micro-dissection.

Blood pressure was recorded as a mean of 3 recordings measured with a semi-automated machine (OMRON

705CP, White Medical, Clifton-Upon-Dunsmore, United Kingdom), whereas the participants were seated at rest for 15 min.

Further measurements including BMI and waist circumference were also recorded.

The obese patients were invited to return for a follow-up assessment, including a biopsy, 6 months after bariatric surgery.

**Biochemical analyses.** High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) was measured in serum by an in-house, antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent assay technique with anti-human CRP antibodies, calibrators, and controls from Abcam (Cambridge, United Kingdom). Interleukin-6, tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , adiponectin, leptin, and resistin were measured in serum, and E-selectin was measured in plasma, all with DuoSet ELISA development kits from R&D Systems (Abingdon, United Kingdom).

**Wire myography.** One section of the gluteal fat biopsy was placed in chilled physiological saline solution (composition in mmol/l: sodium chloride 118, potassium chloride 3.4, magnesium sulphate 1.2, calcium chloride 1, sodium bicarbonate 25, glucose 11, potassium orthophosphate 1.2) and oxygenated. The dissection dish was placed on ice during microdissection to preserve the integrity of the tissue, whereas arterial segments 250 to 350  $\mu\text{m}$  in diameter were harvested, 1 segment with PVAT intact, and the adjacent segment devoid of PVAT. Both segments came from the same artery.

Endothelium denuded vessels were mounted on 40- $\mu\text{m}$  wires and studied with wire myography (Danish MyoTech, Aarhus, Denmark).

The mounted vessel segments were oxygenated and maintained at a temperature of 37°C before vessel diameter and wall tension was normalized as previously described (7,15). Vessels were challenged with a 60-mmol/l high-potassium physiological saline solution to establish viability and baseline constriction.

Each vessel segment was stimulated with cumulative doses of norepinephrine (Sigma-Aldrich, Dorset, United Kingdom) at the following doses:  $10^{-9}$ ;  $10^{-8}$ ;  $3 \times 10^{-8}$ ;  $10^{-7}$ ;  $3 \times 10^{-7}$ ;  $5 \times 10^{-7}$ ;  $10^{-6}$ ;  $2 \times 10^{-6}$ ;  $3 \times 10^{-6}$ ;  $5 \times 10^{-6}$ ;  $10^{-5}$ ;  $2 \times 10^{-5}$ ; and  $3 \times 10^{-5} \text{ mol/l}$ . Contractile responses to norepinephrine are presented as a percentage of high-potassium physiological saline solution constriction, consistent with published data (7,16–18).

**Pharmacological assessment.** Pharmacological protocols were applied to study the effect of PVAT on adjacent small arteries. In each case 2 segments of the same artery were prepared with and without PVAT attached as previously described (7).

The role of oxidative stress was evaluated by incubation of samples from pre-operative patients with superoxide dismutase and catalase (superoxide dismutase, Sigma-Aldrich,

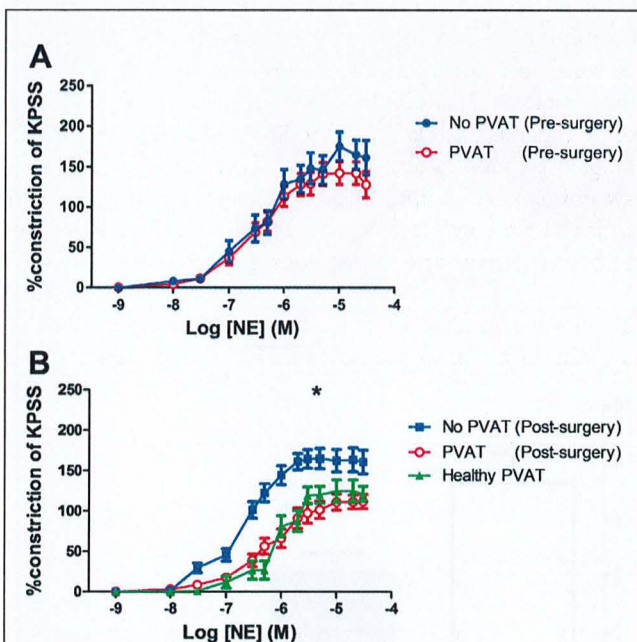
## Abbreviations and Acronyms

- AdipoR1** = adiponectin receptor 1
- BMI** = body mass index
- hsCRP** = high-sensitivity C-reactive protein
- NO** = nitric oxide
- PVAT** = perivascular adipose tissue
- TNF** = tumor necrosis factor

100- $\mu$ /ml incubation period 45 min; and catalase, Sigma-Aldrich, 100- $\mu$ /ml incubation period 45 min;  $n = 4$ ).

Further protocols assessed the contribution of NO and adiponectin to PVAT function in samples taken from patients after weight loss. Arteries with PVAT were incubated with blocking peptide for adiponectin receptor 1 (AdipoR1) (5  $\mu$ g/ml,  $1.6 \times 10^{-4}$  mol/l, Enzo Life Sciences; 45 min;  $n = 7$ ) and N5-[imino(methylamino)methyl]-L-ornithine, citrate ( $5 \times 10^{-5}$  mol/l, Sigma; 45 min;  $n = 4$ ). **NO assay.** Five paired pre-operative and post-operative frozen PVAT samples were homogenized by suspending the tissue in 400  $\mu$ l of lysis buffer (50 mmol/l Tris base, 150 mmol/l sodium chloride, 2 mmol/l ethylenediaminetetraacetic acid, 2 mmol/l ethyleneglycoltetraacetic acid, 40 mmol/l  $\beta$ -glycerophosphate, 50 mmol/l sodium fluoride, 10 mmol/l sodium pyrophosphate, 10% glycerol, 1% Triton X-100 [pH 7.4]) and protease inhibitor (Complete Mini EDTA-Free; Roche Diagnostics, Basel, Switzerland) on ice and using a Dounce (glass/glass) tissue grinder set (Sigma-Aldrich). Upon complete homogenization, the solution was incubated at 4°C for 10 min, then centrifuged for 10 min at 16,000  $g$ . The resulting supernatant was then removed for application of the assay.

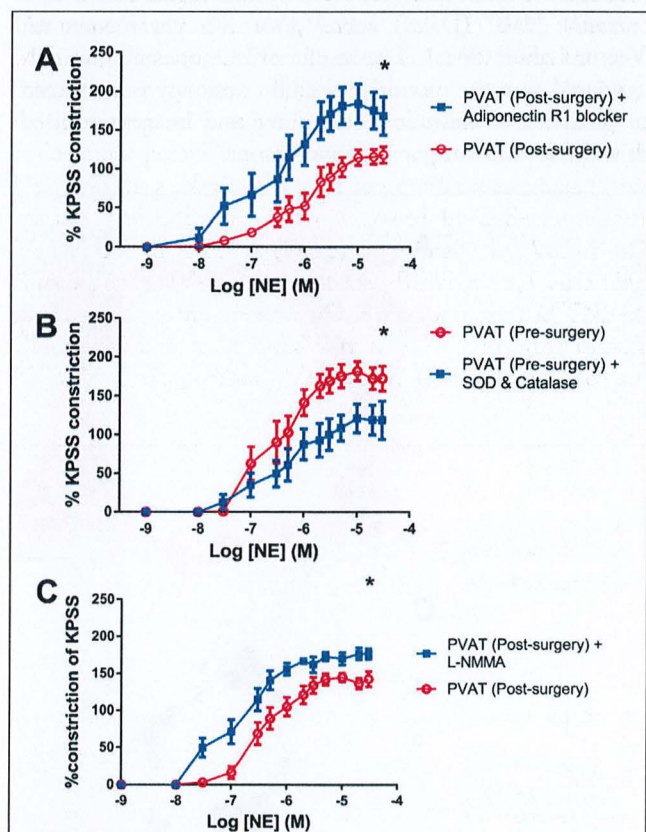
Total nitrate/nitrite concentration was measured with a NO colorimetric assay kit according to the instructions of the manufacturer (Abcam).



**Figure 1** Effect of PVAT on Small Artery Tone Before and After Surgery

(A) In pre-surgery patients, the presence of perivascular adipose tissue (PVAT) did not affect vessel contractility as compared with skeletonized segments of the same vessel ( $n = 20$ ,  $p = 0.95$ ). (B) In post-surgery patients, the presence of PVAT had a significant anticontractile effect on the small artery contractility ( $n = 15$ ,  $*p < 0.01$ ). KPSS = high-potassium physiological saline; Log [NE] (M) = log of the molar concentration of norepinephrine.

**Immunohistochemistry.** MACROPHAGE MARKERS AND TNF- $\alpha$ . Immediately after dissection, tissue from each gluteal biopsy consisting of skin and subcutaneous fat was placed in 4% paraformaldehyde in phosphate buffered saline for 24 h and subsequently processed to paraffin wax blocks. Consecutive 5- $\mu$ m sections were de-waxed, rehydrated, and immunostained for 2 macrophage markers—CD68 [KP1] (Dako, Glostrup, Denmark; dilution 1:100), and CD68 [PGM1] (Biocare Medical, Concord, California; dilution 1:100)—and the pro-inflammatory cytokine TNF- $\alpha$  (Abcam; dilution 1:100). Antigen retrieval was performed, followed by blocking of endogenous peroxidase and nonspecific protein binding with Dako blocking solutions. Tissue sections were incubated with primary antibodies for 18 h, followed by anti-rabbit/anti-mouse EnVision-HRP (Dako) and finally by Vector SG chromogen kit (Vector Laboratories, Burlingame, California), used to disclose the presence of the macrophages and TNF- $\alpha$ . Color images were captured with a Go-3 QImaging camera (QImaging Corporation, Vancouver, Canada) mounted on



**Figure 2** Pharmacological Protocols on PVAT Pre-Surgery and Post-Surgery

(A) Blocking peptide for polyclonal antibody to adiponectin receptor 1 increases vessel contractility to norepinephrine ( $n = 7$ ,  $p < 0.0001$ ). (B) Incubation with superoxide dismutase (SOD) and catalase rescues the PVAT anticontractile effect in samples taken from pre-surgery patients ( $n = 7$ ,  $p < 0.001$ ). (C) Post-surgery, inhibition of nitric oxide synthase by incubation with N5-[imino(methylamino)methyl]-L-ornithine, citrate (L-NMMA) leads to increased contractility of vessel segments with intact PVAT ( $n = 4$ ,  $*p < 0.001$ ). Abbreviations as in Figure 1.

a Leitz Diaplan microscope (Leica, Wetzlar, Germany). Cells stained with macrophage markers present in adipose tissue were counted, and the results were expressed as cells/mm<sup>2</sup>. For assessment of TNF- $\alpha$ , quantitative analysis of immunostaining was obtained, converting color images to greyscale and with a macro subroutine in an ImagePro version 6.2 image analysis program (MediaCybernetics United Kingdom, Marlow, United Kingdom). The extent of staining was expressed as a percentage of the entire area photographed. Adipocyte size was quantified on microphotographs obtained on Zeiss Axio Imager M2 microscope equipped with Axio-Cam camera and AxioVision Rel. 4.8 program by free-hand tracing the margins of 100 consecutive cells (on average)/case to avoid selection bias (total: 3,000 cells).

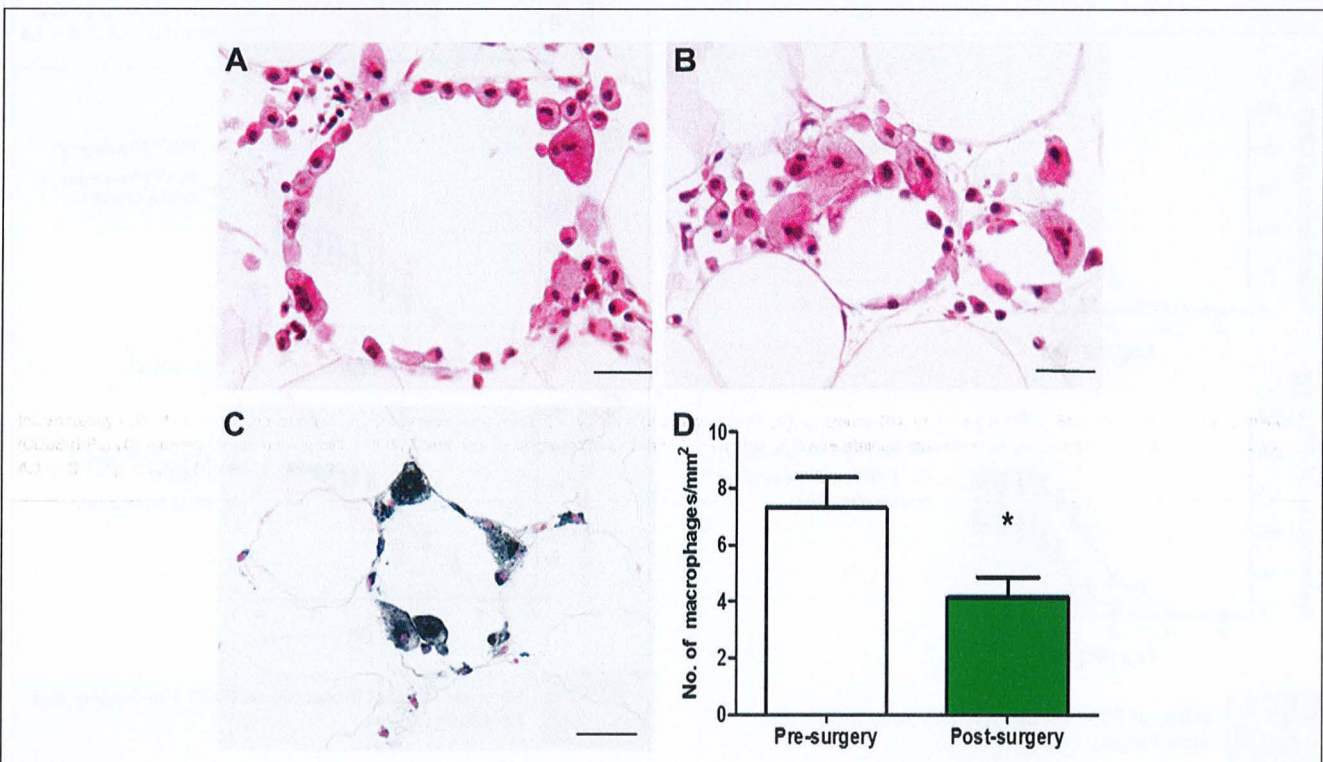
**Immunohistochemistry for AdipoR1.** Five  $\mu$ m deparaffinized formalin-fixed tissue sections were microwaved in citrate buffer pH 6.0, treated with 0.3% hydrogen peroxide, blocked with Protein Block (Dako), and incubated with 1 of the anti-AdipoR1 antibodies, goat polyclonal to AdipoR1 (Abcam), or a rabbit monoclonal to AdipoR1 (Epitomics, Burlingame, California), followed by anti-rabbit/anti-mouse EnVision-HRP (Dako) and Vector SG chromogen kit (Vector Laboratories). The results of immunostaining were compared, and the monoclonal rabbit antibody was selected for further use. Slides were examined and images captured on a Zeiss Axio Imager M2 microscope.

**Statistical analysis.** The statistical presentation includes paired and unpaired tests. In the case of ordinal tests, medians and quartiles are used, and for parametric tests mean  $\pm$  SD is used. Cumulative concentration-response curves were constructed with data obtained by wire myography and analyzed with a 2-way analysis of variance and a Bonferroni post hoc test for each dose. A *p* value of  $<0.05$  was considered statistically significant. Analyses were performed with the GraphPad Prism 5 software (GraphPad, La Jolla, California).

## Results

**Study design and participants.** Six months after surgery and weight loss, the patients had a significantly lower waist circumference ( $n = 15$ ;  $p < 0.0001$ ), BMI ( $p < 0.0001$ ), and systolic blood pressure ( $p = 0.0025$ ) (Table 1).

Post-operatively, there was a significant reduction in insulin ( $p = 0.0042$ ), fasting glucose ( $p = 0.0312$ ), and hemoglobin A1c ( $p < 0.0071$ ) and an improvement in pancreatic beta-cell function (homeostatic model assessment of beta-cell function;  $p < 0.01$ ) and insulin resistance (homeostasis model assessment of insulin resistance;  $p = 0.0023$ ). After surgery serum levels of adiponectin increased significantly ( $p = 0.0197$ ), and leptin decreased ( $p = 0.0014$ ), but resistin levels did not change significantly ( $p = 0.0796$ ).



**Figure 3** Subcutaneous Adipose Tissue Before and After Surgery

Inflammatory infiltrates composed mostly of macrophages were present in wreath-like arrangements (A), in groups (B), or were scattered. Staining for macrophage marker (CD68 (KP1) (C) allowed for performing cell counts. There was a significant reduction in the number of CD-68 staining macrophages post-surgery ( $n = 14$ ,  $7.3 \pm 1.1$  vs.  $4.1 \pm 0.7$ ,  $*p < 0.01$ ) (D). Scale bar = 20  $\mu$ m.



**Weight-loss surgery restores PVAT anticontractile function.** In severely obese patients before surgery and weight-loss, PVAT did not significantly alter the norepinephrine-induced contractility of the small arteries in comparison with skeletonized segments of the same vessels ( $n = 15$ ,  $p = 0.96$ ) (Fig. 1A).

In samples taken from patients 6 months after surgery and weight loss, PVAT had a significant anticontractile effect on vessels when compared with vessels without PVAT ( $n = 15$ ,  $p < 0.01$ ) (Fig. 1B). The vessels with intact PVAT after surgery had a very similar response to cumulative doses of norepinephrine as the PVAT-intact vessels harvested from healthy lean volunteers ( $p = 0.52$ ,  $n = 7$ ) (Fig. 1B). The maximal degree of constriction is lower in PVAT-intact vessels in healthy and post-surgery samples as compared with skeletonized vessels, but the degree of constriction of skeletonized vessels to norepinephrine is similar in segments from pre- and post-surgery (Online Fig. 1).

**Anticontractile property of PVAT after weight loss is abolished by adiponectin blockade.** Samples taken from patients 6 months after surgery were incubated with blocking peptide for AdipoR1. This had no effect on segments without PVAT, but in vessels with PVAT there was a significant increase in vessel contractility ( $p < 0.0001$ ,  $n = 7$ ) (Fig. 2A).

**Free radical scavengers can rescue PVAT anticontractile function in obesity.** In patients with severe obesity, the presence of perivascular adipose tissue had no effect on vessel

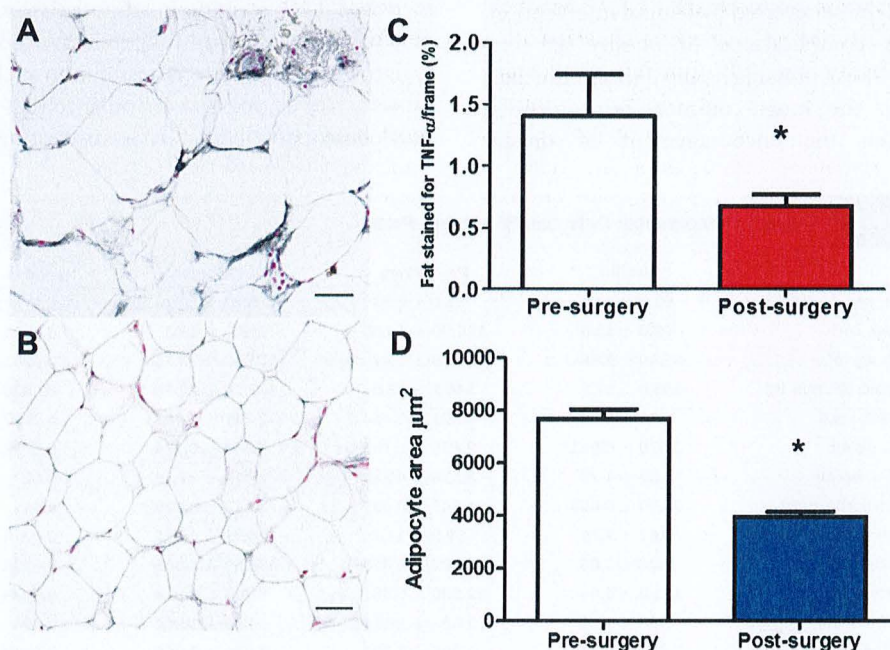
contractility in comparison with vessel segments devoid of PVAT. Incubation of the vessels with the free radical scavengers superoxide dismutase and catalase resulted in a shift in the curve to resemble that of vessels with intact PVAT taken from healthy individuals ( $p < 0.001$ ,  $n = 7$ ) (Fig. 2B).

**Increased NO bioavailability after surgery.** There was a significant increase in NO in PVAT of severely obese patients 6 months after surgery (1.016 vs. 1.196 nmol/ $\mu$ l,  $p = 0.029$ ,  $n = 5$ ).

In post-surgery samples, de-endothelialized vessel segments were incubated with N5-[imino(methylamino)methyl]-L-ornithine, citrate. The incubation had no effect on vessels without PVAT, but in vessels with PVAT, there was a significant increase in contractility to cumulative doses of norepinephrine ( $p < 0.001$ ,  $n = 4$ ) (Fig. 2C).

**Reduced PVAT inflammation, adipocyte size, and AdipoR1 after bariatric surgery.** The perivascular adipose tissue was stained, to quantify the inflammation, for both CD68 staining macrophages (Fig. 3) and the cytokine TNF- $\alpha$  (Figs. 4A to 4C).

There was a significant reduction in the CD68 [KP1] staining macrophage numbers after surgery ( $7.3 \pm 1.1$  vs.  $4.1 \pm 0.7$ ,  $p = 0.0067$ ,  $n = 14$ ) (Figs. 4C and 4D), but the change in CD68 [PGM1] staining was not statistically changed. There was a significant reduction in the percentage of adipose tissue area staining for TNF- $\alpha$  ( $1.41 \pm 0.34$  vs.  $0.68 \pm 0.09$ ,  $p < 0.05$ ) (Figs. 4A to 4C) after surgery.



**Figure 4** Assessment of TNF- $\alpha$  Staining and Adipocyte Size Pre- and Post-Surgery

Immunostaining for tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) showed that adipocytes themselves were positive for this cytokine, to a higher extent pre-surgery (A) than post-surgery (B). Note positive staining of microvessels in the pre-operative biopsy. There is a significant reduction in the percentage of adipose tissue area that stains for TNF- $\alpha$  pre-surgery versus post-surgery ( $1.41 \pm 0.34$  vs.  $0.68 \pm 0.09$ ,  $*p < 0.05$ ) (C). The average adipocyte area was  $7,672 \pm 369.6 \mu$ m<sup>2</sup> pre-surgery and  $3,955 \pm 207.5 \mu$ m<sup>2</sup> ( $*p < 0.0001$ ) post-surgery (D). Scale bar = 20  $\mu$ m.

The average adipocyte area was  $7,672 \pm 369.6 \mu\text{m}^2$  pre-surgery and  $3,955 \pm 207.5 \mu\text{m}^2$  ( $p < 0.0001$ ) post-surgery (Fig. 4D). The change in average adipocyte area correlated with the change in BMI after surgery ( $R^2 = 0.356$ ,  $p = 0.0243$ ,  $n = 14$ ) (Online Fig. 2).

There was a significant reduction in circulating markers of inflammation including hsCRP ( $p < 0.001$ ), interleukin-6 ( $p = 0.013$ ), monocyte chemoattractant protein-1 (283.1 vs. 258.3 pg/ml;  $p = 0.013$ ), and the adhesion molecule E-selectin (12.7 vs. 7.47 ng/ml;  $p < 0.001$ ). However, there was no significant change in circulating TNF- $\alpha$  levels ( $p = 0.519$ ) (Table 1).

## Discussion

The present study investigated the effect of bariatric surgery on the vasodilatory properties of PVAT. We designed the study after our earlier observation that, in severely obese patients, although there is an accumulation of adipose tissue, there is also a paradoxical inhibition of the beneficial PVAT vasodilation (7). There are now 3 main findings presented here. First, bariatric surgery reverses the obesity-induced damage to PVAT anticontractile function. Second, the functional recovery of the PVAT is independent of the endothelium. Third, bariatric surgery restores the function of PVAT by reducing adipose inflammation and increasing local adiponectin and NO bioavailability (Figure 5). The observations advance our understanding of the mechanisms by which obesity disrupts the vasodilating function of adipose tissue and how this pathology might be reversed by clinical intervention.

The cardiovascular complications of obesity are undoubtedly among the most pressing issues facing clinicians today (19). To date, the most common recommended intervention has been the encouragement of dietary

modification. Effective and sustained dieting does lead, without doubt, to significant weight loss, but unfortunately the weight loss is not sustained (20). Furthermore, the impact of dietary modification on cardiovascular outcomes is unclear (13,21). For patients with severe obesity, the most effective method of achieving significant and sustained weight reduction is by weight-reducing surgery (14). In addition, the weight loss after surgery also significantly correlates with improvements to blood pressure (22,23), left ventricular mass (24), exercise capacity (25), and glucose metabolism (26). Changes to weight in patients are associated with profound modulation of the cytokine and inflammatory profiles of adipose tissue. In this regard, it is now established that, in obese patients, adipose tissue undergoes dual processes of hypoxia and inflammation, leading to a reduction in the secretion of adipocytokines such as adiponectin. The hypoxia is thought to be due to adipocyte hypertrophy (27) twinned with reductions to capillary density and angiogenic capacity (28). This results in up-regulation of hypoxia inducible factor-1 and inflammatory differentiation of macrophages, which subsequently secrete TNF- $\alpha$  (29–31). Differentiated macrophages in obesity also release superoxide anions, which further contribute to local vascular dysfunction by diminishing availability of NO (32).

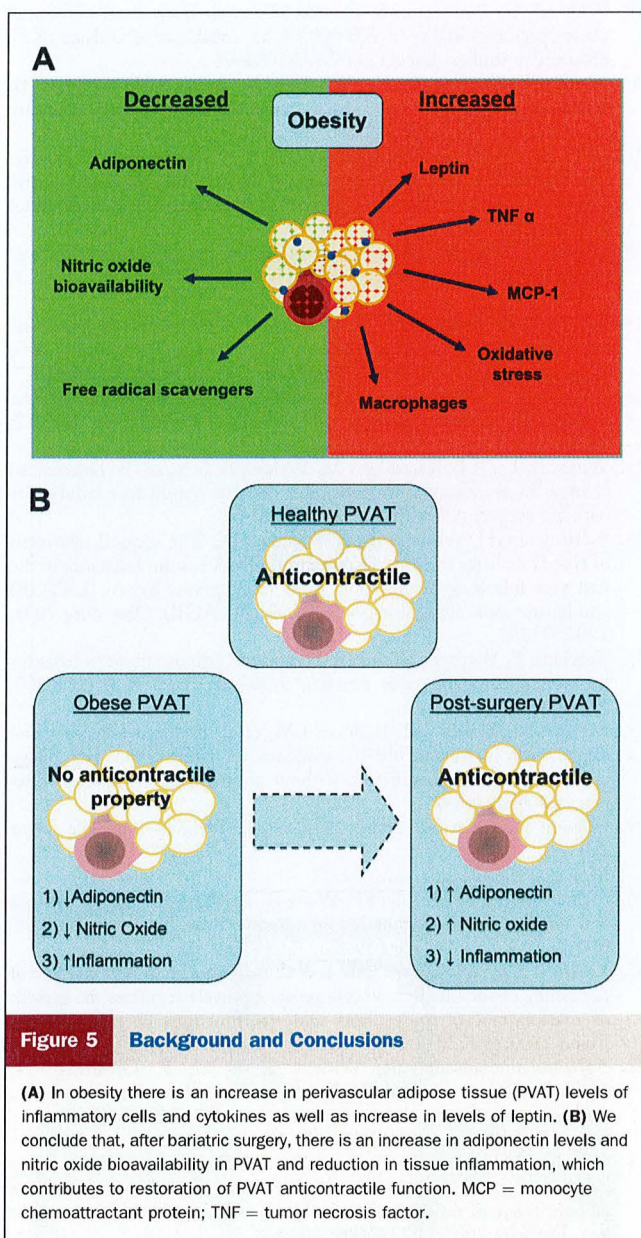
The functional damage we observe in PVAT and its recovery after bariatric surgery are entirely consistent with this hypoxia/inflammation in fat hypothesis. Thus, in our previous studies we observed adipocyte hypertrophy and increased TNF staining in adipose tissue associated with loss of PVAT vasodilatory function. We now show that, after bariatric surgery, there is restoration of PVAT vasodilatory capacity to a degree that is similar to that observed in healthy non-obese participants. It is interesting to note that this

**Table 1 Patient Demographic Data and Biomarker Profile**

	Healthy	Pre-Surgery	Post-Surgery	p Value
Age, yrs	51.0 $\pm$ 11.5	53.2 $\pm$ 6.73	53.2 $\pm$ 6.73	
Waist, cm	92.0 $\pm$ 11.6	140.90 $\pm$ 14.85	115.5 $\pm$ 13.3	<0.0001
BMI, kg/m <sup>2</sup>	25.40 $\pm$ 2.68	51.58 $\pm$ 7.47	37.960 $\pm$ 7.175	<0.0001
Systolic BP, mm Hg	135.0 $\pm$ 17.2	146.1 $\pm$ 28.8	132.70 $\pm$ 22.15	0.0025
hsCRP, mg/l	1.33 $\pm$ 1.09	6.321 $\pm$ 2.444	2.747 $\pm$ 2.282	0.0027
IL-6, pg/ml	2.070 $\pm$ 0.811	2.830 $\pm$ 1.755	0.644 $\pm$ 0.774	0.0052
TNF- $\alpha$ , pg/ml	4.83 $\pm$ 1.75	35.14 $\pm$ 40.30	27.14 $\pm$ 37.30	0.12
Adiponectin, mg/l	2.190 $\pm$ 0.633	1.845 $\pm$ 0.699	2.410 $\pm$ 0.828	0.011
Leptin, ng/ml	9.67 $\pm$ 7.76	59.9 $\pm$ 17.7	24.91 $\pm$ 10.42	0.0014
Resistin, ng/ml	9.26 $\pm$ 3.05	15.780 $\pm$ 6.823	13.550 $\pm$ 4.605	0.0796
E-selectin, ng/ml	131.0 $\pm$ 5.06	12.530 $\pm$ 5.581	8.753 $\pm$ 3.374	0.0033
Insulin, mU/l	7.18 $\pm$ 4.11	27.83 $\pm$ 16.17	14.83 $\pm$ 10.12	0.004
Glucose, mmol/l	5.080 $\pm$ 0.377	6.825 $\pm$ 3.585	5.858 $\pm$ 2.355	0.0312
HbA1C, %	5.740 $\pm$ 0.689	7.0 $\pm$ 2.119	6.330 $\pm$ 1.603	0.0071
HOMA-B, %	90.2 $\pm$ 26.9	243.0 $\pm$ 175.7	169.9 $\pm$ 143.7	0.01
HOMA-IR, %	0.933 $\pm$ 0.557	7.838 $\pm$ 4.213	3.860 $\pm$ 2.683	0.0023

Values are mean  $\pm$  SD. The p values compare the matched baseline and post-surgery values and were determined with paired t tests.

BP = blood pressure; BMI = body mass index; HbA1C = hemoglobin A1c; HOMA-B = homeostatic model assessment of beta-cell function; HOMA-IR = homeostasis model assessment of insulin resistance; hsCRP = high-sensitivity C-reactive protein; IL = interleukin; TNF = tumor necrosis factor.



functional restoration of the PVAT occurs even though the patients are still severely obese. The improvement in PVAT function after surgery is associated with smaller adipocytes (in the context of a dramatic weight loss), a reduction in PVAT TNF, and increased local adipose tissue NO bioavailability. Our findings are consistent with other studies that have shown significant reductions in macrophage numbers as well as monocyte chemoattractant protein-1 and hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  in the stromal vascular fraction of white adipose tissue after bariatric surgery (33). Also, importantly, we show that the functional vasodilatory improvement in the subcutaneous fat is due to restitution of PVAT-derived adiponectin and NO bioavailability.

The functional improvement of PVAT after bariatric surgery was independent of the vascular endothelium, because all arteries in this study were denuded of endothelium. Also

notably, there were no differences in constriction of arteries devoid of fat to norepinephrine before and after surgery. Taken together, these observations indicate that the improvement in adipose-vascular coupling after surgery was due to improvements in the vasodilating capacity of the PVAT rather than changes to isolated arterial contractility or endothelial function.

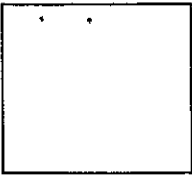
**Study limitations.** There are a number of limitations to this study that need to be considered in parallel with the findings. We did not monitor the level of exercise performed by the participants at baseline or after surgery, with respect to our patient selection. At 6 months after surgery, the patients had lost a significant amount of weight and were presumably more mobile. As such, we acknowledge that the improvement in PVAT function might be as a consequence of increased levels of mobility. Second, it would have been preferential to recruit participants who were losing weight as part of a calorie-controlled diet to compare changes to PVAT function due to this intervention. This was not possible within the limitations of our faculty, but we hope to perform this study in the future. Similarly, a drawback of this study is that we were not able to perform a 6-month follow-up biopsy on severely obese patients who received no intervention. However, we assume that there would have been no change in PVAT function over this time. We have studied subcutaneous small arteries under the assumption that all small arteries and the surrounding PVAT share similar properties. A separate consideration is that we have detected changes only to subcutaneous gluteal PVAT after surgery. We did not study the function of PVAT from other anatomical sites (i.e., mesenteric or skeletal). As such, we acknowledge that changes to subcutaneous vascular function might not be reflected in other vascular territories, but previous studies have shown similar remodeling profiles of human cerebral and mesenteric arteries to those seen in arteries taken from gluteal subcutaneous biopsies. Finally, it should be noted that norepinephrine was the only contractile agent used. We acknowledge that it would have been preferable to study a variety of vasoconstrictors. However, it should be noted that studies from other groups have shown that PVAT antagonizes contraction to U46619 (34), angiotensin II (35,36), phenylephrine (35,37), and serotonin (35,36).

## Conclusions

Despite these limitations, however, we believe that we present convincing evidence that PVAT-induced vasodilation of small arteries can be fully restored after bariatric surgery. Furthermore, this restoration of function is due to a reduction in inflammation within the adipose tissue, which leads to increased adiponectin secretion. The data offer an insight into 1 mechanism by which bariatric surgery improves vascular function. We anticipate that further work will harness this observation to improve therapeutic options for the severely obese patient.

## REFERENCES

1. WHO. Obesity and Overweight (Factsheet no 311). Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>. Accessed August 11, 2009.
2. WHO. Population-Based Prevention Strategies for Childhood Obesity. Report of the World Health Organization Forum and Technical Meeting 2009. Available at: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/child-obesity-eng.pdf>. Accessed June 2013.
3. Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006;113:898–918.
4. 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)* 2007;22:252–60.
5. Kerr SM, Livingstone MB, McCrorie TA, Wallace JM. Endothelial dysfunction associated with obesity and the effect of weight loss interventions. *Proc Nutr Soc* 2011;70:418–25.
6. Williams IL, Wheatcroft SB, Shah AM, Kearney MT. Obesity, atherosclerosis and the vascular endothelium: mechanisms of reduced nitric oxide bioavailability in obese humans. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:754–64.
7. Greenstein AS, Khavandi K, Withers SB, et al. Local inflammation and hypoxia abolish the protective anticontractile properties of perivascular fat in obese patients. *Circulation* 2009;119:1661–70.
8. Fang L, Zhao J, Chen Y, et al. Hydrogen sulfide derived from periaortic adipose tissue is a vasodilator. *J Hypertens* 2009;27:2174–85.
9. Lee YC, Chang HH, Chiang CL, et al. Role of perivascular adipose tissue-derived methyl palmitate in vascular tone regulation and pathogenesis of hypertension. *Circulation* 2011;124:1160–71.
10. Withers BS, Agabiti-Rosei C, Livingstone DM, et al. Macrophage activation is responsible for loss of anticontractile function in inflamed perivascular fat. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:908–13.
11. Poirier P, Cornier MA, Mazzone T, et al. Bariatric surgery and cardiovascular risk factors: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012;123:1683–701.
12. Butner KL, Nickols-Richardson SM, Clark SF, Ramp WK, Herbert WG. A review of weight loss following Roux-en-Y gastric bypass vs restrictive bariatric surgery: impact on adiponectin and insulin. *Obes Surg* 20:559–68.
13. Sjostrom L, Peltonen M, Jacobson P, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA* 2012;307:56–65.
14. Heneghan HM, Meron-Eldar S, Brethauer SA, Schauer PR, Young JB. Effect of bariatric surgery on cardiovascular risk profile. *Am J Cardiol* 2011;108:1499–507.
15. Mulvany MJ, Halpern W. Contractile properties of small arterial resistance vessels in spontaneously hypertensive and normotensive rats. *Circ Res* 1977;41:19–26.
16. Lu C, Zhao AX, Gao YJ, Lee RM. Modulation of vein function by perivascular adipose tissue. *Eur J Pharmacol* 2011;657:111–6.
17. Dubrovskaya G, Verlohren S, Luft FC, Gollasch M. Mechanisms of ADRF release from rat aortic adventitial adipose tissue. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;286:H1107–13.
18. Verlohren S, Dubrovskaya G, Tsang SY, et al. Visceral periaortic adipose tissue regulates arterial tone of mesenteric arteries. *Hypertension* 2004;44:271–6.
19. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009;373:1083–96.
20. Mann T, Tomiyama AJ, Westling E, Lew AM, Samuels B, Chatman J. Medicare's search for effective obesity treatments: diets are not the answer. *Am Psychol* 2007;62:220–33.
21. Hofso D, Nordstrand N, Johnson LK, et al. Obesity-related cardiovascular risk factors after weight loss: a clinical trial comparing gastric bypass surgery and intensive lifestyle intervention. *Eur J Endocrinol* 2010;163:735–45.
22. Frezza EE, Wei C, Wachtel MS. Is surgery the next answer to treat obesity-related hypertension? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2009;11:284–8.
23. Aghamohammadzadeh R, Heagerty AM. Obesity-related hypertension: epidemiology, pathophysiology, treatments, and the contribution of perivascular adipose tissue. *Ann Med* 2012;44 Suppl 1:S74–84.
24. Cavarretta E, Casella G, Cali B, et al. Cardiac remodeling in obese patients after laparoscopic sleeve gastrectomy. *World J Surg* 2013;37:565–72.
25. Wilms B, Ernst B, Thurnheer M, Weisser B, Schultes B. Differential changes in exercise performance after massive weight loss induced by bariatric surgery. *Obes Surg* 2013;23:365–71.
26. Ballantyne GH, Wasielewski A, Saunders JK. The surgical treatment of type II diabetes mellitus: changes in HOMA Insulin resistance in the first year following laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass (LRYGB) and laparoscopic adjustable gastric banding (LAGB). *Obes Surg* 2009;19:1297–303.
27. Trayhurn P, Wang B, Wood IS. Hypoxia in adipose tissue: a basis for the dysregulation of tissue function in obesity? *Br J Nutr* 2008;100:227–35.
28. Pasarica M, Sereda OR, Redman LM, et al. Reduced adipose tissue oxygenation in human obesity: evidence for rarefaction, macrophage chemotaxis, and inflammation without an angiogenic response. *Diabetes* 2009;58:718–25.
29. Halberg N, Khan T, Truillo ME, et al. Hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$ . *Mol Cell Biol* 2007;27:1107–15.
30. Stuart Wood I, de Heredia FP, Wang B, Trayhurn P. Cellular hypoxia and adipose tissue dysfunction in obesity. *Proc Nutr Soc* 2009;68:370–7.
31. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 2000;96:1723–32.
32. Aghamohammadzadeh R, Withers S, Lynch F, Greenstein A, Malik R, Heagerty A. Perivascular adipose tissue from human systemic and coronary vessels: the emergence of a new pharmacotherapeutic target. *Br J Pharmacol* 2012;165:670–82.
33. Canello R, Henegar C, Viguerie N, et al. Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss. *Diabetes* 2005;54:2277–86.
34. Gao YJ, Zeng ZH, Teoh K, et al. Perivascular adipose tissue modulates vascular function in the human internal thoracic artery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:1130–6.
35. Löhn M, Dubrovskaya G, Lauterbach B, Luft FC, Gollasch M, Sharma AM. Periaortic fat releases a vascular relaxing factor. *FASEB J* 2002;16:1057–63.
36. Malinowski M, Deja MA, Golba KS, Roleder T, Biernat J, Wos S. Perivascular tissue of internal thoracic artery releases potent nitric oxide and prostacyclin-independent anticontractile factor. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33:225–31.
37. Gao YJ, Holloway AC, Zeng ZH, et al. Prenatal exposure to nicotine causes postnatal obesity and altered perivascular adipose tissue function. *Obes Res* 2005;13:687–92.



**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 2018/ 2019**

*Semestre printemps*  
1<sup>ère</sup> 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**  
**Tuteur :**

Un article en anglais vous a été distribué.

**Question 1**

Proposer un titre en français pour cet article

**Question 2**

Proposer 3 à 5 mots clefs en français pour cet article

**Question 3**

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

Le résumé doit être écrit dans la grille en page 3 (un mot par case).

Remarque : la grille contient plus de 250 cases.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1									
2									
3									
4									
5									
6									
7									
8									
9									
10									
11									
12									
13									
14									
15									
16									
17									
18									
19									
20									
21									
22									
23									
24									
25									
26									
27									
28									
29									
30									
31									
32									

## **Introduction**

The last three decades has seen the increased utilisation of allogeneic stem cell transplantation (SCT) to treat haematological malignancies and bone marrow failure syndromes [1, 2]. In the post transplant setting, adverse outcomes related to polypharmacy from complex medications for the treatment and prevention of graft-versus-host disease and infections, in particular, require close monitoring and vigilance. After discharge from the hospital, post SCT care is undertaken in the ambulatory setting.

To ensure the safe and effective management of this patient group, specialised care in a centre with a dedicated and experienced healthcare team is essential. Medications for SCT patients are a common source of confusion for patients and their family, who are easily overwhelmed by the number and complexity of their medications. Patient intentional and unintentional noncompliance with medications may result in increased morbidity and re-hospitalisation [3]. As medications are an integral component of the overall medical management of the SCT patient, there is potential for improved risk management with outpatient supervision by a clinical pharmacist in the ambulatory setting.

Numerous studies have demonstrated the value of clinical pharmacists in the outpatient setting in conditions such as heart failure, HIV and aged care by ensuring adherence to complex medication regimens [4-7]. Our local experience has



shown the positive impact of a clinical pharmacist on optimising treatment outcomes of ambulatory patients with heart failure [8]. Similar data on ambulatory setting post SCT is lacking. There are few studies detailing the role or impact of the clinical pharmacist in this area. Literature includes various studies in a general haematology and oncology outpatient setting which document the contribution of an outpatient clinical pharmacist in direct cancer patient care [9–11]. Published literature evaluating clinical pharmacy in the ambulatory SCT setting does show a benefit for this service but is limited to the paediatric setting [12].

The only available data in the adult setting are from two abstracts which demonstrated improved patient medication reconciliation accuracy and reduction in the occurrence of adverse drug events [13, 14]. The Alfred Hospital, a quaternary referral institution, performs an average of 50 allogeneic transplants per year. The care of the discharged SCT patient consists of attendance to an outpatient clinic 3 days/week for the first 6 months and then regular follow-up for several years. The SCT unit is serviced by a specialist pharmacist with 90 % of their time dedicated to direct inpatient patient care and no allocated time to the outpatient setting. Communication of medication information (e.g. changes in dose of an immunosuppressant) by medical staff to the pharmacist was either verbal or via the prescription. This study aims to evaluate the effectiveness of a specialty clinical pharmacist working in the SCT ambulatory clinic.

## Patients and methods

### Ethics

The study received approval from the Alfred Health Research and ethics Committee.

### Design

The study was designed as a prospective cohort study.

### Study population

Recruitment for this study was undertaken over a 12-month period. The study was undertaken at a single, metropolitan Australian tertiary hospital.

All new patients who received conditioning and allogeneic SCT in the acute ward then subsequently discharged to the ambulatory clinic were eligible for the study (Table 1). Patients routinely attended the ambulatory clinic three times weekly (Monday, Wednesday and Friday) for review by medical staff and other healthcare professionals. Informed consent was required for participation in the study.

**Table 1** Demographic details

Demographics	
Number	23
Gender	13 females 10 males
Median age	47 years (18–63)
Transplant type	11 reduced-intensity (48 %) 12 myelo-ablative (52 %)
Completed six visits with the pharmacist	17 patients (73 %)
Deceased before six visits	3 patients
Readmitted before six visits	2 patient
Lost to follow-up before six visits	1 patient

### Role of the clinical pharmacist

The reviews were performed by a pharmacist with postgraduate qualifications in clinical pharmacy and extensive experience in cancer care focussing in the area of bone marrow transplantation. This pharmacist routinely managed the inpatient care of these patients, including medication counselling on discharge. Time was specifically allocated for the ambulatory clinic.

The clinical pharmacist undertook a 20-min consultation with each patient for a total of six visits. Visit 1 was undertaken at week 2 post discharge, with each subsequent visit within 7 to 10 days.

During each visit, the clinical pharmacist conducted a medication reconciliation interview and identified potential drug-related problems. Evaluation of dose administration aids and prescription record checks were undertaken at each visit to assess adherence to medication regime. At each visit the pharmacist also delivered a medication adherence questionnaire to measure Morisky score [15].

### Interventions

Drug-related problems identified were recorded as interventions based on the definitions determined by the Society of Hospital Pharmacists Australia standards for clinical practice [16]. The categories omitted were drug, wrong dose, unnecessary drug, contraindication, therapeutic drug monitoring, adverse drug reaction, drug interaction and other.

The recorded interventions were blindly assessed by an independent panel and assigned a risk rating by consensus, using the matrix adapted from Standards Australia and recommended by SHPA (Table 2) [16]. Members of the panel included a research pharmacist, specialist SCT pharmacist and SCT physician.

Using the matrix, risk was assigned by considering the potential consequence or impact if the intervention had not

**Table 2** Matrix for assigning risk to interventions

Likelihood	Consequence or impact				
	Insignificant	Minor	Moderate	Major	Catastrophic
A (almost certain)	H	H	E	E	E
B (likely)	M	H	H	E	E
C (possible)	L	M	H	E	E
D (unlikely)	L	L	M	H	E
E (rare)	L	L	M	H	H

Risk (consequence  $\times$  likelihood) (Adapted from [16])

*E* extreme, *H* high, *M* moderate, *L* low

occurred in combination with the likelihood of having to intervene in the same drug-related problem in the future. For example, a drug-related problem that is considered to have a minor consequence will be rated as high risk if it is likely to recur but only low risk if it is unlikely to recur (Table 2).

#### Adherence

An abbreviated Morisky questionnaire [15] was completed at each visit. The questionnaire consisted of four questions with a score of 0 or 1 allocated for either a yes or no response. A score of 3–4 indicated low adherence, 1–2 indicated moderate adherence and a score of 0 indicated high adherence.

Adherence was assessed by recording and analysing the Morisky score for each visit and any trends over the six visits. Data recorded from the tablet count and dose administration aid review was used to describe omitted doses and/or incorrect doses. This data was cross-checked with dispensing records from the pharmacy dispensing system.

#### Statistics

Descriptive statistics were used to detail and compare patient demographics, number of interventions and assignment of risk to interventions at all visit points. Sample size was calculated to detect at least a 25 % improvement in Morisky score between visit 1 and visit 6. A paired *t* test was used to compare Morisky score at visit 1 to visit 6, with an alpha value of 5 % and confidence interval of 95 %.

#### Results

Over a 12-month period, 23 patients who were eligible for inclusion consented to the participation in the study. Seventeen (73 %) completed six consultations with the clinical pharmacist; of the remaining six, three died before completing all six visits, two were readmitted and one was lost to follow-

up before their first visit (Table 1). The clinical pharmacist completed 109 visits. All patients were supplied with and used a medication administration aid (i.e. a dosette box). The average time spent with each patient per visit was 18 min.

#### Interventions

Overall, 161 interventions were recorded for 22 patients in the study period. At least one intervention was recorded in 88 of the 109 visits (80 %). The average intervention rate over the study period was 1.4 interventions per patient visit. Interventions were recorded at an average of two per patient at visit 1. This decreased to one intervention per patient by visit 6 (Fig. 1).

The most common interventions recorded were 51 for therapeutic drug monitoring of immunosuppressants and azole antifungals (32 %), 24 for wrong dose (15 %), 20 for omitted medication (12 %), 19 for unnecessary medication (12 %), 15 for adverse drug reaction (9 %) and 3 for drug interaction (2 %).

Wrong dose interventions included incorrect ganciclovir dosing in renal impairment and inappropriate dosing for steroid tapering. Omitted medications included prophylactic antibiotics such as phenoxymethylpenicillin and sulfamethoxazole-trimethoprim. Unnecessary medications included continuation of medications no longer required such as ursodeoxycholic acid.

No interventions were recorded for contraindication. The 29 interventions recorded for other (18 %) include a variety of interventions such as optimisation of antiemetic regimens. The total number of interventions recorded decreased at each visit point (Fig. 2).

#### Risk assessment of interventions

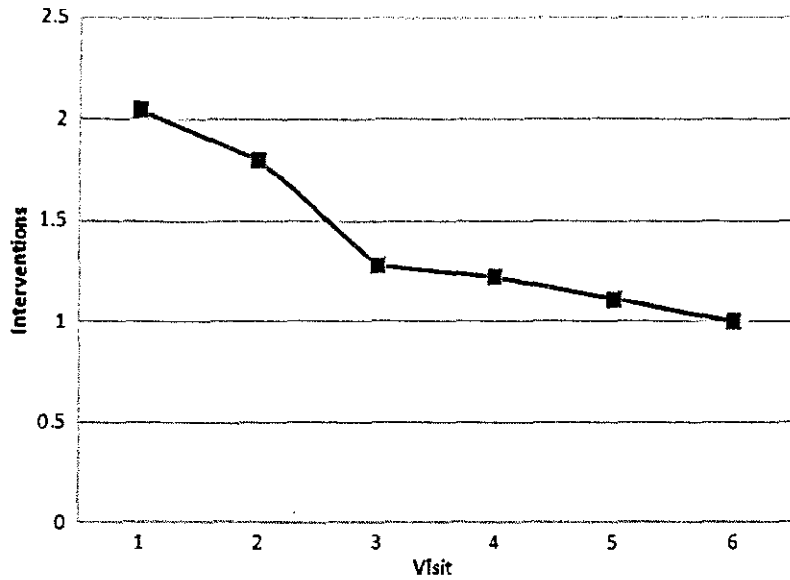
All 161 interventions were blindly assessed by a three-member panel. The panel rated 64 (40 %) interventions as high risk, 74 (46 %) as medium risk and 23 (14 %) as low risk. High-, medium- and low-risk interventions were recorded at all visit points (Fig. 2).

High-risk interventions continue to be recorded up to visit 6 but drop in number (and proportionally) from visit 21 (48.8 %) to 4 (23.6 %). The combined proportion of high- and medium-risk interventions remains constant at all visit points (>80 %). Interventions identified by the panel as high risk included inadequate management of severe nausea and toxic or subtherapeutic levels of antifungals.

#### Adherence

Data was available for 22 patients at visit 1 and 17 at visit 6. Overall there was a decrease of Morisky score for all patients over the six-visit period, with all patients ( $n=17$ ) scoring 0 at visit 6. The mean decrease of Morisky score between visit 1 and 6 for all patients was 1.53 (CI 95 % 1.12–1.94),  $p <$

Fig. 1 Average number of interventions per patient recorded at each visit



0.0001. Medication reconciliation interviews and aid assessments demonstrated that patients were well educated to follow their medication charts and accurately use their aids.

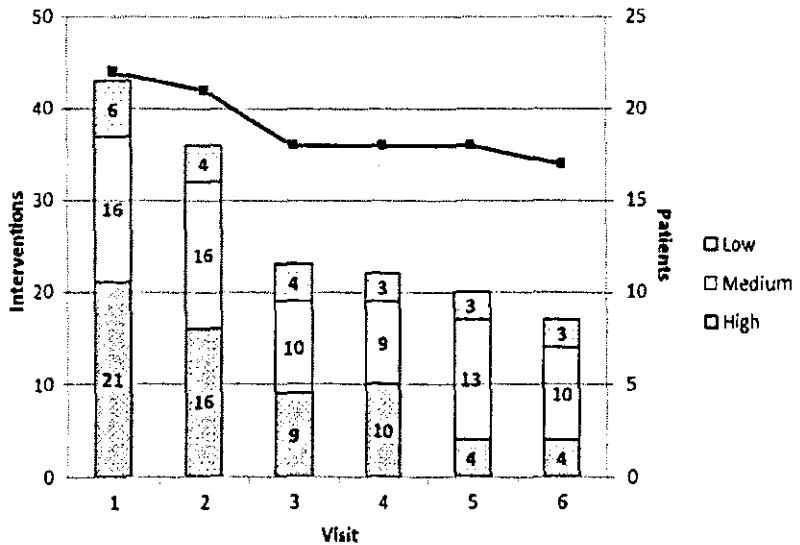
### Discussion

The results of this study demonstrate the impact of clinical pharmacy services in the SCT outpatient clinic, focussing on the identification of drug-related problems and monitoring patient adherence. This was shown by the total number of interventions recorded by the pharmacist which continued to be recorded for the entire period of six visits. The number of

interventions decreased over the six-visit period indicating an improvement in medication management.

A high proportion of the interventions were rated by the expert multidisciplinary panel as high and medium risk. High-risk and medium-risk interventions continued to be recorded in a high proportion of overall interventions up to visit 6. Even though the number of total interventions decreased over time, this need to address high- and medium-risk drug-related problems highlights the ongoing role of the clinical pharmacist in the ambulatory setting. Therapeutic drug monitoring for immunosuppressants and antifungals and ensuring appropriate antimicrobial prophylaxis, areas where the pharmacist can be considered the expert, remained common interventions throughout all visits.

Fig. 2 Risk rating of interventions at each visit



The low mean Morisky score at visit 1 describes a highly adherent patient group. The improvement in Morisky score with all patients achieving a score of 0 indicating high adherence by the final visit is an indication that the pharmacist's continuous review contributed to an improvement in adherence over time.

The main limitation of this study was the absence of a control group. The improvement in Morisky score and the decreased number of recorded interventions over time cannot be definitively attributed to the addition of a clinical pharmacy service alone. Patients will over time become more familiar and confident with their medication, and medical staff will also become more familiar with their patients' parameters over time. However, we maintain that our study does clearly show a contribution by the clinical pharmacist to this improvement in medication management over time. This is especially highlighted with the constant proportion of interventions recorded and assessed as medium to high risk of causing an adverse outcome.

There is a paucity of studies examining the impact of implementing pharmacy services to the ambulatory SCT patient population, especially in adults. The two, at this time unpublished, studies demonstrated improved patient medication reconciliation accuracy and reduction in the occurrence of adverse drug events [13, 14]. These end points are different from the ones measured in our study but again highlight the role of a specialist pharmacist in the SCT clinic.

At our institution, the traditional role of the SCT pharmacist has been in the acute inpatient setting. Their unique drug knowledge base to optimise medication use and avoid drug-related problems allows them to have an active involvement in the decision-making process of a patient's medical therapy.

There is a need to implement strategies that will address the issue of continuum of care in medication management across the interface of inpatient hospitalisation to ambulatory care. The SCT pharmacist is the best positioned person to bridge this gap, having already established rapport with the patient during their hospital stay and possessing appropriate knowledge to facilitate the patient's ongoing medication adherence.

In summary, a specialist clinical pharmacist in the SCT outpatient clinic improves pharmacovigilance and patient adherence to complex and critical medications, suggesting that the inclusion of a clinical pharmacist to the outpatient management team post discharge is desirable to improve patient outcomes.

**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 2018/ 2019**

*Semestre printemps*  
**1<sup>ère</sup> 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**  
**Tuteur :**

Un article en anglais vous a été distribué.

**Question 1**

Proposer un titre en français pour cet article

**Question 2**

Proposer 3 à 5 mots clefs en français pour cet article

**Question 3**

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

Le résumé doit être écrit dans la grille en page 3 (un mot par case).

Remarque : la grille contient plus de 250 cases.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1									
2									
3									
4									
5									
6									
7									
8									
9									
10									
11									
12									
13									
14									
15									
16									
17									
18									
19									
20									
21									
22									
23									
24									
25									
26									
27									
28									
29									
30									
31									
32									

---

## Introduction

Over 5.7 million Americans have been diagnosed with heart failure, and with the aging population, this number is expected to increase to 8 million by 2030.<sup>1-3</sup> Heart failure is the most common diagnosis among hospitalized patients 65 years of age and older and the leading cause of readmissions in the Medicare population.<sup>4-6</sup> Accompanying the increasing prevalence of heart failure in older adults is the high burden of treatment, which grows in complexity as the disease progresses and exacerbations occur.<sup>7,8</sup> Older adults with heart failure also have numerous noncardiac comorbidities (eg, diabetes, chronic pulmonary disease, depression, anemia, chronic kidney disease), which further complicate clinical care and amplify treatment burden.<sup>9-11</sup>

Previous data suggest that on average, patients with heart failure take 6.8 prescription medications per day, resulting in 10.1 doses per day, not including over-the-counter





(OTC) or complementary and alternative medications.<sup>12</sup> As a result, polypharmacy (often defined as the use of five or more medications) is a pervasive problem in this population, particularly in older adults.<sup>12–16</sup> Considering this high medication burden, it is not surprising that medication nonadherence ranges from 40% to 60% in heart failure patients.<sup>5,17</sup> Poor adherence to heart failure medications is associated with deleterious clinical consequences and is a major cause of hospital readmissions.<sup>15,17–21</sup> A better understanding of factors that may contribute to medication nonadherence, such as medication regimen complexity, is urgently needed, particularly in the elderly population.

“Medication regimen complexity” is a term used to describe multiple characteristics of a patient’s drug regimen, beyond just the number of medications.<sup>22</sup> It includes such factors as number of doses per day, number of units per dose, dosage forms, and additional instructions (eg, take with food).<sup>22</sup> High medication regimen complexity has been associated with medication nonadherence, poor quality of life, and increased health-resource utilization (eg, hospital readmissions).<sup>23–27</sup> The Medication Regimen Complexity Index (MRCI) was a tool developed and validated by George et al in patients with chronic obstructive pulmonary disease to measure prescription medications associated with that disease.<sup>22</sup> The tool was subsequently expanded and validated by Libby et al to include all medications in a patient’s drug regimen (ie, disease state-specific, other prescription, and OTC), which is often referred to as patient-level MRCI (pMRCI).<sup>28,29</sup> The pMRCI tool has been used to quantify medication regimen complexity in numerous patient populations, such as geriatric depression; hospitalized elderly; residents in long-term care facilities; hospitalized patients with heart failure; heart, kidney, and liver transplants; HIV; hypertension; diabetes; and dialysis, among others.<sup>24,28–44</sup>

Although heart failure is a leading discharge diagnosis in older adults and polypharmacy is common in patients with heart failure, to the best of our knowledge medication regimen complexity has not been evaluated in the ambulatory setting for this population. Therefore, the purpose of our study was to quantify systematically medication regimen complexity in ambulatory older adults with heart failure using the pMRCI tool. The primary objective was to compare medication regimen complexity in patients with heart failure stratified by age: young-old (60–74 years of age) versus old-old (75–89 years of age). We hypothesized that medication complexity would be higher in the old-old versus the young-old patients, due to progression of heart failure, increasingly impaired physiologic function, and

the presence of multiple comorbidities. The secondary objective was to compare medication regimen complexity in ambulatory older adults based on heart failure etiology, ie, ischemic cardiomyopathy (ISCM) versus nonischemic cardiomyopathy (NISCAM).

## Materials and methods

### Study design and population

This cross-sectional study consisted of a retrospective electronic medical record review of men and women 60–89 years of age with any clinical diagnosis of heart failure, as reported in the health record. Included patients were required to have had at least one visit at the University of Colorado Hospital Advanced Heart Failure Outpatient Clinic between October 2014 and August 2015. This time frame was chosen to represent the most contemporary heart failure treatment strategies at the time of the study. Patients were excluded if they were 59 years of age and younger, 90 years of age and older, or did not have a clinical diagnosis of heart failure. Patients were also excluded if they had a history of solid organ transplant or HIV, as these could be potential confounders due to known high medication regimen complexity. The study protocol, including a full waiver of consent, was reviewed and approved by the Colorado Multiple Institutional Review Board. Standard-of-care clinical data were extracted from the electronic medical record and recorded in a deidentified fashion for this retrospective study.

### Medication coding

Deidentified medication lists and patient-demographic data were extracted from University of Colorado Hospital electronic medical records. Medications were grouped into three categories: 1) disease-specific (heart failure-related) prescription medications, 2) other prescription medications, and 3) OTC medications. Prescription medications identified as disease-specific consisted of ACE inhibitors or angiotensin-receptor blockers,  $\beta$ -blockers (eg, carvedilol, metoprolol succinate, bisoprolol), diuretics (eg, furosemide), aldosterone antagonists (eg, spironolactone, eplerenone), digoxin, vasodilators (eg, hydralazine, isosorbide mononitrate or dinitrate), intravenous inotropes (eg, dobutamine or milrinone), intravenous vasodilators (eg, nitroglycerin or nitroprusside), and intravenous vasopressors (eg, norepinephrine, dopamine, or epinephrine).<sup>7</sup> Examples of other prescription medications were statins, antiarrhythmics, potassium supplements, anticoagulants, antihypertensive agents not specifically indicated for heart failure (eg, atenolol), antidepressants, anti-anxiolytics, sedative hypnotics, antidiabetic agents,

gout medications, thyroid supplements, opioid or nonopioid analgesics, and asthma or chronic obstructive pulmonary disease medications. Examples of OTC medications were multivitamins, laxatives, calcium supplements, aspirin, fish oils, and herbal products.

Medications were counted, and dosage formulations, frequencies, and additional directions were entered into an electronic pMRCI tool (Microsoft Access Database), which automatically calculated pMRCI scores.<sup>28</sup> The electronic pMRCI tool is freely available at: <http://www.ucdenver.edu/academics/colleges/pharmacy/Research/researchareas/Pages/MRCITool.aspx>. An overall pMRCI score was calculated for each patient, along with subscores for each medication type, ie, heart failure prescription medication, other prescription medication, and OTC medication. The electronic pMRCI tool consisted of three sections: dosage forms, dosage frequencies, and additional directions. A weight of 1 was given to each dosage form of "tablet/capsule" and a frequency of once-daily dosing. Higher weights were assigned relative to the increased level of difficulty of administration (eg, other dosage forms, other frequencies, and additional instructions). In many patients, medications were encountered that could be categorized as both prescription and OTC agents (eg, omeprazole 20 mg). Since most patients in this study were eligible for Medicare Part D prescription coverage and a majority of plans covered products deemed both prescription and OTC, these products were consistently coded under the "other prescription medication" category. Micromedex Solutions (Truven Health Analytics, Ann Arbor, MI, USA) and Facts & Comparisons (Wolters Kluwer, Philadelphia, PA, USA) were used to confirm prescription and OTC status. In the event that a medication on a patient's list did not contain a corresponding strength or had a missing frequency, the medication was not included in pMRCI scoring. As a surrogate for concomitant disease states, each drug was also assigned a therapeutic drug class using Micromedex Solutions and Facts & Comparisons.

### Data analysis

Data were analyzed with SPSS software version 23 (IBM, New York, NY, USA). Descriptive statistics were generated and data expressed as number (%), mean, standard deviation, and/or range. Total and subsection pMRCI scores were analyzed as continuous variables, while medication counts were analyzed as both continuous and categorical variables (ie, 0–10 medications, 11–15 medications, and  $\geq 16$  medications). Categorical data were compared between groups using  $\chi^2$  or Fisher's exact tests. Pearson correlations

were used to assess the relationship between variables (eg, pMRCI score and medication count; pMRCI score and sex). Data were compared between age groups (young-old versus old-old) using general linear model analysis, with heart failure etiology (NISCMI versus ISCM), New York Heart Association (NYHA) functional class, and sex as covariates. Data were also compared based on heart failure etiology (NISCMI versus ISCM) using general linear model analysis, with NYHA functional class and sex as covariates. A *P*-value  $< 0.05$  was used as the level of significance.

## Results

### Patient demographics

The study included 145 patients (64.1% men, 35.9% women, mean age  $73 \pm 8$  years, range 61–89 years). Age was categorized as young-old (60–74 years,  $n=80$  [55.2%]) and old-old (75–89 years,  $n=65$  [44.8%]). The racial distribution was 80.7% Caucasian, 10.3% African-American, 2.1% Asian/Pacific Islander, and 6.9% other; 4.8% of patients classified their ethnicity as Hispanic. There were 60 patients (41.4%) with NISCMI and 85 patients (58.6%) with ISCM. The percentage of patients with NYHA functional class I, II, III, and IV heart failure was 16.6%, 27.6%, 27.6%, and 28.3%, respectively.

### Medication regimen complexity in all patients

In the entire study cohort, the mean total medication count was  $13.3 \pm 4.8$  (range 2–30) and the mean total pMRCI score was  $32.1 \pm 14.4$  (range 3–84). The percentage of patients taking 0–10, 11–15, or  $\geq 16$  total medications was 28%, 43%, and 29%, respectively. Of note, there was only one patient in the cohort taking fewer than five medications. Conversely, there were three patients in the cohort taking 25 or more medications. Total medication count was significantly correlated with total pMRCI score ( $r=0.85$ ,  $P<0.001$ ), heart failure etiology (ISCM vs NISCMI,  $r=0.19$ ;  $P=0.02$ ), and NYHA functional class ( $r=0.17$ ,  $P=0.04$ ), but not age, sex, or race (data not shown). Similar significant correlations were observed between total pMRCI score and heart failure etiology ( $r=0.19$ ,  $P=0.02$ ) and NYHA functional class ( $r=0.18$ ,  $P=0.03$ ).

Heart failure prescriptions, other prescriptions, and OTC medications accounted for 24%, 50%, and 26% of the total medication count, respectively, and 22%, 56%, and 22% of the total pMRCI score, respectively (Table 1). Of the pMRCI subsections (ie, dosage form, dosing frequency, or additional directions), dosing frequency accounted for the majority

**Table 1** Summary of medication regimen complexity in the overall heart failure cohort

Medication variable	Overall cohort (n=145)
Total medication count	13.3±4.8 (2–30)
Heart failure prescription count	3.2±1.3 (0–7)
Percentage of total medication count	24%
Other prescription count	6.6±3.6 (0–17)
Percentage of total medication count	50%
OTC medication count	3.5±2.4 (0–19)
Percentage of total medication count	26%
Total pMRCI score	32.1±14.4 (3–84)
Heart failure prescription pMRCI score	7.2±3.4 (0–15)
Percentage of total pMRCI score	22%
Other prescription pMRCI score	18±11.9 (0–60)
Percentage of total pMRCI score	56%
OTC medication pMRCI score	6.9±4.9 (0–34.5)
Percentage of total pMRCI score	22%
pMRCI subsection scores	
Dosage-form subsection score	7±4.5 (1–26)
Percentage of total pMRCI score	21.8%
Frequency subsection score	19.8±9.3 (2–57.5)
Percentage of total pMRCI score	61.6%
Additional directions subsection score	5.3±3.1 (0–15)
Percentage of total pMRCI score	16.5%

Notes: Data expressed as mean ± standard deviation (range) or percentages. Abbreviations: OTC, over-the-counter; pMRCI, patient-level Medication Regimen Complexity Index.

(61.6%) of the total pMRCI score. The most commonly prescribed heart failure medications were  $\beta$ -blockers (76.6% of patients), loop diuretics (66.2% of patients), aldosterone antagonists (60.7% of patients), ACE inhibitors/angiotensin-receptor blockers (57.2% of patients), and digoxin (32.4% of patients). Percentages do not total 100%, as patients could be taking medications from multiple classes. The most common other prescriptions were statins (64.1% of patients), anticoagulants (51% of patients), proton pump inhibitors (38.6% of patients), potassium supplements (28.3% of patients), and thyroid supplements (27.6% of patients). The most common OTC medications were aspirin (66.9% of patients), vitamin D (29% of patients), multivitamins (27.6% of patients), calcium (20.7% of patients), fish oil (20.7% of patients), and acetaminophen (20.7% of patients).

### Comparisons of medication regimen complexity

To address the primary objective, medication regimen complexity was compared between young-old versus old-old patients, with heart failure etiology, NYHA functional class, and sex as covariates (Table 2). Medication counts and pMRCI scores did not differ significantly between the age groups, with the exception of OTC pMRCI score, which

**Table 2** Comparison of demographic variables and medication regimen complexity between young-old (60–74 years) and old-old (75–89 years) patients with heart failure

Medication variable	Young-old (n=80)	Old-old (n=65)	P-value
<b>Demographics</b>			
Age, years	67±4	80±4	<0.001
Men	46 (57.5%)	47 (72.3%)	0.06
Caucasian	64 (80%)	53 (81.5%)	0.82
Hispanic	5 (6.3%)	2 (3.1%)	0.46
<b>Heart failure etiology</b>			
NISCMI	39 (48.8%)	21 (32.3%)	0.05
ISCM	41 (51.3%)	44 (67.7%)	
<b>NYHA functional class</b>			
I	13 (16.3%)	11 (16.9%)	0.96
II	22 (27.5%)	18 (27.7%)	
III	21 (26.3%)	19 (29.2%)	
IV	24 (30%)	17 (26.2%)	
Total medication count	13.2±4.8	13.5±4.8	0.68
Heart failure prescription count	3.2±1.2	3.2±1.4	0.85
Percentage of total medication count	24%	23%	
Other prescription count	6.7±3.7	6.6±3.5	0.69
Percentage of total medication count	51%	49%	
OTC medication count	3.3±2.1	3.8±2.7	0.13
Percentage of total medication count	25%	28%	
Total pMRCI score	31.7±14.3	32.7±14.7	0.66
Heart failure prescription pMRCI score	7.5±3.3	6.9±3.5	0.37
Percentage of total pMRCI score	24%	21%	
Other prescription pMRCI score	18±12	18±11.9	0.96
Percentage of total pMRCI score	57%	55%	
OTC medication pMRCI score	6.2±4	7.8±5.8	0.04
Percentage of total pMRCI score	19%	24%	
<b>Medication categories</b>			
On 0–10 total medications	23 (28.8%)	18 (27.7%)	0.97
On 11–15 total medications	35 (43.8%)	28 (43.1%)	
On ≥16 total medications	22 (27.5%)	19 (29.2%)	

Notes: Data expressed as mean ± standard deviation or n (%). Medication counts and pMRCI scores were compared between groups using generalized linear model analysis, with heart failure etiology (ISCM vs NISCMI), NYHA functional class, and sex as covariates.

Abbreviations: ISCM, ischemic cardiomyopathy; NISCMI, nonischemic cardiomyopathy; NYHA, New York Heart Association; OTC, over-the-counter; pMRCI, patient-level Medication Regimen Complexity Index.

was significantly higher in old-old than young-old patients (7.8±5.8 vs 6.2±4,  $P=0.04$ ). For the secondary objective, medication regimen complexity was also compared between patients with NISCMI and ISCM, with NYHA functional class and sex as covariates (Table 3). There were more Caucasians in the ISCM group than in the NISCMI group; however, race was not significantly associated with medication counts or pMRCI scores, and was thus not included as a covariate in

**Table 3** Comparison of demographic variables and medication regimen complexity between patients with nonischemic cardiomyopathy versus ischemic cardiomyopathy

	NISCM (n=60)	ISCM (n=85)	P-value
<b>Demographics</b>			
Age, years	71±7	74±8	0.05
Men	32 (53.3%)	61 (71.8%)	0.02
Caucasian	43 (71.7%)	74 (87%)	0.02
Hispanic	3 (5%)	4 (4.7%)	1
<b>NYHA functional class</b>			
I	16 (26.7%)	8 (9.4%)	0.03
II	13 (21.7%)	27 (31.8%)	
III	13 (21.7%)	27 (31.8%)	
IV	18 (30%)	23 (27%)	
<b>Total medication count</b>			
Heart failure prescription count	3.2±1.2	3.2±1.4	0.51
Percentage of total medication count	26%	23%	
Other prescription count	5.7±3.7	7.3±3.4	0.008
Percentage of total medication count	47%	52%	
OTC medication count	3.3±2	3.6±2.6	0.37
Percentage of total medication count	27%	25%	
<b>Total pMRCI score</b>			
Heart failure prescription pMRCI score	7.3±3.4	7.2±3.4	0.99
Percentage of total pMRCI score	25%	21%	
Other prescription pMRCI score	15.4±11.5	19.8±12	0.02
Percentage of total pMRCI score	53%	57%	
OTC medication pMRCI score	6.1±3.5	7.5±5.6	0.05
Percentage of total pMRCI score	22%	22%	
<b>Categories</b>			
On 0–10 total medications	21 (35%)	20 (23.5%)	0.07
On 11–15 total medications	28 (46.7%)	35 (41.1%)	
On ≥16 total medications	11 (18.3%)	30 (35.3%)	

**Notes:** Data expressed as mean ± standard deviation or n (%). Medication counts and pMRCI scores were compared between groups using generalized linear model analysis, with NYHA functional class and sex as covariates. Abbreviations: ISCM, ischemic cardiomyopathy; NISCM, nonischemic cardiomyopathy; NYHA, New York Heart Association; OTC, over-the-counter; pMRCI, patient-level Medication Regimen Complexity Index.

the analysis. Total medication count was significantly higher in patients with ISCM than NISCM (14.1±4.9 vs 12.2±4.5,  $P=0.008$ ), which was primarily driven by differences in the number of other prescriptions (7.3±3.4 vs 5.7±3.7,  $P=0.008$ ). Total pMRCI score was also significantly higher in patients with ISCM than NISCM (34.5±15.2 vs 28.8±12.7,  $P=0.009$ ). This was a result of higher other prescription and OTC medication pMRCI scores in the ISCM group than the NISCM group. The frequencies of the other major prescription-drug classes that were significantly higher in patients with ISCM vs NISCM were statins, calcium channel blockers, antiarrhythmics, nonaspirin antiplatelet agents, and topical corticosteroids (data not shown).

## Discussion

Our retrospective study quantified medication regimen complexity in older adults with heart failure in the ambulatory setting using the pMRCI tool. Medication regimen complexity did not differ significantly in old-old versus young-old patients. However, total medication counts and pMRCI scores were significantly higher in patients with ISCM compared with NISCM. This finding is not surprising, as patients with ISCM have a greater burden of comorbidities, such as hypertension, angina, diabetes, peripheral vascular disease, renal dysfunction, and hyperlipidemia, compared to those with NISCM.<sup>45</sup> These comorbidities contribute additional drugs to the pharmacotherapeutic treatment regimen and increase the total pMRCI score. Together, our data highlight the substantial medication burden associated with heart failure, especially in older adults, and reveal multiple opportunities to address polypharmacy in this population.

Polypharmacy is a major risk factor for medication non-adherence, and 72% of the patients in our ambulatory cohort were taking eleven or more medications.<sup>24</sup> From a public health perspective, this finding is of considerable importance, as the probability of an adverse drug reaction increases to 82% when seven or more medications are prescribed.<sup>46</sup> To date, most assessments of medication regimen complexity in heart failure patients have been conducted in the hospital setting.<sup>36,38,39</sup> For example, Yam et al reported a mean pMRCI score and medication count of 35.5±19 and 12.9±6.3, respectively, at the time of hospital admission in a predominantly male (97%) cohort of US veterans with heart failure. Our findings are consistent with these data, and indicate that high treatment burden extends to a more heterogeneous population of heart failure patients (64% men) in the ambulatory setting. When we compare our findings to pMRCI studies in other disease states, older adults with heart failure have higher medication regimen complexity and/or medication counts than patients with heart transplant, depression, HIV, diabetes, and hypertension.<sup>28,30,31,33,35</sup> For example, in our previous work with heart transplant recipients, the mean pMRCI score was 30.4±7 and mean medication count was 13.5±3.2 at 1 year posttransplant.<sup>31</sup> Therefore, older adults with heart failure are likely to be among the “highest-risk” patients, on par with heart transplant recipients, in terms of medication regimen complexity.

It has been suggested that simpler methods to evaluate medication regimen complexity, eg, medication count, are needed in the clinical setting. We observed a strong correlation between total medication count and total pMRCI score in older adults with heart failure. However, 28% of the

variability in pMRCI scores was not explained by medication count alone. As the evaluation of medication complexity continues to be documented in the literature and linked to clinical outcomes, the pMRCI may be a useful tool to identify patients for more enhanced medication-therapy management interventions, such as those by a pharmacist.<sup>23,47</sup> Along these lines, a clinical science statement from the American Heart Association addressing medications that can exacerbate or cause heart failure suggested that while not currently associated with improved outcomes, the use of medication-complexity tools should be considered in potentially reducing polypharmacy (class IIA, level of evidence C).<sup>44</sup>

There are several limitations of our study that deserve to be acknowledged. We retrospectively evaluated medication lists from the electronic medical record; therefore, we could not assess medication adherence. The retrospective design and electronic data collection also precluded the ability to capture "additional instructions" that were given to the patient verbally or in writing at the time of the clinic visit. We did not compare pMRCI scores between those with heart failure with reduced ejection fraction versus heart failure with preserved ejection fraction, as these classifications were not consistently documented in the clinical notes during the study time period (eg, recent echocardiograms were not always available in relation to the patient's most recent medication list). Along the same lines, our retrospective study included only patients who had a heart failure diagnosis in the electronic medical record, possibly missing qualifying patients who were sick, yet did not have an established heart failure diagnosis. Our study consisted of patients from one heart failure clinic, and may not accurately address prescribing patterns across different clinics or regions. The study sample size was also relatively small; however, post hoc power analysis revealed that this sample size provided 80% power to detect a clinically meaningful difference of 2.3 medications between the young-old and old-old groups and a 6.8-point difference in pMRCI score, a moderate-to-large effect.

It is important to note that the pMRCI tool does not take into account other factors that may contribute to medication regimen complexity in older adults, such as vision impairment, decreased manual dexterity, cognitive impairment, patient-education level, patient perceptions of treatment burden, and socioeconomic status (eg, insurance coverage).<sup>49</sup> While NYHA functional class was included as a covariate in statistical analysis, assessment of the severity of other comorbidities and the contribution to medication regimen complexity was not evaluated in this retrospective electronic medical record review. We also did not assess the relationship

between medication regimen complexity and clinical outcomes (eg, hospitalizations for heart failure) in this cohort, and further research in this area is warranted.

## Conclusion

Medication regimen complexity is high in older adults with heart failure, and differs based on disease etiology. Opportunities exist for pharmacists and other health care professionals to address polypharmacy and medication regimen complexity in patients with heart failure, which may include extended counseling for patients and caregivers, frequent patient follow-up, simplification of medication regimens (eg, evaluation of the necessity of OTC agents), and clinic-based adherence assessments. Additional studies are needed to address the impact of these interventions on clinical outcomes in older adults with heart failure.

## Disclosure

This work was presented in part as a poster presentation at the International Society for Heart and Lung Transplantation 36th Annual Meeting and Scientific Sessions, April 27–30, 2016, Washington, DC.<sup>50</sup> The authors report no conflicts of interest in this work.

## References

1. Heidenreich PA, Alpert NM, Allan LA, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail*. 2013;6(3):606–619.
2. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics – 2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4):e29–e322.
3. Ziaeian B, Fonarow GC. Epidemiology and etiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(6):368–378.
4. Massie BM, Shah NB. Evolving trends in the epidemiologic factors of heart failure: rationale for preventive strategies and comprehensive disease management. *Am Heart J*. 1997;133(6):703–712.
5. Riles EM, Jain AV, Fendrick AM. Medication adherence and heart failure. *Curr Cardiol Rep*. 2014;16(3):458.
6. Braunwald E. The war against heart failure: the Lancet lecture. *Lancet*. 2015;385(9970):812–824.
7. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):e240–e327.
8. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure—an update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2016;22(9):659–669.
9. Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblith G, et al. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(7):1226–1233.
10. Page RL 2nd, Lindenfeld J. The comorbidity conundrum: a focus on the role of noncardiovascular chronic conditions in the heart failure patient. *Curr Cardiol Rep*. 2012;14(3):276–284.

**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 2018/ 2019**

*Semestre printemps*  
**1<sup>ère</sup> 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**  
**Tuteur :**

Un article en anglais vous a été distribué.

**Question 1**

Proposer un titre en français pour cet article

**Question 2**

Proposer 3 à 5 mots clefs en français pour cet article

**Question 3**

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

Le résumé doit être écrit dans la grille en page 3 (un mot par case).

Remarque : la grille contient plus de 250 cases.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1									
2									
3									
4									
5									
6									
7									
8									
9									
10									
11									
12									
13									
14									
15									
16									
17									
18									
19									
20									
21									
22									
23									
24									
25									
26									
27									
28									
29									
30									
31									
32									



## Introduction

Drug-related problems (DRPs) constitute a major public health problem, because of their consequences on morbidity, mortality and cost. According to the literature, they would affect 4 to 22% of hospitalized patients on a given day [1]. Discrepancy within these figures can be explained by specificity of explored hospital structure and ward type. A cohort study, conducted in the USA, shows that the prevalence of DRPs considered clinically important was 79.7% of patients, including therapeutic duplications in 54.6% of patients, dose form optimization in 29.7%, and inappropriate uncoordinated care in 25.3% [2].

According to the French Society of Clinical Pharmacy (SFPC), a DRP is defined as "an event or circumstance involving drug therapy that actually or potentially interferes with desired health outcomes" [3].

The objective of our study is to identify the DRPs in patients hospitalized into internal medicine ward, by clinical pharmacist's students participating in routine medical rounds, to assess the characteristics of patients presenting these DRPs and to analyze pharmacist's interventions.

## Patients and methods

We conducted a prospective study over a period of 6 months (November 1st 2009 to April 30th 2010), including hospitalized patients in the internal medicine ward of the University Hospital of Beirut and presenting DRPs whatever is their chief complaint. We chose the internal medicine ward because of diversity of cases and of drugs that could be

used. We excluded patients hospitalized in other services, those admitted for voluntary drug intoxication, those who refused to participate to the study, and those who could not be interviewed for medical reasons.

DRPs were identified by clinical pharmacist's students during their participation to the morning round performed by physicians on the internal medicine ward patients. Identification of DRPs was realized by reviewing and analyzing all medication orders, administration sheets, laboratory and diagnostic test results, and pathophysiological status. Clinical pharmacist's students (Pharm D Clinical Pharmacist's students) were specially trained for this task before they started their rotation. DRPs were reviewed and approved by two clinical pharmacists (Pharm D, PhD Clinical Pharmacy) using a structured order review (SFPC instrument) [4,5]. The file number of patient was registered in order to review the computerized file, interview the patient and retrieve the necessary information for the study. The computerized patient files were used by clinical pharmacist's students to validate drug prescriptions and administrations. Validation is characterized by the formulation of pharmaceutical interventions defined as: any proposal to modify drug therapy initiated by the pharmacist [6]. It includes the identification, prevention and resolution of problems related to drug therapy.

The research support was a directive questionnaire, constituted of five parts:

- patient's characteristics, including age, sex and medical history;
- drug treatment, describing the drugs that were administered to the patient during hospitalization period: drug name, indication, dose, schedule, duration, biological monitoring and associated drugs;

**Table 1** Characteristics of patients with drug-related problems (DRPs).  
*Caractéristiques des patients présentant des problèmes liés aux médicaments.*

Variables	n (%)
Age ( $\geq 65$ years)	55 (61)
Sex (male)	49 (54)
History of cardiac pathology (myocardial infarction, hypertension, heart failure, atrial fibrillation, valvulopathy, valve replacement, arrhythmia)	62 (69)
History of diabetes (insulin-dependent, non-insulin dependent)	34 (38)
History of cerebral pathology (ischemic stroke, hemorrhagic stroke)	23 (26)
History of gastrointestinal pathology (gastroduodenal ulcer, gastro-esophageal reflux)	16 (18)
History of renal insufficiency (creatinine clearance $< 30$ ml/min)	5 (6)

- the DRPs part described the type of DRP, its localization, clinical manifestations, as well as involved drugs;
- DRPs were reviewed by using a structured order review (SFPC instrument) [4,5]. This form includes the identification of the DRPs (10 items) [7] and the pharmacist's interventions (seven items) [8]. The retained criteria were the following:
  - non-conformity to guidelines or contra-indications: presence of a pathophysiological status that counter-indicates the use of one or more drugs. Contra-indications evaluation was carried out according to an international reference [9],
  - drug interactions: presence of drug interactions where a precaution is recommended but was not taken into account, that discourage or contra-indicate the use of one or more drugs. Drug interactions were evaluated according to the "Drug Interaction Facts" and "Thésaurus des interactions médicamenteuses" [10,11],
  - overdosage or underdosage: prescription of a dose that is superior or inferior to the mean daily recommended dose for an adult [9]. It includes the overdosage when the dose is not adjusted according to the creatinine clearance,
  - improper administration: schedule of drug intake was not optimal or not respected;
- pharmacist's interventions: pharmacist's interventions were formulated by clinical pharmacist's students, reviewed and approved by two clinical pharmacists

(Pharm D, PhD Clinical Pharmacy) according to the structured order review (SFPC instrument) [5,8].

### Statistical analysis

A descriptive analysis was carried out on variables involved in DRPs, using the SPSS software, version 14.0.

### Results

Five hundred seventy-two patients were hospitalized during the 6-month study period in the internal medicine ward. Of these, 90 patients developing DRPs (41 women and 49 men) were identified, representing 15.7% of hospitalized patients. Sixty-one percent of these patients were aged 65 or more. In Table 1, we present the characteristics of patients who developed DRPs. Among medical history characteristics, we found cardiovascular pathologies (69%) and diabetes (38%).

Twenty-nine cases of DRPs (32%) presented as hydro-electrolytic problems: 13 cases of hypokalemia and 10 cases of hyperkalemia; 24 were gastrointestinal problems, including 19 cases of digestive hemorrhage. Cardiac problems were found in 11 cases (12%), including five hypertension, five hypotension and one case of bradycardia. Renal damage was also found (9%): five cases of hematuria and three cases of kidney failure. In the five cases (6%) of confusion and general fatigue, a cerebral hemorrhage was diagnosed. One lung manifestation was also found:

**Table 2** Classification of drug-related problems (DRPs) and clinical manifestations.  
*Classification des problèmes liés aux médicaments en fonction des manifestations cliniques.*

Clinical manifestations	Frequency	Percentage
Hydro-electrolytic manifestations	29	32
Gastrointestinal manifestations	22	24
Cardiologic manifestations	11	12
Metabolic and endocrine manifestations	9	10
Renal manifestations	8	9
General fatigue and confusion	5	6
Hematologic manifestations and hemostasis disturbances	3	3
Dermatologic manifestations	1	1
Neurologic manifestations	1	1
Pneumological manifestations	1	1
Total	90	100

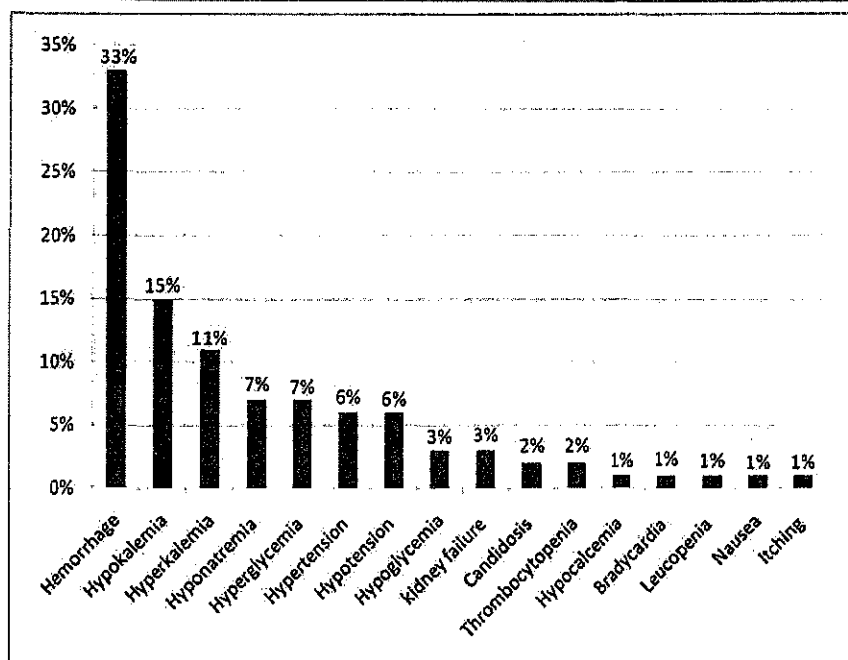


Figure 1. Classification of drug-related problems (DRPs) and clinical signs.  
 Classification des problèmes liés aux médicaments en fonction des signes cliniques.

alveolar hemoptysis. We present the clinical manifestations in Table 2, while the Fig. 1 shows the distribution of DRPs according to clinical signs.

Cardiovascular drugs were the most involved in occurrence of DRPs, with a percentage of 44%, followed by anticoagulants (17%), and corticosteroids (14%). Table 3 presents DRPs by drug class.

The most commonly identified DRPs were drug interactions (37%), overdosage (28%), non-conformity to guidelines or contra-indications (23%), underdosage (10%) and improper administration (2%) (Fig. 2).

The pharmacist's interventions consisted of dose adjustment (38%), addition drugs (31%), changes in drugs (29%) and

optimization of administration (2%) (Table 4). The acceptance rate of pharmacist's intervention was 96%.

## Discussion

Patients aged 65 years and more seem more exposed to DRPs (61% versus 39% of patients aged less than 65 years); this confirms that DRPs likelihood increases with age [12]. In fact, the role of age in DRPs occurrence is more and more established. This is probably not due to age itself but to frequent comorbidity of aged patients. A male predominance in patients with DRPs was found in our study sample. Available results in the literature regarding the role of sex are discordant; the increase in frequency of DRPs in men [13, 14] is not found by all researchers [15–17].

Among medical history examined in the study, we found that the risk of DRPs exists mainly in patients with cardiovascular disease. The presence of several diseases such as myocardial infarction, atrial fibrillation, heart failure, ischemic stroke and others, requiring polymedication and the modification of pharmacokinetic parameters (particularly in aged patients), implies a population with multiple exposure to iatrogenicity, which can be a consequence of pharmacokinetic or pharmacodynamic drug interactions. In the latter case, there are precautions to take for certain drugs and dose adjustment to make, in order to decrease the iatrogenic risk.

Thirty-two percent of DRPs were hydro-electrolytic problems, 24% gastrointestinal, 12% cardiac, and 9% renal. These results resemble those found by other researchers, showing a predominance of hydro-electrolytic problems

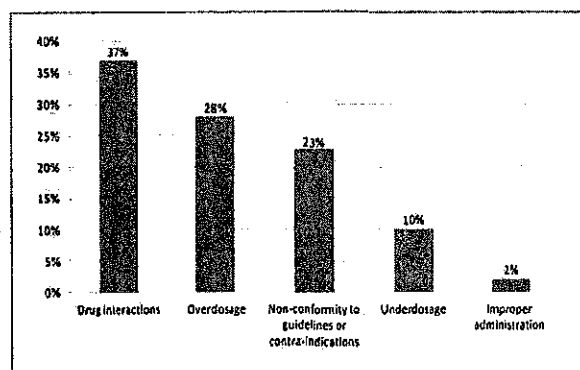


Figure 2. Identified drug-related problems (DRPs).  
 Les problèmes liés aux médicaments identifiés.

**Table 3** Drug-related problems (DRPs) per drug class.  
*Les problèmes liés aux médicaments par classes médicamenteuses.*

Drug class and most common used drugs involved	Frequency	Percentage
Cardiovascular drugs: furosemide ( <i>n</i> =21), candesartan ( <i>n</i> =2), valsartan ( <i>n</i> =2), amiodarone ( <i>n</i> =2), spironolactone ( <i>n</i> =1), telmisartan ( <i>n</i> =1), ramipril ( <i>n</i> =1), irbesartan ( <i>n</i> =1), perindopril ( <i>n</i> =1), lisinopril ( <i>n</i> =1)...	40	44
Anticoagulants: acenocoumarol ( <i>n</i> =13), heparin ( <i>n</i> =2)	15	17
Corticosteroids: methylprednisolone ( <i>n</i> =7), dexamethasone ( <i>n</i> =4), prednisone ( <i>n</i> =2)	13	14
Non steroidal anti-inflammatory drugs: naproxen ( <i>n</i> =3), ketoprofen ( <i>n</i> =2), diclofenac ( <i>n</i> =1), meloxicam ( <i>n</i> =1)	7	8
Antiplatelet drugs: aspirin ( <i>n</i> =4), tirofiban ( <i>n</i> =1)	5	6
Anti-infectious drugs: ampicillin ( <i>n</i> =1), cefazolin ( <i>n</i> =1), ofloxacin ( <i>n</i> =1), acyclovir ( <i>n</i> =1), valacyclovir ( <i>n</i> =1)	5	6
Antidiabetic drugs: insulin ( <i>n</i> =3), glimepiride ( <i>n</i> =1)	4	4
Other	5	4

among iatrogenic events collected prospectively in internal medicine and infectious diseases ward [18], while cardiac problems come second and digestive problems only represent 2% of the DRPs [18]. The high frequency of digestive problems in our study is mainly due to the high number of digestive hemorrhage. This frequency may be related to the underlying high rate of use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, antivitamin K, antiplatelets in the internal medicine wards.

Neurological manifestations constitute an important part of DRPs in several studies [18–20], while they only constituted 6% of DRPs in our study. This can be due to the low prescription of neuropsychiatric drugs (anticonvulsants, antidepressive agents...) in internal medicine wards of the University Hospital of Beirut.

Cardiovascular drugs were the most frequently implicated in DRPs occurrence (44%). This percentage is similar to the one obtained by Bruneau and collaborators on older individuals [19]. Other studies [18,20,21] found similar percentages. A French study also reported that cardiovascular drugs were the most frequently implicated in DRPs (22,2%) [22]. DRPs due to cardiovascular drugs are mainly localized at the plasma level (hyponatremia, hypokalemia...) and the cardiac level (hypotension, hypertension...). The second involved drug group was anticoagulants (17%), similar to the results of Gurwitz [23]. Antivitamin K comes first with 13 cases (14% of DRPs), followed by heparins (3%). Another study carried out 12 years ago at the American University Hospital of Beirut showed that anticoagulants were

responsible of 7.4% of DRPs [24]. In our study, the clinical manifestation induced by anticoagulants is digestive, renal and cerebral hemorrhage. Adhesion of prescribers with recommendations of adaptation to older subjects limits the incidence of overdosing and its complications [25].

Antiinfectious drugs were responsible of 6% of DRPs. This figure is lower than the one found by other studies [1, 13, 26]. This may be explained by a better application of guidelines in case of antiinfectious use in the University Hospital of Beirut.

In our study, we found that drug interactions were involved in 37% of DRPs cases, overdosage in 28%, non-conformity to guidelines or contra-indications in 23%, underdosage in 10%, and improper administration in 2% of cases. Our results can be compared with those reported in a French study, where non-conformity to guidelines or contra-indications were in 29.5% of cases, improper administration in 19.6%, drug interactions in 16.7% and overdosage in 12.8% [22].

We used the instrument of Identification and analysis of pharmacist's interventions developed by the SFPC as it is faster than that of Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE) that requires more information [27]. The SFPC instrument is best regarding our study because among DRPs some problems cannot be classified with PCNE while all can be classified with SFPC. These problems concern those related to improper administration. Moreover some researchers have compared both methods and found that the coding of pharmacist's interventions during medical visits can be performed simply and nearly complete with the SFPC instrument but not with PCNE instrument [28].

The main interactions we found in our study involved drugs that should not be co-prescribed, such as: acenocoumarol and non-steroidal anti-inflammatory drugs (causing hematuria), acenocoumarol and other potentializing drugs such as amiodarone (enzymatic inhibitor that caused a cerebral hemorrhage and patient's death), acenocoumarol and antibiotics (causing alveolar hemoptysis). Gurwitz and collaborators showed a similar importance of

**Table 4** Clinical pharmacist's interventions.  
*Les interventions pharmaceutiques.*

Patient care	Frequency	Percentage
Dose adjustment	34	38
Addition drugs	28	31
Changes in drugs	26	29
Optimization of administration	2	2

acenocoumarol in DRPs incidence, while heparin is only involved in 1% of cases [23]. Antibiotics are commonly used in elderly patients and classically identified as antivitamin K potentiating drugs [29]; the occurrence of hemorrhage when antivitamin K was associated with antibiotics can be explained by destruction of the intestinal flora and decrease in the synthesis of vitamin K, decrease the metabolism of antivitamin K by enzymatic inhibition (fluconazole, itraconazole and erythromycin) or decrease the protein-binding (fluoroquinolones) [30]. Siguret and collaborators showed that 69% of overdosing cases are associated with antivitamin K potentiating drugs [31], particularly anti-infectious drugs and amlodaronone [31]. Monitoring INR should be increased in these high risk situations.

Pharmacist's interventions included dose adjustment (38%), addition drugs (31%), changes in drugs (29%) and optimization of administration (2%).

The correction of 30 cases of hemorrhage necessitated vitamin K administration in eight cases, red blood cells transfusion in six cases, and fresh frozen plasma transfusion in six cases. In our study, the treatment of hemorrhagic DRPs is concordant with the Afsaps recommendations [32].

In our study, the pharmacist's interventions were formulated by clinical pharmacists directly to physicians during their participating in medical rounds. The acceptance rate of pharmacist's interventions was 96%. Our study is comparable to a study conducted in England and showed an acceptance rate of pharmacist's interventions of 96% [33]. Another study showed that the acceptance of pharmacist's intervention by physicians was 98% [34]. This high acceptance showed the clinical relevance of pharmacist's interventions during the medical visits and the evolution of physician-pharmacist relationship.

Suboptimal professional practice found in this study that led to DRPs can be reduced by physicians, pharmacists and nurses' involvement. For physicians, adherence to prescription guidelines may reduce DRPs incidence, particularly when adapted to aged patients. Recognition by prescribers of aging effect on drugs kinetics is of particular interest to reduce DRPs. Moreover, besides adequate dosing, respecting the right intake schedule by the nurse can prevent underdosing or overdosing. Thus, iatrogenic risk should be continuously evaluated in this vulnerable population, particularly in case of drug interactions. Other preventive measures that could be suggested by our study include the precise evaluation of pathologic status and therapeutic priority establishment, dosing adaptation according to renal, hepatic and cardiac function, and taking into consideration drug interactions. Continuous education of medical, nursing and pharmaceutical professionals and therapeutic evaluation of professional practices can also contribute to the quality and security of care, in reference with validated good practice measures [35].

The presence of a clinical pharmacist on wards could be advantageous in these situations: He could serve as a counselor to the physician [36], and for prescription validation and DRPs prevention [37,38]. Participation of a clinical pharmacist to the round could prevent more than 60% of DRPs [37]. His counseling for physicians and nurses improves the clinical evolution of the hospitalized patient [39] and eventually

decreases cost, duration of hospitalization and mortality [40-42]. The concept of clinical pharmacy is applicable in Lebanon for several reasons: the incidence of DRPs is not different from that in Western nations [24], 40% of drug orders were shown to comprise at least one medication prescribing error [43], physicians and nurses are aware of the importance of clinical pharmacy [44], pharmacists have enough education and are willing to work as clinical pharmacists [45] and hospital official accreditation by the Lebanese Ministry of Health requires the presence of clinical pharmacists [46].

## Conclusion

Our study shows that many factors are associated with DRPs occurrence in hospitalized patients, including inappropriate adaptation of security rules during prescription, dispensing and drug administration. Drug treatment benefit supposes adherence to prescription, administration and monitoring guidelines, particularly in elderly patients; the efficient intervention of pharmacist at all levels is suggested. The importance of clinical pharmacy activities can be demonstrated by the high acceptance rate of pharmacist's interventions, which may be related to the formulation of these interventions by clinical pharmacists directly to physicians during their participating in medical rounds. In this context, routine participation of clinical pharmacists in clinical medical rounds facilitates the identification of DRPs and may prevent their occurrence.

## Disclosure of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest concerning this article.

## Acknowledgments

The authors thank Pr Jean Calop for critical reading of the manuscript and advice on study design and the staff of the internal medicine ward of the University Hospital of Beirut for their support.

## References

- [1] Imbs JL, Pouyane P, Haramburu F, Welsch M, Decker N, Blayac JP, et al. Iatrogénie médicamenteuse: estimation de sa prévalence dans les hôpitaux publics français. *Therapie* 1999;54:21-7.
- [2] LaFleur J, McBeth C, Gunning K, Oderda L, Steinvooort C, Oderda GM. Prevalence of drug-related problems and cost-savings opportunities in medicaid high utilizers identified by a pharmacist-run drug regimen review center. *J Manag Care Pharm* 2006;12(8):677-85.
- [3] Schmitt E. Dictionnaire français de l'erreur médicamenteuse. France: Société française de pharmacie clinique; 2006. Available from: [http://adiph.asso.fr/sfpc/Dictionnaire\\_SFPC\\_EM.pdf](http://adiph.asso.fr/sfpc/Dictionnaire_SFPC_EM.pdf).
- [4] Société française de pharmacie clinique. Un outil de pharmacie clinique: la fiche d'intervention pharmaceutique;

2004. Available from: <http://sfpc.adiph.asso.fr/admin/interventions.preview.php>.
- [5] Allenet B, Bedouch P, Rose F, Escosier L, Roubille R, Charpiat B, et al. Validation of an instrument for the documentation of clinical pharmacist's intervention. *Pharm World Sci* 2006;28:181-8.
- [6] Bright JM, Tenni PC. The clinical services documentation (CSD) system for documenting clinical pharmacists' services. *Aust J Hosp Pharm* 2000;30:10-5.
- [7] Société française de pharmacie clinique. Un outil de pharmacie clinique: la fiche d'intervention pharmaceutique; 2004. Available from: <http://sfpc.adiph.asso.fr/admin/pdf/tableau1-probleme.pdf>.
- [8] Société française de pharmacie clinique. Un outil de pharmacie clinique: la fiche d'intervention pharmaceutique; 2004. Available from: <http://sfpc.adiph.asso.fr/admin/pdf/tableau2-intervention.pdf>.
- [9] Chisholm-Burns MA, Wells BG, Schwinghammer TL. *Pharmacotherapy: principles and practices*. USA: McGraw Hill; 2008.
- [10] Tatro DS. *Drug interaction facts*. USA: Saint Louis, Missouri: Walter Kluwer Health; 2006.
- [11] Afssaps. *Thésaurus des interactions médicamenteuses*; 2011. Available from: [http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/\(offset\)/0#paragraphe.1798](http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0#paragraphe.1798).
- [12] Pouyanne P, Haramburo F, Imbs JL, Begaud B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross-sectional incidence study. *BMJ* 2000;320:1036.
- [13] Bauné B, Kessler V, Patris S, Descamps V, Casalino E, Quenon JL, et al. Iatrogénie médicamenteuse à l'hôpital: enquête un jour donné. *Presse Med* 2003;32:683-8.
- [14] Malhotra S, Jain S, Pandhi P. Drug-related visits to the medical emergency department: a prospective study from India. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2001;39(1):12-8.
- [15] Rhoughead E, Barratt J, Gilbert A. Medication-related problems commonly occurring in an Australian community setting. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004;13:83-7.
- [16] Blix HS, Viktil K, Reikvam A, Moger TA, Hjeimaas BJ, Pretsch P, et al. The majority of hospitalised patients have drug-related problems: results from a prospective study in general hospitals. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:651-8.
- [17] Schneeweiss S, Hasford J, Gottler M, Hoffmann A, Riethling AK, Avorn J. Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: a longitudinal population-based study. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:285-91.
- [18] Roblot P, De Baysier L, Barrrier J, Marechaud R, Becq-Giraudon B. Étude prospective de 115 observations pathologies iatrogènes recueillies en 1 an chez 106 malades. *Rev Med Interne* 1994;15:720-6.
- [19] Bruneau S, Bruhat C, Lagarce L, Laine-Cessac P. Étude rétrospective de l'iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé. *Thérapie* 2001;56:785-91.
- [20] Chrischilles E, Segar E, Wallace R. Self-reported adverse drug reactions and related resource use. *Ann Intern Med* 1992;117:634-40.
- [21] Lindely C, Tully M, Paramsothy V, Tallis RC. Inappropriate medication is a major cause of adverse drug reactions in elderly patients. *Age Ageing* 1992;21:294-300.
- [22] Bedouch P, Allenet B, Grass A, Labarère J, Brudieu E, Bosson JL, et al. Drug-related problems in medical wards with a computerized physician order entry system. *J Clin Pharm Ther* 2009;34(2):187-95.
- [23] Gurwitz J, Field T, Judge J, Rochon P, Harrold LR, Cadoret C, et al. The incidence of adverse drug events in two large academic long-term care facilities. *Am J Med* 2005;118:251-8.
- [24] Major S, Badr S, Bahlawan L, Hassan G, Khogaoghianian T, Khalil R, et al. Drug-related hospitalization at a tertiary teaching center in Lebanon. Incidence, associations, and relation to self-medicating behavior. *Clin Pharmacol Ther* 1998;64(4):450-61.
- [25] Modalités de prescription des anticoagulants et connaissances des patients sur leur traitement; 2003. Available from: <http://www.afssaps.sante.fr/htm/10/avk/etude5.htm> (updated Jan 8, 2004).
- [26] Nelson K, Talbert R. Drug-related hospital admissions. *Pharmacotherapy* 1996;16(4):701-7.
- [27] Pharmaceutical Care Network Europe. Classification for drug related problems; 2010. Available from: <http://www.pcne.org/sig/drug-related-problems.php>.
- [28] Zaugg C, Marty S, Beney J. SFPC ou PCNE: quel outil pour codifier nos interventions? Congrès GSASA, nov 20-21; Lucerne; 2008. Available from: <http://www1.ichv.ch/downloads/Publications/GSASA.SFPC.ou.PCNE.CZ.pdf>.
- [29] Sanoski CA, Bauman JL. Clinical observations with the amiodarone/warfarine interaction: dosing relationships with long-term. *Chest* 2002;121:19-23.
- [30] Vittecoq D. Antivitamines K (AVK): texte approuvé par la commission d'AMM de l'Afssaps; 2008. Available from: [http://www.afssaps.fr/var/afssaps\\_site/storage/original/application.pdf](http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application.pdf).
- [31] Siguret V, Esquirol C, Debray M, Gouin I, Andreux JP, Pautas E. Surdosage en antivitamine K dans une population de patients hospitalisés âgés de plus de 70 ans: enquête prospective sur un an. *Presse Med* 2003;32:972-7.
- [32] Les médicaments antivitamine K (AVK): fiche de transparence; 2001. Available from: <http://www.esculape.com/medicament/avkafssaps2.local.html>.
- [33] Barber ND, Batty R, Ridout DA. Predicting the rate of physician-accepted interventions by hospital pharmacists in the United Kingdom. *Am J Health Syst Pharm* 1997;54(4):397-405.
- [34] Tessier A, Bedouch P, Allenet B, Brudieu E, Bourget S, Hustache C, et al. Activité de pharmacie clinique dans les unités de soins: évaluation de l'acceptation des interventions pharmaceutiques par les prescripteurs. Proceedings du 11<sup>e</sup> congrès de la Société française de pharmacie clinique. Bordeaux, France; 2006. Available from: [http://old.adiph.org/sfpc/EP\\_87.pdf](http://old.adiph.org/sfpc/EP_87.pdf).
- [35] Projet de loi adoptée par l'Assemblée Nationale après déclaration d'urgence portant réforme de l'hôpital et relatif aux patients, à la santé et aux territoires: Modernisation des établissements de santé. Paris; 2009. Available from: <http://www.assemblee-nationale.fr/13/rap-info/i3265.asp#P1783.206660>.
- [36] Jacquemet S, Certain A. Éducation thérapeutique du patient: rôles du pharmacien. *Bull Ordre* 2000;367:69-75.
- [37] Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, Burdick E, Demonaco HJ, Erickson JI, et al. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA* 1999;282(3):267-70.
- [38] Bond CA, Raehl CL, Franke T. Clinical pharmacy services, hospital pharmacy staffing, and medication errors in United States hospitals. *Pharmacotherapy* 2002;22(2):134-47.
- [39] Bond CA, Raehl CL, Pitterle ME, Franke T. Health care professional staffing, hospital characteristics, and hospital mortality rates. *Pharmacotherapy* 1999;19(2):130-8.
- [40] Bond CA, Raehl CL, Pitterle ME. Staffing and the cost of clinical and hospital pharmacy services in United States hospitals. *Pharmacotherapy* 1999;19(6):767-81.
- [41] De Rijdt T, Willems L, Simoons S. Economic effects of clinical pharmacy interventions: a literature review. *Am J Health Syst Pharm* 2008;65:1161-72.
- [42] MacLaren R, Bond CA, Martin SJ, Fike D. Clinical and economic outcomes of involving pharmacists in the direct care of critically ill patients with infections. *Crit Care Med* 2008;36(12):3184-9.

- [43] Al Hajje A, Awada S, Rachidi S, Bou Chahine N, Azar R, Zein S, et al. Medication prescribing errors: data from 7 Lebanese Hospitals. *LMJ* 2012;60(1):1–8.
- [44] Salameh P, Bou Chahine N, Bou Antoun R. La pharmacie clinique au Liban : une étude pilote concernant l'opinion du personnel hospitalier. *LMJ* 2006;54(1):2–8.
- [45] Bou Antoun R, Salameh P. La satisfaction des pharmaciens au Liban et la perspective de la pharmacie clinique. *EMHJ* 2009;15(6):1553–63.
- [46] Lebanese Ministry of Public Health. Hospital Accreditation Standards, Lebanon; 2003. Available from: <http://www.public-health.gov.lb>.

study, transplanted PVAT diminished neointimal hyperplasia in blood vessels exposed to hyperglycemia (Fig. 4). Moreover, inflammatory expression was downregulated, and expression of eNOS was upregulated (Figs. 3 and 4). The transplanted PVAT showed a protective effect on endothelium, and led to local vascular repair, which is a particularly interesting finding in diabetes. Diabetic metabolic syndrome, in particular, is associated with vascular risk. Moreover, insulin sensitivity and inflammatory cytokines have a vital influence on blood vessels. Additionally, visceral adipose tissue derived adipokines play a pivotal role in relieving insulin resistance and hyperglycemia [21,22]. So we speculate that the protective effect of PVAT is associated with the secretory functions. The local vascular physiology differences between the transplantation group and the non-transplantation group suggest that the interaction between PVAT and the vascular wall plays an important role in the protective effect in diabetes. By *in vivo* animal study, we found that exogenous visceral adipose tissue transplanted at the vascular lesion attenuated the expression of inflammatory factors, restored the normal physiological function of arteries in diabetes, and maintained the balance between repair and hyperplasia in blood vessels.

These findings demonstrate a causal relationship between PVAT and vascular physiology. Our experiments using visceral adipose tissue transplantation from normal rats successfully demonstrate the positive effect of PVAT on regulating neointima formation and protecting endothelial function in diabetes. In addition to being the first to assess the local effect of transplanted PVAT on the vasculature, our model is subtle in that the region of carotid is normally devoid of PVAT. In this study, we provide direct evidence that PVAT may protect against vascular dysfunction accelerated by diabetes. Inhibition of ICAM1 and OPN may provide a therapeutic approach to attenuate the effects of diabetes on vascular stenosis. Since we observed the correlation between PVAT and vascular physiology, further investigation of these mechanisms is required. PVAT's physiological role in the maintenance of vascular homeostasis and vascular remodeling remains to be elucidated, which is the direction we intend to pursue for next experiments. Here, we show for the first time that cross-talk between blood vessels and PVAT may have a protective role in diabetes-associated vascular complications. Depending on the functional properties, PVAT could restore the balance of metabolic processes in diabetic vasculopathy, regulate inflammatory reactions in the vascular wall, and contribute to vascular remodeling after angioplasty in diabetes.

## References

- [1] R. Aghamohammadzadeh, R.D. Unwin, A.S. Greenstein, et al., Effects of obesity on perivascular adipose tissue vasorelaxant function: nitric oxide, inflammation and elevated systemic blood pressure. *J. Vasc. Res.* 52 (2015) 299–305.
- [2] M. Takaoka, D. Nagata, S. Kihara, et al., Perivascular adipose tissue plays a critical role in vascular remodeling. *Circ. Res.* 105 (2009) 906–911.
- [3] G. Iacobellis, M.C. Ribaldo, F. Assael, et al., Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88 (2003) 5163–5168.
- [4] J.C. McNelis, J.M. Olefsky, Macrophages, immunity, and metabolic disease. *Immunity* 41 (2014) 36–48.
- [5] P. Libby, Inflammatory mechanisms: the molecular basis of inflammation and disease. *Nutr. Rev.* 65 (2007) S140–S146.
- [6] M. Liu, G. Xiang, J. Lu, et al., Trail protects against endothelium injury in diabetes via Akt-eNOS signaling. *Atherosclerosis* 237 (2014) 718–724.
- [7] R.M. Pollack, M.Y. Donath, D. LeRoith, et al., Anti-inflammatory agents in the treatment of diabetes and its vascular complications. *Diabetes Care* 39 (2016) S244–S252.
- [8] S.U. Amano, J.L. Cohen, P. Vangala, et al., Local proliferation of macrophages contributes to obesity-associated adipose tissue inflammation. *Cell Metab.* 19 (2014) 162–171.
- [9] B. Ramkhalawon, E.J. Hennessy, M. Ménager, et al., Netrin-1 promotes adipose tissue macrophage retention and insulin resistance in obesity. *Nat. Med.* 20 (2014) 377–384.
- [10] A.M. Hopkins, A.W. Baird, A. Nusrat, ICAM-1: targeted docking for exogenous as well as endogenous ligands. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 56 (2004) 763–778.
- [11] Y. Matsui, S.R. Rittling, H. Okamoto, et al., Osteopontin deficiency attenuates atherosclerosis in female a polipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 23 (2003) 1029–1034.
- [12] W. Ma, S. Lu, T. Sun, et al., Twist 1 regulates the expression of PPAR $\gamma$  during hormone-induced 3T3-L1 preadipocyte differentiation: a possible role in obesity and associated diseases. *Lipids Health Dis.* 13 (2014) 132.
- [13] L. Ni, Z. Wang, T. Li, et al., Heme oxygenase-1 alleviates cigarette smoke-induced restenosis after vascular angioplasty by attenuating inflammation in rat model. *Toxicol. Lett.* 245 (2016) 99–105.
- [14] G.H. Yang, Y.C. Li, Z.Q. Wang, et al., Protective effect of melatonin on cigarette smoke-induced restenosis in rat carotid arteries after balloon injury. *J. Pineal Res.* 57 (2014) 451–458.
- [15] P.A. Svensson, B. Wahlstrand, M. Olsson, et al., CDKN2B expression and subcutaneous adipose tissue expandability: possible influence of the 9p21 atherosclerosis locus. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 446 (2014) 1126–1131.
- [16] X. Su, X. Chen, L. Liu, et al., Intracellular adhesion molecule-1 K469E gene polymorphism and risk of diabetic microvascular complications: a meta-analysis. *PLoS One* 8 (2013) e69940.
- [17] R. Kato, Y. Momiyama, R. Ohmori, et al., High plasma levels of osteopontin in patients with restenosis after percutaneous coronary intervention. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 26 (2006) e1–2.
- [18] M.E. Trujillo, P.E. Scherer, Adipose tissue-derived factors: impact on health and disease. *Endocr. Rev.* 27 (2006) 762–778.
- [19] F.M. Cerqueira, L.I. Brandizzi, F.M. Cunha, et al., Serum from calorie-restricted rats activates vascular cell eNOS through enhanced insulin signaling mediated by adiponectin. *PLoS One* 7 (2012) e31155.
- [20] D.M. Ouwens, H. Sell, S. Greulich, et al., The role of epicardial and perivascular adipose tissue in the pathophysiology of cardiovascular disease. *J. Cell. Mol. Med.* 14 (2010) 2223–2234.
- [21] J.S. Nam, H.M. Kang, J. Kim, et al., Transplantation of insulin-secreting cells differentiated from human adipose tissue-derived stem cells into type 2 diabetes mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 443 (2014) 775–781.
- [22] D.P. Andersson, J. Laurencikiene, J.R. Acosta, et al., Circulating and adipose levels of adipokines associated with insulin sensitivity in non-obese subjects with type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (2016) 1883 jc.



**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 2018/ 2019**

*Semestre printemps*  
**1<sup>ère</sup> 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**  
**Tuteur :**

Un article en anglais vous a été distribué.

**Question 1**

Proposer un titre en français pour cet article

**Question 2**

Proposer 3 à 5 mots clefs en français pour cet article

**Question 3**

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

Le résumé doit être écrit dans la grille en page 3 (un mot par case).

Remarque : la grille contient plus de 250 cases.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1									
2									
3									
4									
5									
6									
7									
8									
9									
10									
11									
12									
13									
14									
15									
16									
17									
18									
19									
20									
21									
22									
23									
24									
25									
26									
27									
28									
29									
30									
31									
32									

## 1. Introduction

In the recent years nanomaterials had found a number of applications in everyday life. Despite of many benefits that nanomaterials, including nanoparticles (NPs), bring to the society, e.g. in drug delivery systems, medical devices, food products, cosmetics, etc. their increasing usage raises concern about the consequences and health threats that it might bring to humans. The risk of dermal, inhalation and ingestion exposure to NPs exist at many stages

of NPs life cycle (Johnston et al., 2010). Moreover, NPs might be also intentionally introduced to the human body during medical procedures. Once entered the body, NPs are absorbed and translocated to different organs through the circulatory and lymphatic system (Panyala et al., 2008). Despite increasing knowledge of potential adverse health effects caused by exposure to NPs, available toxicological data in vivo are still not sufficient and contradictory in some cases.

Among various nanomaterials, silver NPs (AgNPs) became the NPs commonly used in material science, chemistry and consumer products due to their antibacterial and catalytic properties (Marambio-Jones and Hoek, 2010; Silvestry-Rodriguez et al., 2007). AgNPs are also used in medicine, as one of the constituent elements of dental alloys, catheters, implant surfaces and for treating of wounds and burns related infections, as well as in drug delivery in cancer and retinal therapies (Kalishwaral et al., 2010; Samuel and

Guggenbichler, 2004). Despite of their widespread use, the influence of AgNPs on human health and the mechanism of their action are not fully understood. Therefore, it is particularly important to investigate their potential toxicity in living organisms, especially in mammals, in order to provide a reliable human risk assessment (Panyala et al., 2008).

Most of the current research examining AgNPs toxicity is focused on *in vitro* models. These studies suggest that AgNPs have a potential cytotoxic and proinflammatory effect, caused mainly by increased production of reactive oxygen species, release of cytokines and upregulation of heat shock proteins (Kiruba et al., 2010; Kruszewski et al., 2011; Sung et al., 2009). Some reports show also that AgNPs induce apoptosis and necrosis, cause DNA damage and disturb cell cycle progression (Lankoff et al., 2012; Wijnhoven et al., 2009). Moreover, some studies reported that AgNPs induce changes in the gene expression, especially in the oxidative stress related genes (Bouwmeester et al., 2011). The *in vivo* studies confirmed the *in vitro* results and showed also that AgNPs can be accumulated and redistributed between various organs, leading to decreased body weight, changes in blood biochemical parameters and inflammation (Sung et al., 2009; Kim et al., 2010; Dziendzikowska et al., 2012).

Although it became clear that AgNPs may constitute a potential hazard to the human health and environment, their effect on the reproductive system, especially on the male reproductive functions, is still obscure. In this study we attempted to determine *in vivo* the size-, dose- and time-dependent effects of AgNPs on epididymal sperm count, frequency of abnormal spermatozoa and germ cell DNA damage in sperm cells and also testes seminiferous tubule morphometry.

## 2. Materials and methods

All materials and chemicals used were purchased from Sigma (USA) otherwise indicated.

### 2.1. Nanoparticle preparation

Spherical AgNPs with a nominal diameter of  $20 \pm 5$  nm and  $200 \pm 50$  nm were purchased from PlasmaChem (Berlin, Germany). AgNPs stock solutions were prepared by dispersion of 5 mg of nanoparticles in 800  $\mu$ l of 0.9% NaCl solution. The AgNPs dispersions were sonicated for 3 min on ice using a probe sonicator (Branson, Danbury, Connecticut, USA) with 420 J total ultrasound energy. One hundred microliters of 15% bovine serum albumin and 100  $\mu$ l of a 10 $\times$  concentrated phosphate buffered saline solution were added immediately after sonication. Fresh stock solutions were prepared before each experiment.

### 2.2. Characterization of nanoparticles

A detailed characteristic of AgNPs was published previously (Lankoff et al., 2012).

Briefly, nanoparticle size and surface charge were measured by dynamic light scattering (DLS) on the Zeta-sizer Nano ZS (Malvern, Malvern Hills, UK). Stock solutions were diluted 1:4 with distilled water and measured in triplicates with 20 sub-runs. Zeta potential (ZP) measurements were performed at 25  $^{\circ}$ C in a folded capillary cell at 150 V and M3-PALS detection using non-invasive backscatter at 173 $^{\circ}$  with an Avalanche photodiode, Q.E. > 50% at 633 nm (Malvern, Malvern Hills, UK). Samples were diluted 1:8 with distilled water and measured in triplicate with 20 sub-runs. ZP was calculated using the Smoluchowski limit for the Henry equation with a setting calculated for practical use ( $f(ka) = 1.5$ ).

Shape and size of tested AgNPs was determined using a scanning electron microscope (SEM) type DSM 942 (Carl Zeiss, Göttingen, Germany) in the secondary electron mode. SEM worked with parameters: high voltage HV 2 kV, working distance WD = 4.7 mm. Stock solutions of nanoparticles were diluted 1:10 with distilled water and deposited on the microscopic holders. After the evaporation of the solvent (24 h), the samples were coated with a thin layer of Au (about 10 nm) using a vacuum evaporator (JEE-4X, JEOL, Tokyo, Japan) to protect the sample from heat destruction and to keep real parameters of the observed details. It operated with ultimate pressure  $6 \times 10^{-4}$  Pa with rotating and tilting specimen stage. The images were collected at 100,000 $\times$  magnification.

### 2.3. Experimental design

This study was performed on 96 adult 14 weeks old male Wistar rats (strain: Wistar Cmd: W(WU)) delivered by Mossakowski Medical Research Center, Polish Academy of Science (registered by District Veterinary Authorities No. 14313512). Animals were kept in polyurethane individual cages under stable environmental conditions (temperature 23  $^{\circ}$ C, humidity 60%, photoperiod L:D 12:12) with free access to food (Sniff<sup>®</sup> R/M-H, Sniff, Spezialitäten GmbH G/M-H, Soest, Germany) and fresh water. All procedures were performed according to the Polish biological tests regulations and approved by 3rd Local Ethical Commission in Warsaw, Poland. After one week of acclimatization, animals were weighed (initial mean body weight  $308.1 \pm 22.4$  g) and divided into 4 groups of 24 rats per group. Animals were injected (tail vein) with a single dose (5 mg/kg or 10 mg/kg) of 20 nm AgNPs (groups Ag I and Ag II, respectively) or with 5 mg/kg of 200 nm AgNPs (group Ag III). Sham-exposed rats were injected with 0.9% NaCl solution. Animals body weight gain was measured every week. Animals from the experimental and control groups were anesthetized by isoflurane inhalation and bleed by cardiac puncture 24 h, 7 days and 28 days after injection. Twenty eight days is the time period of half spermatogenesis and two cycles of the seminiferous epithelium and two cycles passage of germ cell through the epididymis (Kolasa et al., 2009; Bilińska et al., 2006). Sampling was performed within the first 2 h of light phase of the diurnal cycle. Testes and epididymides were removed and weighed. The left testicle from each rat was fixed in Bouin's solution (Sigma-Aldrich, Germany) for 24 h (Kula et al., 2001). The right testicle was frozen in liquid nitrogen and stored at  $-80^{\circ}$ C until analysis.

### 2.4. Epididymal sperm count and sperm morphology

The left epididymis was macerated and minced in 0.8 ml of 1% trisodium citrate solution for 7–8 min, then more solution was added (up to total amount 8 ml) and mixed for about 1 min. The sperm suspension was diluted 1:1 in 10% buffered formalin. Spermatozoa were counted using improved Neubauer haemocytometer (Harrison and Moore, 1980). The content of the right epididymis was used for estimation of the frequency of morphologically abnormal spermatozoa, according to the procedure described by Wyrobek and Bruce (1975). Cells were suspended in 0.9% NaCl and mixed. Smears were prepared on microscope slides, air dried overnight and stained with eosin Y. Then 1000 spermatozoa per rat were analyzed using a light microscope and all abnormalities were recorded.

### 2.5. Sperm cell DNA damage

The analysis of DNA damage was performed using the comet assay. A slice of the right testis from each animal was placed in RPMI1640 medium and minced, until single cells remained in the suspension. The alkaline comet assay was performed according to Kruszewski et al. (1995), with small modifications. In brief, 3  $\mu$ l of the cell suspension were mixed in an Eppendorf tube with 75  $\mu$ l of a low melting point agarose (LMPA). The final cell density was approximately  $1.5 \times 10^5$ /ml. The cell suspension was then pour on slides previously covered with a normal melting point agarose (NMPA). After agarose solidification at 4  $^{\circ}$ C another layer of LMPA was added and allowed to solidify. The slides were immersed in a lysing solution at 4  $^{\circ}$ C for at least 24 h, drained, placed in a gel electrophoresis tank and incubated in an alkaline (pH  $\geq 13$ ) electrophoresis solution for 20 min to allow DNA unwinding. Electrophoresis was conducted for 20 min at 4  $^{\circ}$ C (electrophoresis parameters: 24 V; 0.6 V/cm; 300 mA). After neutralization, the slides were stained with ethidium bromide and examined using a fluorescence microscope. Images of 100 randomly selected cells from each animal were recorded and analyzed using the CASP image-analysis software (Kofica et al., 2003). The % DNA in tail was chosen as a parameter for further analysis of DNA damage.

### 2.6. Histological investigation

After 24 h in Bouin's solution (Kula et al., 2001), the left testicle was processed through graded alcohol (POCH, Warsaw, Poland) and embedded in paraffin using standard histological techniques. The paraffin blocks were cut in slices (5  $\mu$ m) and mounted on silanized microscope slides. Sections (3 per animal) were stained using a standard periodic acid-Schiff (PAS) method. The condition of the seminiferous tubules (space between them) and the continuity of germ epithelium were examined under a light microscope (Olympus, Warsaw, Poland) at a magnification of 4 $\times$ . The spermatogenesis was estimated from the measurements of seminiferous tubules sections under the light microscope equipped with CCD camera and "F-View Soft Imaging System" (Olympus, Warsaw, Poland). The measurements were done using CellP computer software (Microimage 4.0 Olympus Software). For each animal 25 tubules with visible circular cross section were randomly chosen and spermatids in the maturation phase of spermiogenesis were counted. In addition, for each tubule the following parameters were determined: area, circumference and diameter.

**Table 1**

Particle size and zeta potential in water after dispersion (mean of triplicates  $\pm$  SD) (Lankoff et al., 2012).

Nanoparticles	Nominal size (nm)	DLS <sup>a</sup> (nm)	PDI <sup>b</sup>	Zeta potential (Mv)
20 nm-AgNPs	20 $\pm$ 5.0	197.4 $\pm$ 2.7	0.295	-33,6
200 nm-AgNPs	200 $\pm$ 50.0	422.4 $\pm$ 6.3	0.328	-37,5

<sup>a</sup> Dynamic light scattering (DLS) measurements are the average of at least 3 runs each containing 20 sub-measurements.

<sup>b</sup> PDI - polydispersity index.

### 2.7. Statistical analysis

Data were analyzed using Statistical Analysis System 9.2 (SAS Institute Inc. Cary, NC, USA). The GLM (General Linear Model) procedure was used according to the following formula:

$$y_{ijk} = \mu + a_i + b_j + ab_{ij} + e_{ijk}$$

where  $\mu$  - total mean,  $a_i$  - as first main effect of AgNPs (control group - NaCl, Ag groups - dose and particle size  $i=1-4$ ),  $b_j$  - as second main effect of time (after the injection of AgNPs) ( $j=24$  h, 7 and 28 days after injection),  $ab_{ij}$  - interaction between nanoparticles and time,  $e_{ijk}$  - random residual. The significance of difference between means was tested by Duncan's multiple range test.

An effect of AgNPs in certain time subgroups or changes over time in groups was analyzed according to the model:

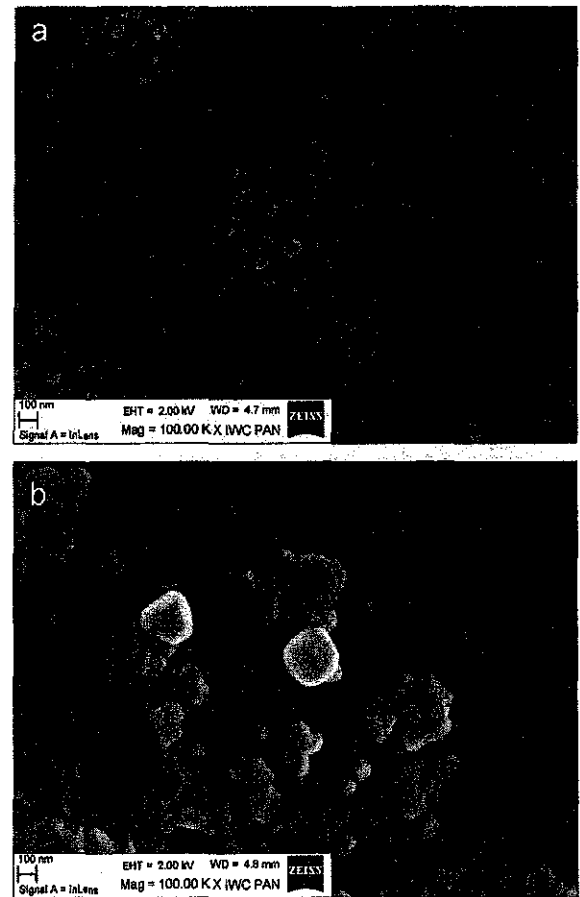
$$y_i = \mu + a_i + b_j + e_{ij}$$

where  $\mu$  - total mean,  $a_i$  - effect of AgNPs (control group - NaCl, group of Ag - dose and nanoparticle size  $i=1-4$ ) or time subgroup - 24 h, 7 and 28 days after injection ( $i=1-3$ ),  $e_{ij}$  - random residual.

Multifactor variance analysis test ANOVA with Turkey post hoc test was performed using Statistica 8.0 and statistical significant difference was considered at  $p \leq 0.05$ . Results are expressed as mean  $\pm$  standard error (SE).

## 3. Results

### 3.1. Nanoparticle characterization



**Fig. 1.** SEM images of 20 nm AgNPs (A) and 200 nm AgNPs (B).

### 3.2. Animal observations, body weight, epididymis and testes weight

**Table 2**

Body, testes and epididymis weight in all groups (mean  $\pm$  SE).

Feature	Subgroup <sup>a</sup>	0.9% NaCl	Ag I <sup>b</sup>	Ag II <sup>b</sup>	Ag III <sup>b</sup>
Body weight (g)	24 h	319.93 $\pm$ 1.26	319.44 $\pm$ 1.34	313.30 $\pm$ 1.32	321.39 $\pm$ 1.33
	7 days	351.66 $\pm$ 1.34	334.45 $\pm$ 1.23	345.56 $\pm$ 1.31	343.74 $\pm$ 1.26
	28 days	373.08 $\pm$ 1.31	373.97 $\pm$ 1.29	393.57 $\pm$ 1.38	389.26 $\pm$ 1.36
Epididymis weight (g)	24 h	1.16 $\pm$ 0.11	1.13 $\pm$ 0.03	1.14 $\pm$ 0.05	1.09 $\pm$ 0.06
	7 days	1.31 $\pm$ 0.10	1.27 $\pm$ 0.06	1.30 $\pm$ 0.08	1.29 $\pm$ 0.04
	28 days	1.53 $\pm$ 0.11	1.51 $\pm$ 0.08	1.54 $\pm$ 0.05	1.49 $\pm$ 0.06
Testes weight (g)	24 h	3.57 $\pm$ 0.10	3.66 $\pm$ 0.29	3.75 $\pm$ 0.11	3.75 $\pm$ 0.09
	7 days	3.78 $\pm$ 0.13	3.48 $\pm$ 0.05	3.71 $\pm$ 0.06	3.56 $\pm$ 0.09
	28 days	3.70 $\pm$ 0.12	3.64 $\pm$ 0.08	3.89 $\pm$ 0.11	3.84 $\pm$ 0.06
Epididymal somatic index (ESI) (%)	24 h	0.181 $\pm$ 0.017	0.178 $\pm$ 0.004	0.184 $\pm$ 0.010	0.169 $\pm$ 0.007
	7 days	0.188 $\pm$ 0.016	0.191 $\pm$ 0.010	0.192 $\pm$ 0.014	0.189 $\pm$ 0.011
	28 days	0.204 $\pm$ 0.010	0.203 $\pm$ 0.010	0.198 $\pm$ 0.008	0.192 $\pm$ 0.006

<sup>a</sup> Time after injection.

<sup>b</sup> Ag I - 20 nm AgNPs, dose 5 mg/kg; Ag II - 20 nm AgNPs, dose 10 mg/kg; Ag III - 200 nm AgNPs, dose 5 mg/kg.

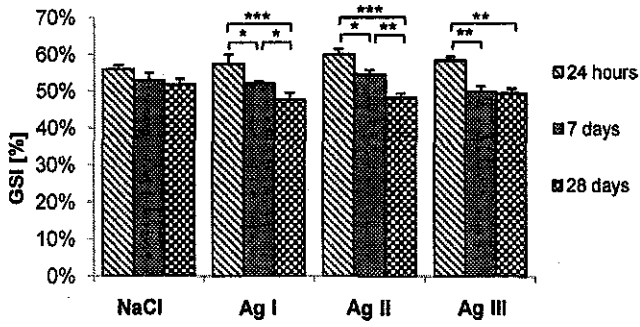


Fig. 2. Gonadosomatic index (GSI) (mean  $\pm$  SE). \*Significantly different within the group during the experiment (\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ ).

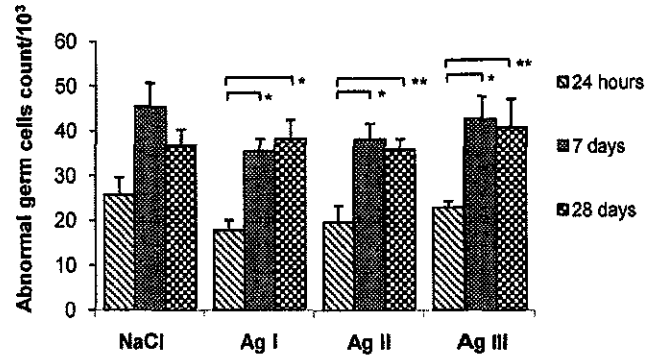


Fig. 4. Abnormal epididymal spermatozoa frequency in male rats (mean  $\pm$  SE). \*Significantly different within the group during the experiment (\* $p < 0.05$ , \*\*\* $p < 0.001$ ).

3.3. Epididymal sperm count

3.5. DNA damage in germ cells

3.4. The frequency of abnormal spermatozoa

3.6. Histomorphometry of seminiferous tubules

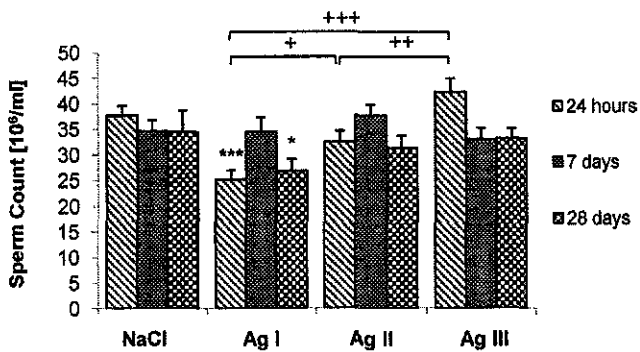


Fig. 3. Epididymis sperm count in male rats (mean  $\pm$  SE). \*Significantly different from sham-operated group at the same time point (\* $p < 0.05$  \*\*\* $p < 0.001$ ). \*Significantly different from the Ag group at the same time point (\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ ).

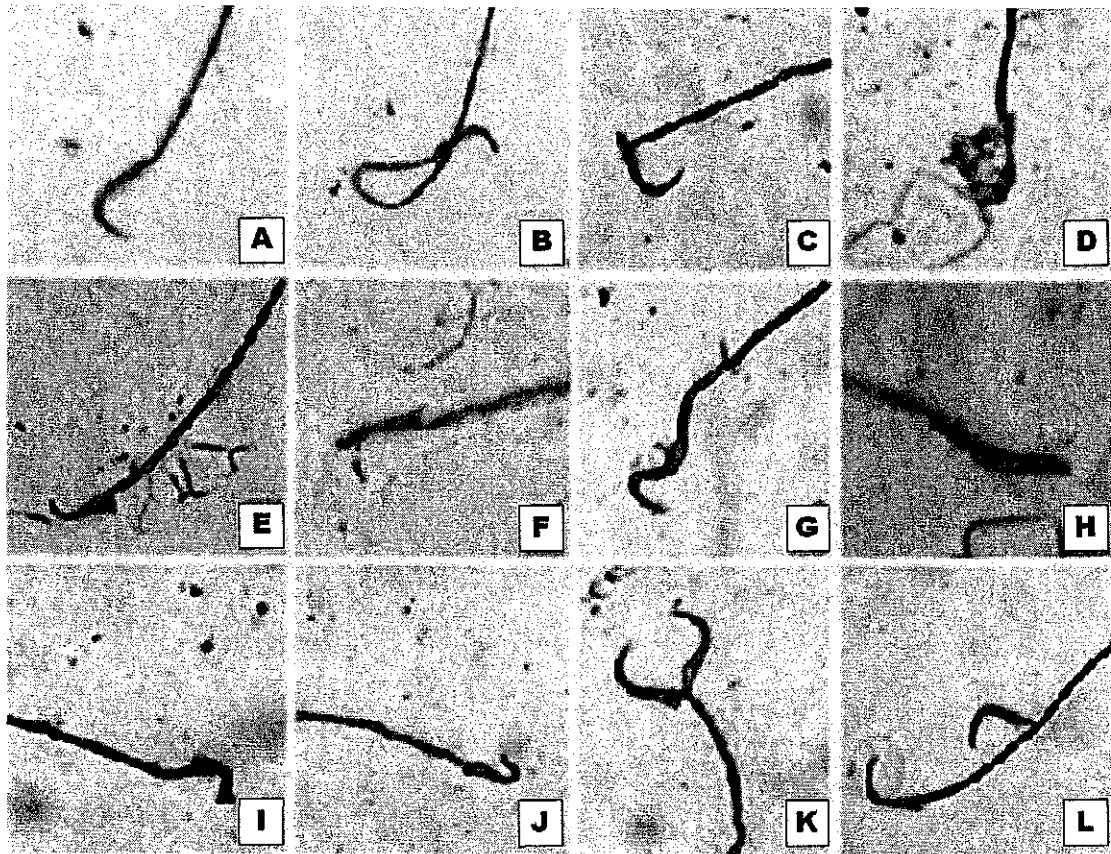


Fig. 5. Germ cells abnormalities in epididymal semen. A – normal shape of sperm head, B – head folded on themselves, C and D – amorphous, E and F – lack of the hook or small hook, G – undulating head, H – elongated head, I and J – abnormal shape of hook, K and L – two headed forms.

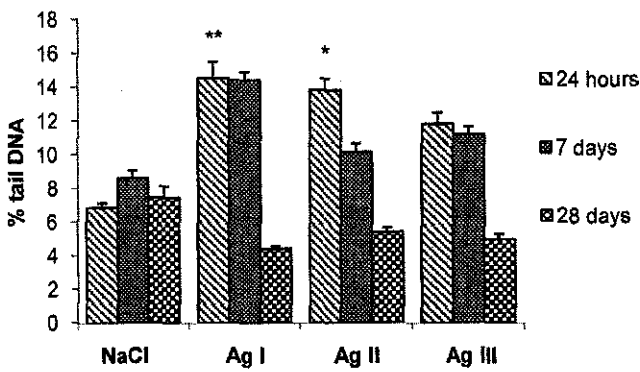


Fig. 6. DNA damage in epididymal sperm expressed as % DNA in tail at varying times after *i.v.* injection with NaCl or AgNPs (mean  $\pm$  SE). \*Significantly different from sham-operated group at the same time point. (\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ ).



**Table 3**  
Seminiferous tubule parameters in testes.

Feature	Subgroup <sup>a</sup>	0.9% NaCl	Ag I <sup>b</sup>	Ag II <sup>b</sup>	Ag III <sup>b</sup>
Area ( $\times 10^{-8}$ m <sup>2</sup> )	24 h	7.612 $\pm$ 0.147	7.886 $\pm$ 0.280	7.928 $\pm$ 0.212	8.243 $\pm$ 0.164
	7 days	8.157 $\pm$ 0.279	7.633 $\pm$ 0.147	7.800 $\pm$ 0.144	8.277 $\pm$ 0.323
	28 days	7.419 $\pm$ 0.234	7.577 $\pm$ 0.216	7.916 $\pm$ 0.256	8.572 $\pm$ 0.246 <sup>***</sup>
Circumference ( $\times 10^{-3}$ m)	24 h	1.042 $\pm$ 0.001	1.059 $\pm$ 0.019	1.065 $\pm$ 0.014	1.084 $\pm$ 0.011
	7 days	1.076 $\pm$ 0.002	1.044 $\pm$ 0.009	1.055 $\pm$ 0.010	1.094 $\pm$ 0.023
	28 days	1.043 $\pm$ 0.002	1.038 $\pm$ 0.015	1.062 $\pm$ 0.017	1.106 $\pm$ 0.015 <sup>**</sup>
Diameter mean ( $\times 10^{-3}$ m)	24 h	0.319 $\pm$ 0.003	0.324 $\pm$ 0.006	0.327 $\pm$ 0.004	0.332 $\pm$ 0.003
	7 days	0.329 $\pm$ 0.006	0.320 $\pm$ 0.003	0.323 $\pm$ 0.003	0.337 $\pm$ 0.007
	28 days	0.322 $\pm$ 0.001	0.317 $\pm$ 0.004	0.326 $\pm$ 0.006	0.339 $\pm$ 0.005 <sup>*</sup>

<sup>a</sup> Time after injection.

<sup>b</sup> AgI – 20 nm AgNPs, dose 5 mg/kg; AgII – 20 nm AgNPs, dose 10 mg/kg; AgIII – 200 nm AgNPs, dose 5 mg/kg.

<sup>\*</sup> Significantly different from control at the same time point  $p < 0.05$ .

<sup>\*\*</sup> Significantly different from control at the same time point  $p < 0.01$ .

<sup>\*\*\*</sup> Significantly different from control at the same time point  $p < 0.001$ .

## References

- Aggarwal, P., Hall, J.B., McLeland, C.B., Dobrovolskaia, M.A., McNeil, S.E., 2009. Nanoparticle interaction with plasma proteins as it relates to particle biodistribution, biocompatibility and therapeutic efficacy. *Advanced Drug Delivery Reviews* 61, 428–437.
- Asare, N., Instanes, C., Sandberg, W.J., Refsnes, M., Schwarze, P., Kruszewski, M., Brunborg, G., 2012. Cytotoxic and genotoxic effects of silver nanoparticles in testicular cells. *Toxicology* 291, 65–72.
- Bhabra, G., Sood, A., Fisher, B., Cartwright, L., Saunders, M., Evans, W.H., Surprenant, A., Lopez-Castejon, G., Mann, S., Davis, S.A., Hails, L.A., Ingham, E., Verkade, P., Lane, J., Heesom, K., Newson, R., Case, C.P., 2009. Nanoparticles can cause DNA damage across a cellular barrier. *Nature Nanotechnology* 4, 876–883.
- Bilińska, B., Wiszniewska, B., Kosiniak-Kamysz, K., Kotula-Balak, M., Gancarczyk, M., Hejmej, A., Sadowska, J., Marchlewicz, M., Kolasa, A., Wenda-Rózewicka, L., 2006. Hormonal status of male reproductive system: androgens and estrogens in the testis and epididymis. *In vivo and in vitro* approaches. *Reproductive Biology* 6 (Suppl. 1), 43–58.
- Bouwmeester, H., Poortman, J., Peters, R.J., Wijma, E., Kramer, E., Makama, S., Puspitaningandita, K., Marvin, H.J., Peijnenburg, A.A., Hendriksen, P.J., 2011. Characterization of translocation of silver nanoparticles and effects on whole-genome gene expression using an *in vitro* intestinal epithelium coculture model. *ACS Nano* 5, 4091–4103.
- Braydich-Stolle, L., Hussain, S., Schlager, J.J., Hofmann, M.C., 2005. *In vitro* cytotoxicity of nanoparticles in mammalian germline stem cells. *Toxicological Sciences* 88, 412–419.
- Byers, S.W., Jegou, B., MacCalman, C., Blaschuk, O.W., 1993. Sertoli cell adhesion molecules and the collective organization of the testis. In: Russell, L.D., Griswold, M.D. (Eds.), *The Sertoli Cell*. Cache River Press, Clearwater, pp. 461–476.
- Cikutovic, M., Fuentes, N., Bustos-Obregon, E., 2009. Effect of intermittent hypoxia on the reproduction of rats exposed to high altitude in the Chilean Altiplano. *High Altitude Medicine and Biology* 10, 357–363.
- Dziendzikowska, K., Gromadzka-Ostrowska, J., Lanckoff, A., Oczkowski, M., Krwaczynska, A., Chwastowska, J., Sadowska-Bratek, M., Chajduk, E., Wojewódzka, M., Dusinska, M., Kruszewski, M., 2012. Time-dependent biodistribution and excretion of silver nanoparticles in male Wistar rats. *Journal of Applied Toxicology*, <http://dx.doi.org/10.1002/jat.2758>.
- Ema, M., Kobayashi, N., Naya, M., Hanai, S., Nakanishi, J., 2010. Reproductive and developmental toxicity studies of manufactured nanomaterials. *Reproductive Toxicology* 3, 343–352.
- Fabian, E., Landsiedel, R., Ma-Hock, L., Wiench, K., Wohlleben, W., van Ravenzwaay, B., 2008. Tissue distribution and toxicity of intravenously administered titanium dioxide nanoparticles in rats. *Archives of Toxicology* 82, 151–157.
- Foster, W.G., Maharaj-Briceño, S., Cyr, D.G., 2010. Dioxin-induced changes in epididymal sperm count and spermatogenesis. *Environmental Health Perspectives* 118, 458–464.
- Gorth, D.J., Rand, D.M., Webster, T.J., 2011. Silver nanoparticle toxicity in *Drosophila*: size does matter. *International Journal of Nanomedicine* 6, 343–350.
- Guo, L.L., Liu, X.H., Qjn, D.X., Gao, L., Zhang, H.M., Liu, J.Y., Cui, Y.G., 2009. Effects of nanosized titanium dioxide on the reproductive system of male mice. *Zhonghua Nan Ke Xue* 6, 517–522.
- Harrison, A., Moore, P.C., 1980. Reduction in sperm count and increase in abnormal sperm in the mouse following X-irradiation or injection of <sup>22</sup>Na. *Health Physics* 39, 219–224.
- Hess, R.A., Nakai, M., 2000. Histopathology of the male reproductive system induced by the fungicide benomyl. *Histology and Histopathology* 15, 207–224.
- Jang, J., Lim, D.H., Choi, I.H., 2010. The impact of nanomaterials in immune system. *Immune Network* 10, 85–91.
- Johnston, H.J., Hutchison, G., Christensen, F.M., Peters, S., Hankin, S., Stone, V., 2010. A review of the *in vivo* and *in vitro* toxicity of silver and gold particulates: particle attributes and biological mechanisms responsible for the observed toxicity. *Critical Reviews in Toxicology* 40, 328–346.
- Kalishwaralal, K., Barathmanikant, S., Pandian, S.R., Deepak, V., Gurunathan, S., 2010. Silver nano – a trove for retinal therapies. *Journal of Controlled Release* 145, 76–90.
- Kim, Y.S., Kim, J.S., Cho, H.S., Rha, D.S., Kim, J.M., Park, J.D., Choi, B.S., Lim, R., Chang, H.K., Chung, Y.H., Kwon, I.H., Jeong, J., Han, B.S., Yu, I.J., 2008. Twenty-eight-day oral toxicity, genotoxicity, and gender-related tissue distribution of silver nanoparticles in Sprague-Dawley rats. *Inhalation Toxicology* 20, 575–583.
- Kim, Y.S., Song, M.Y., Park, J.D., Song, K.S., Ryu, H.R., Chung, Y.H., Chang, H.K., Lee, J.H., Oh, K.H., Kelman, B.J., Hwang, I.K., Yu, I.J., 2010. Subchronic oral toxicity of silver nanoparticles. *Particle and Fibre Toxicology* 7, 1–20.
- Kiruba, S.C.G., Tharmaraj, V., Sironman, T.A., Pitchumani, K., 2010. Toxicity and immunological activity of silver nanoparticles. *Applied Clay Science* 48, 547–551.
- Kolasa, A., Marchlewicz, M., Kurzawa, R., Głabowski, W., Trybek, G., Wenda-Rózewicka, L., Wiszniewska, B., 2009. The expression of inducible nitric oxide synthase (iNOS) in the testis and epididymis of rats with a dihydrotestosterone (DHT) deficiency. *Cellular and Molecular Biology Letters* 14, 511–527.
- Kolasa, A., Marchlewicz, M., Wenda-Rózewicka, L., Wiszniewska, B., 2011. DHT deficiency perturbs the integrity of the rat seminiferous epithelium by disrupting tight and adherens junctions. *Folia Histochemica et Cytobiologica* 49, 62–71.
- Komatsu, T., Tabata, M., Kubo-Irie, M., Shimizu, T., Suzuki, K., Nihei, Y., Takeda, K., 2008. The effects of nanoparticles on mouse testis Leydig cells *in vitro*. *Toxicology in Vitro* 22, 1825–1831.

- Końca, K., Lankoff, A., Banasik, A., Lisowska, H., Kuszewski, T., Gozdz, S., Gózdź, S., Koza, Z., Wojcik, A., 2003. A cross-platform public domain PC image-analysis program for the comet assay. *Mutation Research* 534, 15–20.
- Kretser, D.M., Kerr, J.B., 1988. The cytology of the testis. In: Knobil, E., Neill, J. (Eds.), *The Physiology of Reproduction*. Raven Press, New York, pp. 837–932.
- Kruszewski, M., Brzoska, K., Brunborg, G., Asare, N., Dobrzyńska, M., Dušínská, M., Fjellbø, L.M., Georgantzopoulou, A., Gromadzka-Ostrowska, J., Gutleb, A.C., Lankoff, A., Magdolenová, Z., Pran, E.R., Rinna, A., Instanes, C., Sandberg, W., Schwarze, P., Stępkowski, T., Wojewódzka, M., Refsnes, M., 2011. Toxicity of silver nanomaterials in higher eukaryotes. In: Fishbein, J.C. (Ed.), *Advances in Molecular Toxicology*, 5. Elsevier, Amsterdam, pp. 179–218.
- Kruszewski, M., Green, M.H., Lowe, J.E., Szumiel, I., 1995. Comparison of effects of iron and calcium chelators on the response of L5178Y sublines to X-rays and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. *Mutation Research* 326, 155–163.
- Kula, K., Walczak-Jedrzejowska, R., Słowikowska-Hilczler, J., Oszkowska, E., 2001. Estradiol enhances the stimulatory effect of FSH on testicular maturation and contributes to precocious initiation of spermatogenesis. *Molecular and Cellular Endocrinology* 178, 89–97.
- Kurus, M., Ugras, M., Ates, B., Otlu, A., 2009. Apricot ameliorates alcohol induced testicular damage in rat model. *Food and Chemical Toxicology* 47, 2666–2672.
- Lankoff, A., Sandberg, W.J., Wegierek-Ciuk, A., Lisowska, H., Rafsnes, M., Sartowska, B., Schwarze, P.E., Meczynska-Wielgosz, S., Wojewódzka, M., Kruszewski, M., 2012. The effect of agglomeration state of silver and titanium dioxide nanoparticles on cellular response in HepG2 A549 and THP-1 cells. *Toxicology Letters* 3, 197–213.
- Lankveld, D.P., Oomen, A.G., Krystek, P., Neigh, A., Troost-de Jong, A., Noorlander, C.W., Van Eijkeren, J.C., Geertsma, R.E., De Jong, W.H., 2010. The kinetics of the tissue distribution of silver nanoparticles of different sizes. *Biomaterials* 31, 8350–8361.
- Lan, Z., Yang, W.X., 2012. Nanoparticles and spermatogenesis: how do nanoparticles affect spermatogenesis and penetrate the blood-testis barrier. *Nanomedicine* 7, 579–596.
- Latchoumycandane, C., Chitra, K.C., Mathur, P.P., 2003. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) induces oxidative stress in the epididymis and epididymal sperm of adult rats. *Archives of Toxicology* 77, 280–284.
- Li, P.W., Kuo, T.H., Chang, J.H., Yeh, J.M., Chan, W.H., 2010. Induction of cytotoxicity and apoptosis in mouse blastocysts by silver nanoparticles. *Toxicology Letters* 2, 82–87.
- Liu, W., Wu, Y., Wang, C., Li, H.C., Wang, T., Liao, C.Y., Cui, L., Zhou, Q.F., Yan, B., Jiang, G.B., 2010. Impact of silver nanoparticles on human cells: effect of particle size. *Nanotoxicology* 4, 319–330.
- Loeschner, K., Hadrup, N., Qvortrup, K., Larsen, A., Gao, X., Vogel, U., Mortensen, A., Lam, H.R., Larsen, E.H., 2011. Distribution of silver in rats following 28 days of repeated oral exposure to silver nanoparticles or silver acetate. *Particle and Fibre Toxicology* 8, 18.
- Lundqvist, M., Stigler, J., Elia, G., Lynch, I., Cedervall, T., Dawson, K.A., 2008. Nanoparticle size and surface properties determine the protein corona with possible implications for biological impacts. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 105, 14265–14270.
- Lynch, I., Dawson, K.A., 2008. Protein-nanoparticle interactions. *Nano Today* 3, 40–47.
- Lynch, I., Salvati, A., Dawson, K.A., 2009. Protein-nanoparticle interactions: what does the cell see? *Nature Nanotechnology* 4, 546–547.
- Marambio-Jones, C., Hoek, E.M.V., 2010. A review of the antibacterial effects of silver nanomaterials and potential implications for human health and the environment. *Journal of Nanoparticle Research* 12, 1531–1551.
- Panyala, N.R., Pena-Mendez, E.M., Havel, J., 2008. Silver or silver nanoparticles: a hazardous threat to the environment and human health? *Journal of Applied Biomedicine* 6, 117–129.
- Park, M.V., Annema, W., Salvati, A., Lesniak, A., Elsaesser, A., Barnes, C., McKerr, G., Howard, C.V., Lynch, I., Dawson, K.A., Piersma, A.H., De Jong, W.H., 2009. In vitro developmental toxicity test detects inhibition of stem cell differentiation by silica nanoparticles. *Toxicology and Applied Pharmacology* 240, 108–116.
- Philbrook, N.A., Winn, L.M., Afroz, A.R., Saleh, N.B., Walker, V.K., 2011. The effect of TiO<sub>2</sub> and Ag nanoparticles on reproduction and development of *Drosophila melanogaster* and CD-1 mice. *Toxicology and Applied Pharmacology* 257, 429–436.
- Russell, L.D., Ettlin, R.A., Sinha-Hikim, A.P., Clegg, E.J., 1990. Mammalian spermatogenesis. In: Russell, L.D., Ettlin, R.A., Sinha-Hikim, A.P., Clegg, E.J. (Eds.), *Histological and Histopathological Evaluation of the Testis*. Cache River Press, Clearwater, pp. 1–40.
- Samuel, U., Guggenbichler, J.P., 2004. Prevention of catheter-related infections: the potential of a new nano-silver impregnated catheter. *International Journal of Antimicrobial Agents Suppl.* 1, 75–78.
- Shafi, M., Bakht, J., Raziuddin, Y., Hayat, Y., Zhang, G.P., 2011. Genotypic difference in the inhibition of photosynthesis and chlorophyll fluorescence by salinity and cadmium stresses in wheat. *Journal of Plant Nutrition* 34, 315–323.
- Silvestry-Rodriguez, N., Sicairos-Ruelas, E.E., Gerba, C.P., Bright, K.R., 2007. Silver as a disinfectant. In: Ware, G.W. (Ed.), *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, 191. Springer, New York, pp. 23–45.
- Singh, R., Lillard, J.W., 2009. Nanoparticle-based targeted drug delivery. *Experimental and Molecular Pathology* 86, 215–223.
- Spiteri-Grech, J., Nieschlag, E., 1993. Paracrine factors relevant to the regulation of spermatogenesis – a review. *Journal of Reproduction and Fertility* 98, 1–14.
- Sung, J.H., Ji, J.H., Park, J.D., Yoon, J.U., Kim, D.S., Jeon, K.S., Song, M.Y., Jeong, J., Han, B.S., Han, J.H., Chung, Y.H., Chang, H.K., Lee, J.H., Cho, M.H., Kelman, B.J., Yu, I.J., 2009. Subchronic inhalation toxicity of silver nanoparticles. *Toxicological Sciences* 108, 452–461.
- Takeda, K., Suzuki, K., Ishihara, A., Kubo-Irie, M., Fujimoto, R., Tabata, M., 2009. Nanoparticles transferred from pregnant mice to their offspring can damage the genital and cranial nerve system. *Journal of Health Science* 55, 95–102.
- Tsuchiya, T., Oguri, I., Yamakoshi, Y.N., Miyata, N., 1996. Novel harmful effects of [60] fullerene on mouse embryos in vitro and in vivo. *FEBS Letters* 393, 139–145.
- Vernet, P., Aitken, R.J., Drevet, J.R., 2004. Antioxidant strategies in the epididymis. *Molecular and Cellular Endocrinology* 216, 31–39.
- Wijnhoven, S.W.P., Peijnenburg, W.J.G.M., Herberts, C.A., Hagens, W.I., Oomen, A.G., Heugens, E.H.W., Roszek, B., Bisschops, J., Gosens, I., Van de Meent, D., Dekkers, S., DeJong, W.H., Van Zijverden, M., Sips, A.J.A.M., Geertsma, R.E., 2009. Nano-silver: a review of available data and knowledge gaps in human. *Nanotoxicology* 3, 109–138.
- Wiwantitkit, V., Sereemasum, A., Rojanathanes, R., 2009. Effect of gold nanoparticles on spermatozoa: the first world report. *Fertility and Sterility* 91, 7–8.
- Wyrobek, A.J., Bruce, W.R., 1975. Chemical induction of sperm abnormalities in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 72, 4425–4429.
- Yang, H.S., Han, D.K., Kim, J.R., Sim, J.C., 2006. Effects of alpha-tocopherol on cadmium-induced toxicity in rat testis and spermatogenesis. *Journal of Korean Medical Science* 21, 445–451.
- Yang, Y.J., Lee, S.Y., Kim, K.Y., Hong, Y.P., 2010. Acute testis toxicity of bisphenol A diglycidyl ether in Sprague-Dawley rats. *Journal of Preventive Medicine and Public Health* 43, 131–137.
- Yoshida, S., Hiyoshi, K., Ichinose, T., Takano, H., Oshio, S., Sugawara, I., Takeda, K., Shibamoto, T., 2008. Effect of nanoparticles on the male reproductive system of mice. *International Journal of Andrology* 32, 337–342.

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

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

N° de PLACE :

Réservé au  
Secrétariat

---

**EPREUVE DE UELC COMPL M1-4/M1-6**

**DFGSP3 et DFASP1**  
**Année 2018/ 2019**

*Semestre printemps*  
Session initiale

---

**FASCICULE n° 1 ( de 1 à 2)**

---

DUREE DE L'EPREUVE : 2 heures

Ce fascicule n°1 comprend :

- 1 question
- Des pages vierges pour composer

L'article est sur fascicule séparé (fascicule n°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 8 pages numérotées de 1 à 9*

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

**UELC COMPL M1 (3 et 4 A)**  
**Noms du responsable enseignant de l'UELC : Audrey Janoly-Duménil**

---

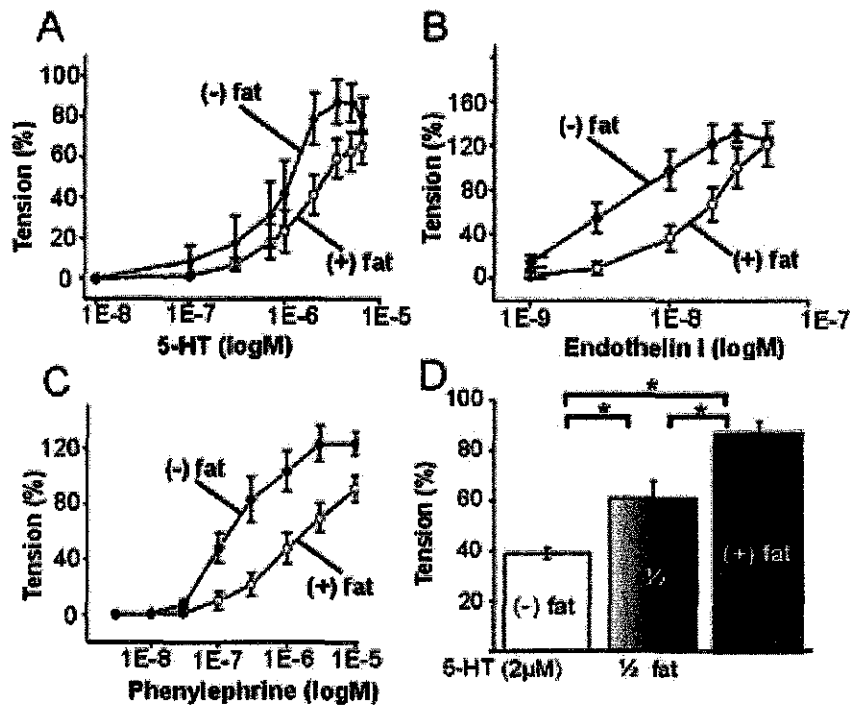
**P**eriadventitial adipose tissue is routinely removed for contraction studies on isolated blood vessels. Soltis and Cassis demonstrated that periadventitial fat significantly attenuates vascular responsiveness of rat isolated aortic rings to norepinephrine.<sup>1</sup> We confirmed the inhibitory action of periadventitial fat on aortic contraction. However, we also found that the effect is antagonized by depolarizing external high  $K^+$  solutions and partly by glibenclamide, suggesting that the anticontractile effects of fat are mediated in part by opening of ATP-dependent  $K^+$  ( $K_{ATP}$ ) channels in aortic smooth muscle cells.<sup>2</sup> The action was not dependent on NO synthesis or endothelium. The anticontractile effects did not require the cyclooxygenase or P450 pathway, activation of adenosine receptors, or functional leptin receptors.<sup>2</sup> However, we found that relaxation was induced by a transferable adipocyte-derived relaxing factor (ADRF) released from periadventitial adipose tissue.<sup>2</sup> The results were not obtained in vessels that contribute to peripheral vascular resistance, and thus, their

relevance to hypertension is unclear. We tested the hypothesis that periadventitial fat modulates contraction of smaller peripheral arteries. We used isolated mesenteric artery rings surrounded by periadventitial adipose tissue from adult male Sprague-Dawley rats and performed isometric contraction measurements. We found that periadventitial fat significantly attenuated vascular responsiveness to several hormonal agonists. In contrast to the findings in aorta, visceral perivascular adipose tissue controlled mesenteric arterial tone by activating voltage-dependent, delayed-rectifier  $K^+$  ( $K_v$ ) channels.

### Materials and Methods

An extended Methods section is available online at <http://www.hypertensionaha.org>.

Briefly, superior mesenteric arteries of male Sprague-Dawley rats (200 to 300 g, 6 to 8 weeks) were quickly transferred to cold (4°C) oxygenated (95%  $O_2$ /5%  $CO_2$ ) physiological salt solution, and dissected into 2-mm rings as described previously, whereby periadventitial fat and connective tissue were either removed [(−) fat rings]



**Figure 1.** Dose-response curves to serotonin (A), endothelin I (B), and phenylephrine (C) in intact (+) fat preparations (○) and (-) fat preparations without periadventitial fat (●). Contraction induced by 2 μmol/L serotonin of mesenteric rings without (-) fat, mesenteric (1/2 fat) rings after longitudinal removal of 50% periadventitial adipose tissue along the ipsilateral side, and intact (+) fat mesenteric ring preparations (D). \* $P < 0.05$ .

or left intact [(+) fat rings].<sup>3,4</sup> The periadventitial fat was removed with scissors,<sup>2</sup> being careful not to damage the adventitia.<sup>5</sup> In some experiments, 50% of the periadventitial fat was removed longitudinally along the ipsilateral side of the vessel ring with scissors; it was left intact on the contralateral side of the vessel ring. The organ bath was filled with physiological salt solution of the following composition (mol/L): 119 NaCl, 4.7 KCl, 1.2 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 25 NaHCO<sub>3</sub>, 1.2 MgSO<sub>4</sub>, 11.1 glucose, and 1.6 CaCl<sub>2</sub> (95% O<sub>2</sub> plus 5% CO<sub>2</sub>, 37°C, pH 7.4). The rings were placed in a small vessel wire myograph under an optimal resting tension of 2 mN.<sup>3,4</sup> Tension is expressed as a percentage of the steady-state tension (100%) obtained with isotonic external 60 mmol/L KCl.

In the first series of experiments, the rings were exposed to increasing doses of serotonin (10<sup>-8</sup> to 10<sup>-5</sup> mol/L), endothelin I (10<sup>-9</sup> to 10<sup>-7</sup> mol/L), phenylephrine (3 × 10<sup>-9</sup> to 10<sup>-5</sup> mol/L), or U46619 (10<sup>-9</sup> to 10<sup>-6</sup> mol/L). In some experiments, we measured the concentration of serotonin in the bath solution of (+) fat and (-) fat vessels. After a 10-minute incubation period of (-) fat and (+) fat with 2 μmol/L serotonin, the serotonin concentration was not different in the bath solution between both groups (high-performance liquid chromatography analysis), indicating that the effects of perivascular fat are anticontractile and not because of partial degradation of the vasoconstrictor agent. In the second series of experiments, the effect of serotonin was investigated in rings pretreated with different K<sup>+</sup> channel blockers. The effects were compared with contractions to 2 μmol/L serotonin 10 minutes before addition of the inhibitors. In the third series of experiments, the effects of cromakalim (100 nmol/L) were tested on 2 μmol/L serotonin- or 0.1 μmol/L U46619-induced contraction in rings following 10-minute exposure of serotonin or U46619.

Intracellular membrane potential was measured using sharp intracellular glass microelectrodes as previously described.<sup>6</sup> The glass microelectrodes were prepared by means of a horizontal puller and filled with 3 mol/L KCl (tip resistance in the range of 40 to 60 MΩ). Impalement was from the adventitial side of each vessel.

All values are given as mean ± SEM. Paired and unpaired Student *t* tests or ANOVA were used as appropriate.  $P < 0.05$  was considered statistically significant; *n* represents the number of arteries tested.

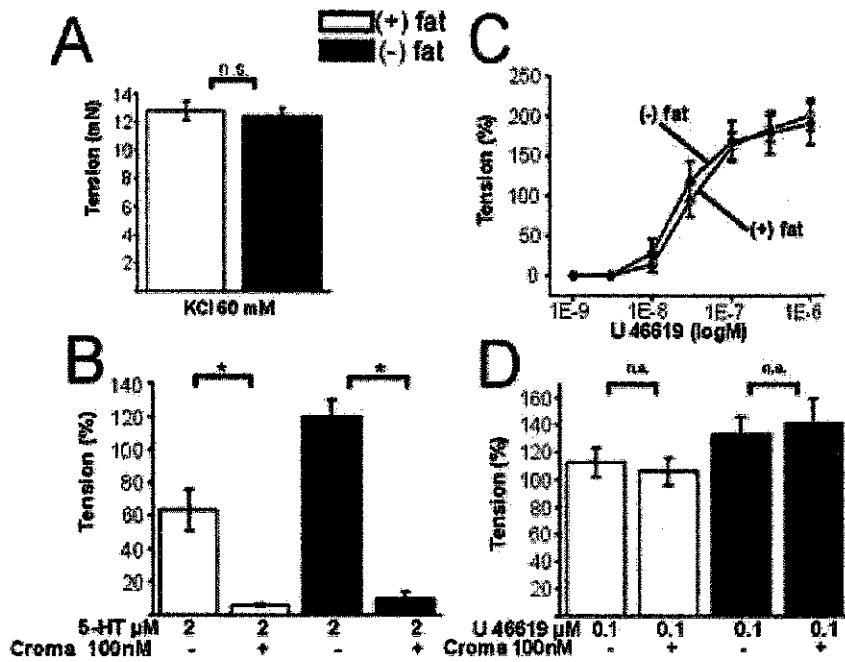
## Results

### Anticontractile Effect of Perivascular Adipose Tissue

To test the hypothesis that periadventitial fat influences vascular contraction, we generated dose-response curves to serotonin (Figure 1A), endothelin I (Figure 1B), and phenylephrine (Figure 1C) for both mesenteric artery rings with (+) fat and without (-) fat.

### Involvement of K<sup>+</sup> Channels

We next tested the hypothesis that K<sup>+</sup> channels are involved in this anticontractile effect. We challenged (+) fat rings and (-) fat rings (*n* = 26) with 60 mmol/L KCl and 45 mmol/L KCl. Raising external K<sup>+</sup> would be expected to diminish the effects of any K<sup>+</sup> channel opener by substantially reducing the difference between the K<sup>+</sup> equilibrium potential and the membrane potential.<sup>6,7</sup>



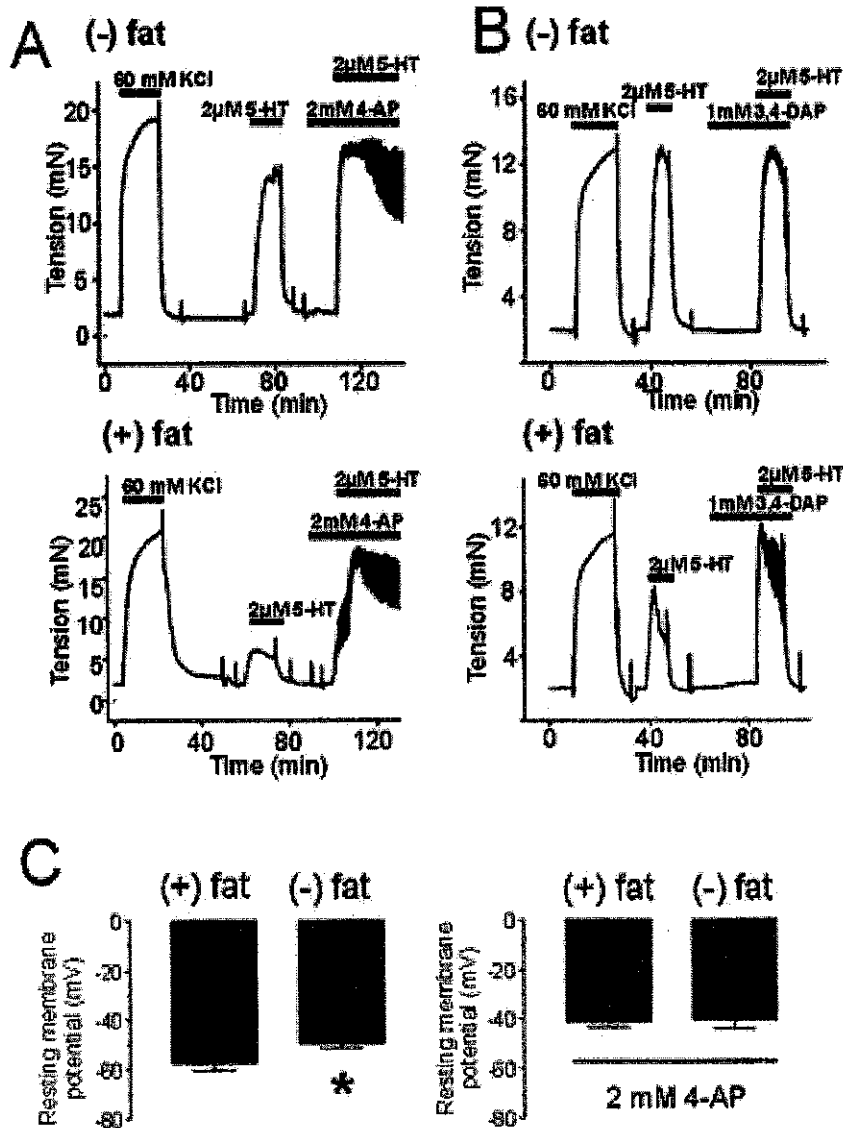
**Figure 2.** Reducing the difference between the  $K^+$  equilibrium potential and the membrane potential by application of isotonic bath solution containing 60 mmol/L KCl (A) abolished the difference in contractile response between (+) fat (■) and (-) fat (□) rings. Opening of  $K_{ATP}$  channels by cromakalim (Croma, 100 nmol/L) induced complete relaxation of serotonin (5-HT)-precontracted (+) fat mesenteric rings and (-) fat mesenteric rings (B). Dose-response curves to U46619 (C) in intact (+) fat preparations (○) and (-) fat preparations without fat (●).

\* $P < 0.05$ ; n.s. indicates not significant.

#### Role of $K_v$ Channels

To explore the nature of  $K^+$  channels involved in the fat-modulated response of mesenteric ring contraction, we tested different blockers of  $K^+$  channels present in rat mesenteric arteries.

We next challenged (+) fat rings and (-) fat rings ( $n=6$ ) with the thromboxane A<sub>2</sub> analogue U46619. U46619 induces vascular contraction that is largely independent of vascular smooth muscle cell membrane potential changes. Thus, U46619-dependent contractions are resistant to opening of  $K^+$  channels in vascular smooth muscle cells.<sup>9</sup>



**Figure 3.** Blockers of voltage-dependent, delayed-rectifier  $K^+$  channels inhibited the anticontractile effect of perivascular fat on the response to serotonin. **A**, Representative experiment showing that 4-AP (2 mmol/L) enhanced the contractile response to serotonin (5-HT, 2  $\mu$ mol/L) in (+) fat rings but not in (-) fat rings. **B**, Representative experiment showing that 3,4-DAP (1 mmol/L) enhanced the contractile response to serotonin (5-HT, 2  $\mu$ mol/L) in (+) fat rings but not in (-) fat rings. The intracellular membrane potential of vascular smooth muscle cells in (+) fat rings is hyperpolarized in comparison to (-) fat rings (**C**, left); 4-AP (2 mmol/L) inhibited the difference (**C**, right). \* $P < 0.05$ .

To confirm the conclusion that 4-AP-sensitive, voltage-dependent  $K^+$  channels in arterial smooth muscle cells are involved in the anticontractile effects of fat, we measured the intracellular vascular smooth muscle cell membrane potential of (+) fat rings and (-) fat rings.

## Discussion



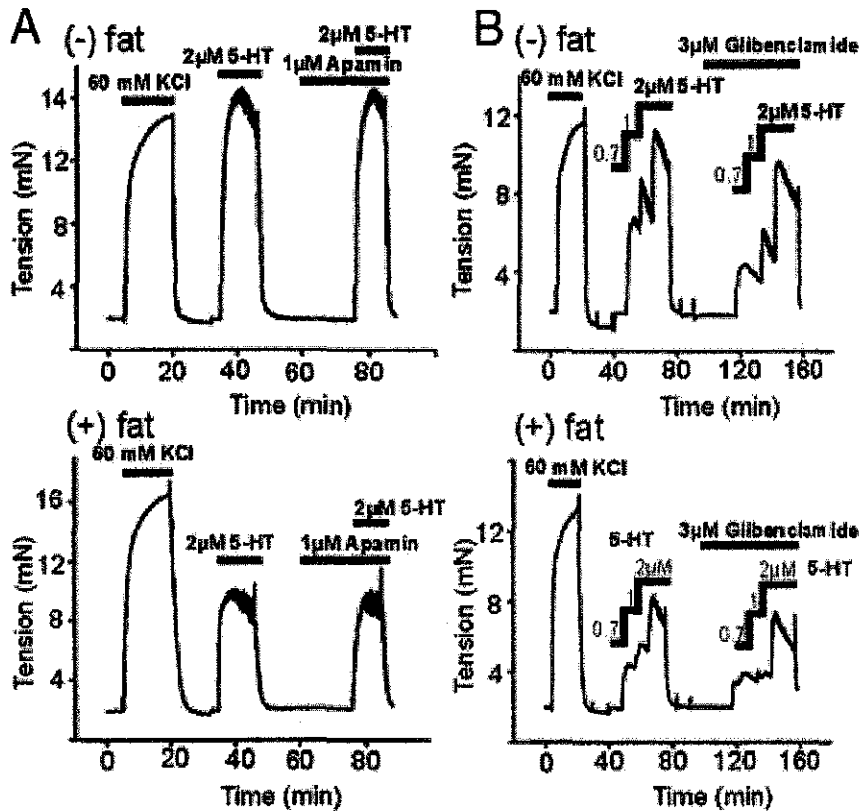


Figure 4. A, Representative experiment showing that apamin ( $1 \mu\text{mol/L}$ ) did not affect the contractile response to serotonin (5-HT,  $2 \mu\text{mol/L}$ ) in (+) fat rings and (-) fat rings. B, Representative experiment showing that glibenclamide ( $3 \mu\text{mol/L}$ ) did not affect the contractile response to serotonin (5-HT,  $2 \mu\text{mol/L}$ ) in (+) fat rings and (-) fat rings.

Patch-clamp studies have shown that slowly-inactivating  $K_v$  channels are expressed in smooth muscle cells of our preparation. These channels are sensitive to 4-AP and 3,4-DAP<sup>19-22</sup> but not to TEA.<sup>22,23</sup> In contrast to smooth muscle cells,  $K_v$  channels in adipocytes are rapidly-inactivating, sensitive to TEA,<sup>24-26</sup> and relatively resistant to 4-AP.<sup>27-29</sup>  $\text{Ba}^{2+}$ -sensitive inward rectifying  $K^+$  have not been detected in adipocytes. In addition, we found that the intracellular membrane potential was more negative in smooth muscle cells of (+) fat rings compared with (-) fat rings, a difference that was abolished by 4-AP. We tried to measure the intracellular membrane potential in adipocytes of (+) fat rings. Unfortunately, this was technically impossible; this might also be the reason that there is no publication on intracellular membrane potential measurement in perivascular adipocytes. Taken together, the data are consistent with the idea that  $K_v$  channels in smooth muscle cells are involved in the anticontractile effect of adipose tissue.

In contrast to aorta,  $K_{ATP}$  channels were not involved in the mesenteric artery periadventitial fat effect. A possible explanation is that  $K_{ATP}$  channels in aortic and mesenteric smooth muscle are different, as large-conductance  $K_{ATP}$  channels ( $\approx 130 \text{ pS}$ , in symmetric high  $K^+$ ) sensitive to intracellular [ATP] have been found in aorta but not in mesenteric arteries.<sup>30-32</sup> In rat mesenteric arteries, small-conductance  $K_{ATP}$  ( $K_{NDP}$ ) channels ( $\approx 25 \text{ pS}$ , in symmetric high  $K^+$ ) have been identified that are regulated by nucleoside diphosphates (UDP or GDP) and ATP acting from the inside.<sup>33,34</sup> The

molecular identity of the aortic and mesenteric  $K_{ATP}$  channels is not absolutely established. Two Kir6.x subunits have been cloned to date: Kir6.1 and Kir6.2 that differ in their single channel conductance. Three major types of sulfonylurea receptor have been cloned, SUR1, SUR2A, and SUR2B, although other splice variants also exist. The properties of a particular  $K_{ATP}$  channel are dependent on its subunit composition.  $K_{NDP}$  channels seem to be equivalent to the Kir6.1/SUR2B channel,<sup>35</sup> whereas the molecular composition of aortic  $K_{ATP}$  channels is less clear.<sup>36-38</sup> Based on their molecular diversity, it is possible that aortic and mesenteric  $K_{ATP}$  channels respond differently to ADRF. Alternatively, visceral periadventitial adipose tissue may produce a number of ADRFs or involve different ADRF receptors and intracellular second messengers to control vascular tone in different vascular beds.

## References

- Soltis EE, Cassis LA. Influence of perivascular adipose tissue on rat aortic smooth muscle responsiveness. *Clin Exp Hypertens A*. 1991;13:277-296.
- Lohn M, Dubrovska G, Lauterbach B, Luft FC, Gollasch M, Sharma AM. Periadventitial fat releases a vascular relaxing factor. *FASEB J*. 2002;16:1057-1063.
- Tsang SY, Yao X, Wong CM, Au CL, Chen ZY, Huang Y. Contribution of Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup> exchanger to pinacidil-induced relaxation in the rat mesenteric artery. *Br J Pharmacol*. 2003;138:453-460.
- Tsang SY, Yao X, Chan HY, Wong CM, Chen ZY, Au CL, Huang Y. Contribution of K<sup>+</sup> channels to relaxation induced by 17beta-estradiol but not by progesterone in isolated rat mesenteric artery rings. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2003;41:4-13.
- Gonzalez MC, Arribas SM, Molero F, Fernandez-Alfonso MS. Effect of removal of adventitia on vascular smooth muscle contraction and relaxation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;280:H2876-H2881.
- Nelson MT, Huang Y, Brayden JE, Hescheler J, Standen NB. Arterial dilations in response to calcitonin gene-related peptide involve activation of K<sup>+</sup> channels. *Nature*. 1990;344:770-773.
- Standen NB, Quayle JM, Davies NW, Brayden JE, Huang Y, Nelson MT. Hyperpolarizing vasodilators activate ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels in arterial smooth muscle. *Science*. 1989;245:177-180.
- McCarron JG, Quayle JM, Halpern W, Nelson MT. Cromakalim and pinacidil dilate small mesenteric arteries but not small cerebral arteries. *Am J Physiol*. 1991;261:H287-H291.
- McPherson GA, Keily SG, Angus JA. Spasmolytic effect of cromakalim in dog coronary artery in vitro. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol*. 1991;343:519-524.
- Gollasch M, Ried C, Bychkov R, Luft FC, Haller H. K<sup>+</sup> currents in human coronary artery vascular smooth muscle cells. *Circ Res*. 1996;78:676-688.
- Robertson BE, Bonev AD, Nelson MT. Inward rectifier K<sup>+</sup> currents in smooth muscle cells from rat coronary arteries: block by Mg<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, and Ba<sup>2+</sup>. *Am J Physiol*. 1996;271:H696-H705.
- Knot HJ, Nelson MT. Regulation of arterial diameter and wall [Ca<sup>2+</sup>] in cerebral arteries of rat by membrane potential and intravascular pressure. *J Physiol*. 1998;508(Pt 1):199-209.
- Robertson BE, Nelson MT. Aminopyridine inhibition and voltage dependence of K<sup>+</sup> currents in smooth muscle cells from cerebral arteries. *Am J Physiol*. 1994;267:C1589-C1597.
- Nelson MT, Brayden JE. Regulation of arterial tone by calcium-dependent K<sup>+</sup> channels and ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1993;7(Suppl 3):605-610.
- Schubert R, Nelson MT. Protein kinases: tuners of the BKCa channel in smooth muscle. *Trends Pharmacol Sci*. 2001;22:505-512.
- Rusch NJ, Liu Y, Pleyte KA. Mechanisms for regulation of arterial tone by Ca<sup>2+</sup>-dependent K<sup>+</sup> channels in hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1996;23:1077-1081.
- Bychkov R, Gollasch M, Ried C, Luft FC, Haller H. Effects of pinacidil on K<sup>+</sup> channels in human coronary artery vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol*. 1997;273:C161-C171.
- Kovacs RJ, Nelson MT. ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels from aortic smooth muscle incorporated into planar lipid bilayers. *Am J Physiol*. 1991;261:H604-H609.
- Lu Y, Zhang J, Tang G, Wang R. Modulation of voltage-dependent K<sup>+</sup> channel current in vascular smooth muscle cells from rat mesenteric arteries. *J Membr Biol*. 2001;180:163-175.
- Cox RH, Lozinskaya I, Dietz NJ. Differences in K<sup>+</sup> current components in mesenteric artery myocytes from WKY and SHR. *Am J Hypertens*. 2001;14:897-907.
- Nelson MT, Patlak JB, Worley JF, Standen NB. Calcium channels, potassium channels, and voltage dependence of arterial smooth muscle tone. *Am J Physiol*. 1990;259:C3-C18.
- Nelson MT, Quayle JM. Physiological roles and properties of potassium channels in arterial smooth muscle. *Am J Physiol*. 1995;268:C799-C822.
- Smirnov SV, Aaronson PI. Ca<sup>2+</sup>-activated and voltage-gated K<sup>+</sup> currents in smooth muscle cells isolated from human mesenteric arteries. *J Physiol*. 1992;457:431-454.
- Ramirez-Ponce MP, Mateos JC, Bellido JA. Human adipose cells have voltage-dependent potassium currents. *J Membr Biol*. 2003;196:129-134.
- Russ U, Ringer T, Siemen D. A voltage-dependent and a voltage-independent potassium channel in brown adipocytes of the rat. *Biochim Biophys Acta*. 1993;1153:249-256.
- Ringer E, Russ U, Siemen D. Beta(3)-adrenergic stimulation and insulin inhibition of non-selective cation channels in white adipocytes of the rat. *Biochim Biophys Acta*. 2000;1463:241-253.
- Ramirez-Ponce MP, Mateos JC, Carrion N, Bellido JA. Voltage-dependent potassium channels in white adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 1996;223:250-256.
- Ramirez-Ponce MP, Mateos JC, Bellido JA. Insulin increases the density of potassium channels in white adipocytes: possible role in adipogenesis. *J Endocrinol*. 2002;174:299-307.
- Wilson SM, Lee SC, Shook S, Pappone PA. ATP and beta-adrenergic stimulation enhance voltage-gated K<sup>+</sup> current inactivation in brown adipocytes. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2000;279:C1847-C1858.
- Matzno S, Sato R, Takai H, Aida Y, Karasaki S, Oyaizu M, Nakamura N, Katori R. The effect of AL0671, a novel potassium channel opener, on potassium current in rat aortic smooth muscle cells. *Gen Pharmacol*. 1995;26:1327-1334.
- Janigro D, West GA, Gordon EL, Winn HR. ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels in rat aorta and brain microvascular endothelial cells. *Am J Physiol*. 1993;265:C812-C821.
- Quayle JM, Bonev AD, Brayden JE, Nelson MT. Pharmacology of ATP-sensitive K<sup>+</sup> currents in smooth muscle cells from rabbit mesenteric artery. *Am J Physiol*. 1995;269:C1112-1118.
- Zhang H, Bolton TB. Activation by intracellular GDP, metabolic inhibition and pinacidil of a glibenclamide-sensitive K<sup>+</sup>-channel in smooth muscle cells of rat mesenteric artery. *Br J Pharmacol*. 1995;114:662-672.
- Davie CS, Kubo M, Standen NB. Potassium channel activation and relaxation by nicorandil in rat small mesenteric arteries. *Br J Pharmacol*. 1998;125:1715-1725.
- Wang X, Wu J, Li L, Chen F, Wang R, Jiang C. Hypercapnic acidosis activates KATP channels in vascular smooth muscles. *Circ Res*. 2003;92:1225-1232.
- Ren YJ, Xu XH, Zhong CB, Feng N, Wang XL. Hypercholesterolemia alters vascular functions and gene expression of potassium channels in rat aortic smooth muscle cells. *Acta Pharmacol Sin*. 2001;22:274-278.
- Miki T, Suzuki M, Shibasaki T, Uemura H, Sato T, Yamaguchi K, Koseki H, Iwanaga T, Nakaya H, Seino S. Mouse model of Prinzmetal angina by disruption of the inward rectifier Kir6.1. *Nat Med*. 2002;8:466-472.
- Suzuki M, Li RA, Miki T, Uemura H, Sakamoto N, Ohmoto-Sekine Y, Tamagawa M, Ogura T, Seino S, Marban E, Nakaya H. Functional roles of cardiac and vascular ATP-sensitive potassium channels clarified by Kir6.2-knockout mice. *Circ Res*. 2001;88:570-577.

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

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

**N° de PLACE :**

Réservé au  
Secrétariat

**EPREUVE DE UELC COMPL M1-4/M1-6**

**DFGSP3 et DFASP1**  
**Année 2018/ 2019**

*Semestre printemps*  
Session initiale

---

**FASCICULE n° 1 ( de 1 à 2)**

---

DUREE DE L'EPREUVE : 2 heures

Ce fascicule n°1 comprend :

- 1 question
- Des pages vierges pour composer

L'article est sur fascicule séparé (fascicule n°2)

**Note**

**Nom du tuteur de l'article :**

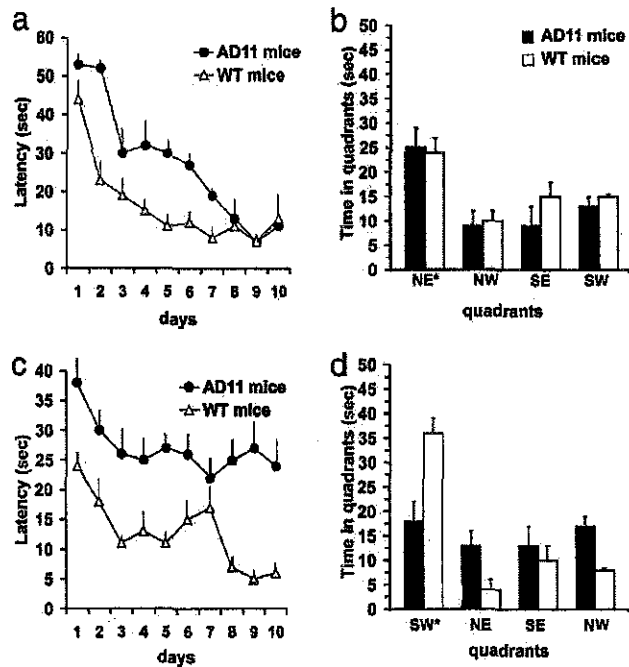
Calculatrice autorisée  
Dictionnaire français/anglais « papier » autorisé  
Surligneurs autorisés

*J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 8 pages numérotées de 1 à 9*

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

**UELC COMPL M1 (3 et 4 A)**  
**Noms du responsable enseignant de l'UELC : Audrey Janoly-Duménil**

NGF-treated group ..... discriminate between the two objects ....than the PBS group ( $F = 4.68$  and  $P = 0.045$ )(Fig. 7). OIT. The analysis in the sample test revealed that .... significant differences ....in the total amount of exploration time between the two groups of mice (Student's  $t$  test,  $P = 0.132$ ; Fig. 4b). In the test phase, exploration times for both groups of treatment demonstrated a clear .....of the object placed in a novel location compared with the object placed in a familiar location (paired  $t$  test: NGF-treated group,  $P = < 0.001$ ; PBS group,  $P = 0.032$ ) (Fig. 4c). The PBS-treated AD11 mice showed they were able to discriminate the novel location from the familiar location. In fact, one-way ANOVA between the groups, considering the DI, revealed that there was ..... difference between groups of treatment ( $F = 0.096$  and  $P = 0.760$ ) (Fig. 7).

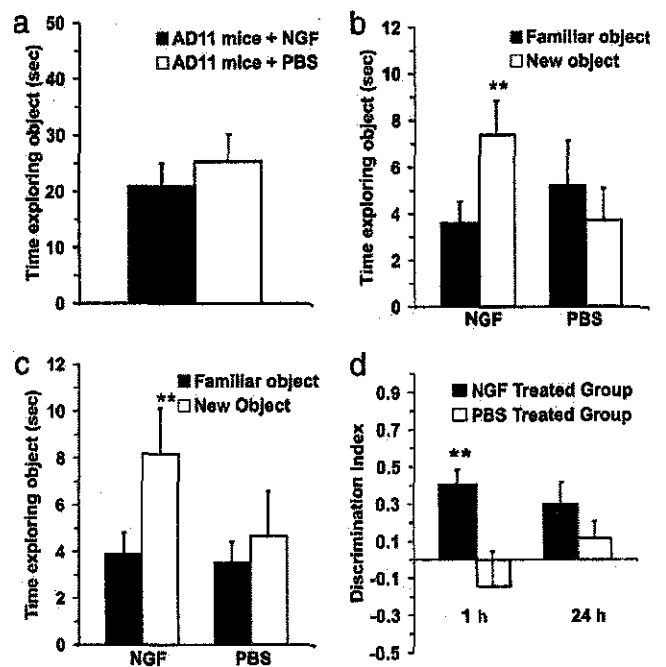


**Fig. 5.** Progression of MWM deficit in AD11 mice. (a) Learning curves for WT and AD11 mice at the age of 7 months. The difference between WT and AD11 mice is significant (genotype,  $P < 0.001$ ; time,  $P < 0.001$ ). (b) Results of the probe trial at 7 months of age. The platform (located in the NE quadrant during learning) was removed. Both WT and AD11 mice spent significantly more time in the NE quadrant ( $P < 0.001$ ). (c) Learning curves for AD11 and WT mice ages 9–10 months. The difference between WT and AD11 is significant (genotype,  $P < 0.01$ ; time,  $P < 0.01$ ). (d) Results of the probe trial at 9–10 months of age. The platform (located in the SW quadrant during learning) was removed. WT mice spent significantly more time in the SW quadrant, whereas AD11 mice did not show any significant preference for the SW quadrant ( $P < 0.001$  and  $P > 0.05$ , respectively).

0.001 and  $P = 0.005$ , respectively). The placebo group.....show..... in either 1- or 24-h delay (paired  $t$  test,  $P = 0.282$  and  $P = 0.138$ , respectively). In the test phase (Fig. 6d), the DI data revealed that the NGF-treated group had an exploration index that was .....than the PBS-treated group in 1-h delay (ANOVA,  $F = 8.896$ ;  $P = 0.007$ ), whereas in the 24-h delay there was .....difference between the two groups of animals (ANOVA,  $F = 1.132$ ;  $P = 0.300$ )

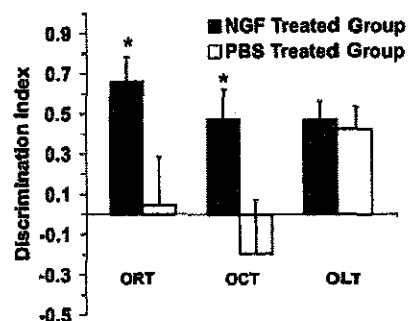
**Object (shape) recognition test.** During the sample phase, analysis of the total time spent in exploration revealed .....differences between the NGF- and PBS-treated groups (Student's  $t$  test,  $P = 0.487$ ) (Fig. 2c). The NGF-treated group of AD11 mice showed at the 10-min time interval a ..... exploration time dedicated to the novel object compared with the familiar object (paired  $t$  test,  $P = 0.006$ ), whereas the PBS-treated group .....show a significant difference (paired  $t$  test,  $P = 0.813$ ) (Fig. 2d). These data confirmed that AD11 mice treated with PBS ..... to discriminate the novel object, whereas the NGF-treated AD11 mice were .... discriminate between the two objects. One-way ANOVA revealed an effect of NGF treatment ( $F = 6.215$ ;  $P = 0.025$ ) indicated in the fact that the NGF-treated group of mice had a DI ..... than those of PBS group (Fig. 7).

**OCT.** In the sample phase of context version, taking into account both environments, two-way ANOVA (treatment vs. environment) showed that there was .....difference for either factor ( $P = 0.783$  for treatment factor;  $P = 0.914$  for the environment factor). The effect of different treatments did not

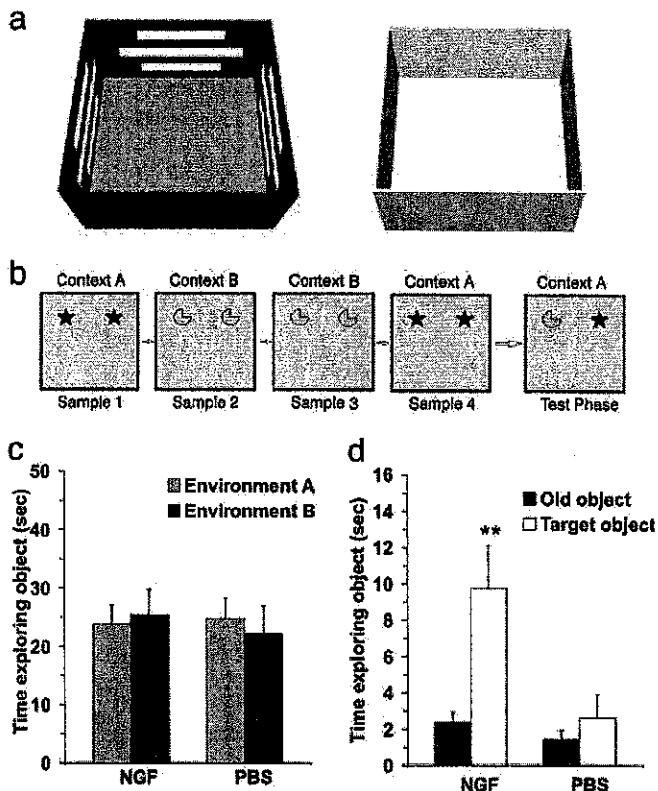


**Fig. 6.** NGF counteracts object recognition deficits, as shown by the vORT. (a) Time engaged in object exploration during the sample phases for vORT. There was not a significant difference between the groups. (Error bars represent SEM.) (b) Time engaged in exploring each object type (new and familiar) during the test phase performed 1 h after the end of the sample phase. (Error bars represent SEM; \*\*,  $P < 0.01$ .) (c) Time engaged in exploring each object type (new and familiar) during the test phase performed 24 h after the end of the sample phase. (Error bars represent SEM; \*\*,  $P < 0.01$ .) (d) DI in the vORT. Data revealed that in the 1-h delay there was significant difference between the groups ( $P = 0.007$ ), whereas in the 24-h delay there was not a significant difference ( $P = 0.300$ ). (Error bars represent SEM; \*\*,  $P < 0.01$ .)

depend on what environment was present. There was no statistically significant interaction between both factors ( $P = 0.600$ ). These data showed no significant preference between the two environments (Fig. 3c). In the test phase, one paired  $t$  test was used to verify the eventual difference in the exploration time between the object that was in the changed environment (target object) and the object that was in the same environment (old object). The results showed that the NGF-treated group .... to discriminate between the old and target objects ( $P = 0.003$ ), whereas ..... difference was found in the PBS group ( $P = 0.397$ ) (Fig. 3d). One-way ANOVA indicated that the



**Fig. 7.** DI in each experimental condition. The graph shows that the performance of the NGF-treated group was greater than that of the PBS group in the ORT and OCT ( $P = 0.025$  and  $P = 0.045$ , respectively). OLT revealed that there was not a significant difference between treated and untreated mice ( $P = 0.760$ ). (Error bars represent SEM; \*,  $P < 0.05$ .)

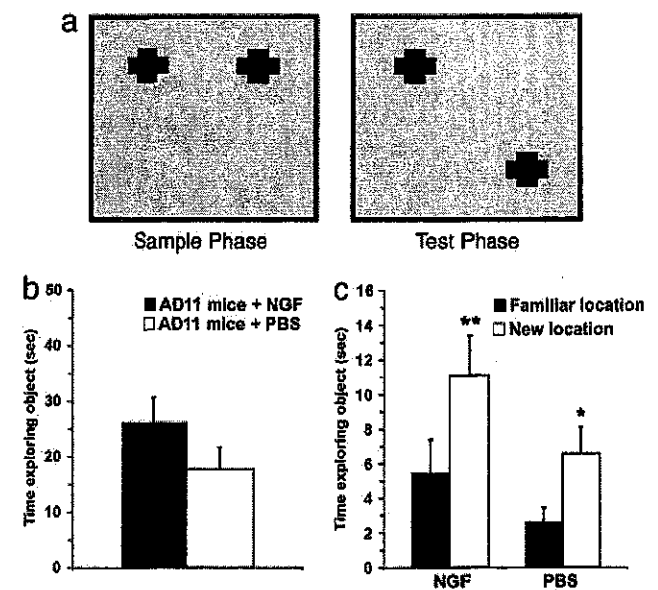


**Fig. 3.** NGF counteracts object-recognition deficits, as shown by the OCT. (a) Three-dimensional representation of conditions A (Left) and B (Right) in OCT. (b) Schematic representation of sample/test conditions in OCT. Condition A is represented by the shaded box, and condition B is shown by the plain box. Objects are represented by the symbols. (c) Object exploration time in the sample phase. There was no difference in both groups ( $P = 0.600$ ). (d) Mean during exploration for the old object and the target object within each group. A clear difference was evident in the NGF-treated group ( $P = 0.003$ ). For the PBS group, no significant difference was found ( $P = 0.397$ ). (Error bars represent SEM; \*\*,  $P < 0.01$ .)

Student *t* test and across different ages or different conditions with one-way ANOVA. For OCT, two-way ANOVA was used. In the test phase, comparisons between time spent exploring the new and old objects were performed within groups (analysis performed by using paired *t* tests). A discrimination index (DI) was calculated as the difference between the time spent exploring new and old object divided by the total time spent exploring the objects  $[(n - f)/(f + n)]$ , where *n* represents new and *f* represents familiar. DIs were compared across ages for the same genotype with one-way ANOVA, across the two time intervals for the same genotype and age with a paired *t* test, and across genotypes or treatments for the same age and time interval with a *t* test. For the MWM, performance in the learning phase was compared with two-way ANOVA, time versus genotype, for repeated measures. Performance in the probe test was compared with one-way ANOVA across quadrants for each genotype.

## Results

**Progression of Behavioral Deficits in AD11 Mice.** The vORT in visual recognition memory between 2-month-old AD11 mice and age-matched WT mice. The DIs at 1 and 24 h. At 4 months of age, AD11 mice ..... with respect to WT mice (*t* test,  $P < 0.05$ ), at the 24-h interval between



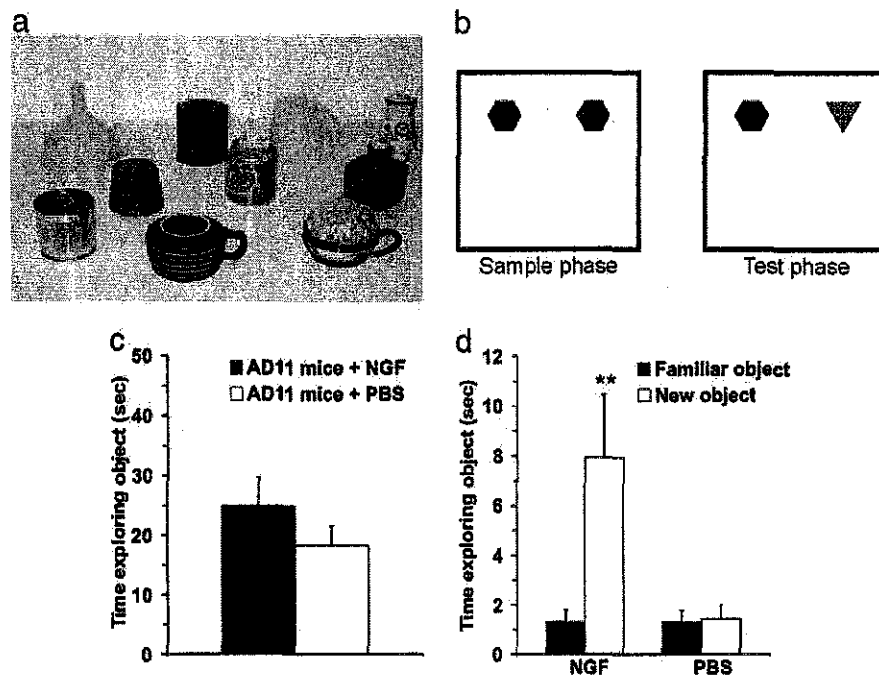
**Fig. 4.** NGF counteracts object-recognition deficits, as shown by OLT. (a) Representation of sample and test phase conditions in OLT. (b) Mean time spent exploring the objects during the sample phase. There was no significant difference between the groups ( $P = 0.132$ ). (c) Mean time spent exploring the familiar and the new locations in the test phase. The data show a significant difference in both groups (NGF group,  $P < 0.001$ ; PBS group,  $P = 0.032$ ). (Error bars represent SEM; \*,  $P < 0.05$ ; \*\*,  $P < 0.01$ .)

the sample and the test phase (Fig. 1b), whereas at 8 months of age ..... (Fig. 1c, *t* test,  $P = 0.006$  and  $P < 0.001$ , respectively). Performance for AD11 mice .....with age for both 1- and 24-h intervals (one-way ANOVA,  $P < 0.05$  and  $P < 0.01$ , respectively). On the performance of WT mice ..... as a function of age (one-way ANOVA,  $P > 0.05$ )

We previously showed a progressive deficit in spatial memory tasks in an eight-arms radial maze paradigm (N.B., unpublished data). In the all-arms baited version of the radial maze, learning curves.

The MWM test showed spatial memory. Five-month-old AD11 mice were able to learn the task as well as their age-matched WT controls, and the probe test was performed equally well (data not shown). At 7 months of age, AD11 mice showed ..... learning with respect to age-matched WT mice (two-way repeated-measures ANOVA: genotype,  $P < 0.001$ ; days,  $P < 0.001$ , interaction,  $P = 0.007$ ) (Fig. 5a). However, there was a ..... time spent in the target quadrant in the probe test for both genotypes (one-way ANOVA,  $P < 0.001$ ) (Fig. 5b). At 9 months, AD11 mice showed a ..... performance in the learning curve (two-way ANOVA, genotype,  $P < 0.01$ ) (Fig. 5c) and ..... the location of the hidden platform in the probe test (Fig. 5d;  $P > 0.05$ ).

..... of Behavioral Deficits by NGF. vORT. Fig. 6a shows the time spent exploring objects in the sample phase. There were ..... group differences in exploration time (Student's *t* test,  $P = 0.481$ ). These data indicated ..... In the test phase, NGF-treated AD11 mice spent .....time with the new object after the 1-h (Fig. 6b) and 24-h (Fig. 6c) delay (paired *t* test,  $P =$



**Fig. 2.** NGF counteracts object-recognition deficits, as shown by the ORT. (a) Example of the objects used for the experiments. (b) Schematic representation of sample and test phase conditions in ORT. (c) Time spent in object exploration during the sample phase. There was no significant difference between the groups of treatment ( $P = 0.487$ ). (d) Time spent exploring the familiar and the new objects in the test phase. The data show a significant difference within NGF-treated group ( $P = 0.006$ ), whereas, for the PBS group, a significant difference was not found ( $P = 0.813$ ). (Error bars represent SEM; \*\*,  $P < 0.01$ .)

cubes in the arena for 5 min. The choice phase (5 min) was executed after 1 and 24 h.

The ORT consisted of two phases, sample and test. The objects to be discriminated were made of plastic, metal, and glass and were too heavy to be displaced by the mice (Fig. 2a). The objects varied in size; the largest was  $\approx 6 \times 6 \times 10$  cm, and the smallest was  $\approx 5 \times 5 \times 8$  cm. (Fig. 2a). During the sample phase, NGF-treated and untreated mice were placed into arena with two identical sample objects, allowed to explore for 5 min, and then returned to their cage for 10 min of retention interval. In this phase, the objects were placed in two adjacent corners of the arena (Fig. 2b). In the test phase, the objects were replaced with two new objects: one was identical to that used in the sample phase, whereas the other was a novel object that the mice had never encountered before (Fig. 2b). Mice were left to explore the objects for 3 min.

For OCT, two open field arenas ( $60 \times 60 \times 30$  cm) made of poly(vinyl chloride) were used. Each arena constituted a different experimental condition (A and B). In condition A, horizontal white stripes were applied on the black walls of the arena. The floor was covered with rough Plexiglas (Fig. 3a). In condition B, the arena had gray walls, and the floor was made of Plexiglas (Fig. 3a). The particular object for a given test was randomly determined, but each object was used for only one experimental condition. Half of AD11 mice in each treatment group underwent the ORT in condition A, whereas the OLT was performed in condition B and vice versa. In this way, all of the mice were equally exposed to both environments before the OCT. The OCT was used to determine whether mice were sensitive to a change in context for a given object. Thus, previous familiarization with two environments was fundamental. The habituation phase started 2 days before the block of tests and consisted of four sessions. In each session, NGF-treated and untreated AD11 mice were exposed to both conditions (A and B). In the first and second sessions, mice were placed into the empty arena for 10 min. In the last two sessions, they were allowed to explore the

arena for 3 min individually. The OCT was divided into four sample phases and a test phase, each lasting 3 min (Fig. 3b). The retention interval within the sample phases was 2 min. There was a 5-min interval between the last sample phase and the test phase. In the sample phase, two objects were placed in adjacent corners of the arena; phases 1 and 4 comprised objects A<sub>1</sub> and A<sub>2</sub> in environment A, and phases 2 and 3 comprised objects B<sub>1</sub> and B<sub>2</sub> in environment B (Fig. 3b). The test phase was in the same environment as sample phase 4, but one of the objects (A<sub>2</sub>) was replaced by B<sub>2</sub>. In this way, one object was in the same environment as in the sample phase, and the other object was in a different environment from the sample phase (Fig. 3b). To avoid the eventual preference for one of two environments, half of the mice began the sample phase in environment A with object A<sub>1</sub> and A<sub>2</sub> and finished with the same environment with object A<sub>1</sub> and B<sub>2</sub> and vice versa.

The sample phase of the OLT was exactly the same as the ORT. After a delay of 10 min, the test phase began. In this phase, the objects were replaced by their identical copies, one of which was placed in the same position, whereas the other one was moved to the other adjacent corner, so that the two objects were now in diagonally opposite corners (Fig. 4a). Thus, in the test phase both objects were equally familiar, but one had changed location. The mice were exposed to the objects for 3 min.

**Measurements and Statistics.** The standard measure for the statistical analysis in the ORTs was the time spent exploring the two objects. The exploration of an object was defined as directing the nose to the object at a distance of  $< 2$  cm and touching it with the nose. Turning around, climbing over, or sitting on the object were not included. In the sample phase, if the exploration time was  $< 3$  sec, the mice were discarded from the sample. Mice also were excluded from the sample if they spent  $< 1$  sec exploring both new and familiar objects in the test phase. In the sample phase, the total time spent exploring each object was recorded and compared across different genotypes or treatments with the

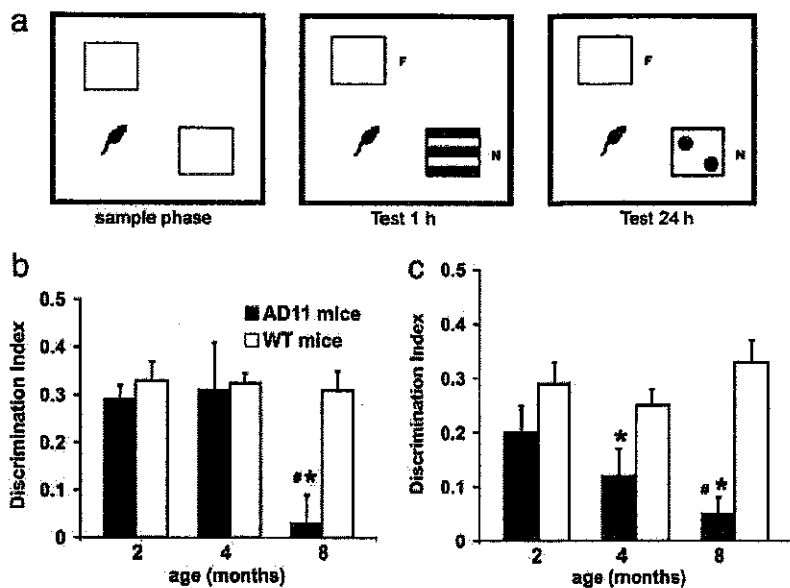


Fig. 1. Progression of vORT deficit in AD11 mice. (a) Schematic representation of sample and test conditions in vORT. (b and c) Performance in the vORT tested 1 h (b) and 24 h (c) after the end of the sample phase. The \* denotes a significant ( $P < 0.01$ ) difference between AD11 and WT mice at the given age (*t* test). The # denotes a significant difference with respect to the performance at 2 months of age for each genotype. Only AD11 mice show a significant decline of performance with age ( $P = 0.009$  for the 1-h interval;  $P = 0.02$  for the 24-h interval).

## Materials and Methods

**Visual ORT (vORT).** The apparatus consisted of a square arena ( $60 \times 60 \times 30$  cm) constructed in poly(vinyl chloride) with black walls and a white floor. The objects were cubes (12 cm wide) made of transparent Plexiglas that contained the visual patterns to be discriminated. The box and objects were cleaned between trials to stop the build-up of olfactory cues. Mice received three sessions of 10-min duration in the empty box to habituate them to the apparatus and test room. In the vORT, each mouse was first placed in the box and exposed to two identical sample stimuli (objects A1 and A2; e.g., two white cubes, 12 cm wide) for 5 min. This trial was called "sample phase" (Fig. 1a). The experimenter measured the total time the mouse spent exploring each of the two objects. Then the mouse was returned to its cage. During the 1- and 24-h retention interval, the experimenter removed both objects and replaced one of the two by its identical copy (A3) (to ensure that there was no carryover of olfactory cues) and the other object by a new one bearing a black-and-white pattern (object B). After a delay of 1 or 24 h, the mice were placed back in the box and exposed to the familiar object (A3, object identical to A1 and A2) and to a novel test object B for a further 5 min. The objects were placed in the same locations as the previous ones. The experimenter measured again the total time spent exploring each of the two objects ("test period") (Fig. 1a). AD11 and age-matched wild-type (WT) mice were tested at 2 ( $n = 9$  and 8, respectively), 4 ( $n = 9$  for both), and 8 ( $n = 10$  and 8, respectively) months of age.

**MWM.** To establish whether aged AD11 mice show deficits in object location, the MWM test was used. A circular water tank, made from black polypropylene (diameter, 100 cm; height, 40 cm) was filled to a depth of 25 cm with water ( $23^\circ\text{C}$ ) and rendered opaque by the addition of a small amount of milk powder. Four positions around the edge of the tank were arbitrarily designated north (N), south (S), east (E), and west (W), which provided four alternative start positions and also defined the division of the tank into four quadrants: NE, SE, SW, and NW. A circular clear Perspex escape platform (diameter, 10 cm; height, 2 cm) was submerged 0.5 cm below the water surface and placed at the midpoint of one of the four quadrants. Mice were trained for four

trials per day (with an intertrial interval of 30 min). The start position (N, S, E, or W) was pseudorandomized across trials. The hidden platform remained in the SW quadrant. Mice were allowed up to 60 sec to locate the escape platform, and their escape latency was recorded. On the last trial of the last training day, the mice received a single probe trial, during which the escape platform was removed from the tank, and the swimming path of each mouse was videorecorded over 60 sec while it searched for the missing platform. Mice at 4–5 (AD11 and WT mice,  $n = 9$ ), 7 (AD11 and WT mice,  $n = 9$ ), and 9 (AD11 mice,  $n = 5$ ; WT mice,  $n = 9$ ) months of age were tested in the MWM.

**NGF Nasal Delivery.** NGF administration was performed on anaesthetized mice as follows. First, 2,2,2-tribromethanol (Sigma-Aldrich) was dissolved in absolute ethanol at the concentration of 1 g/ml and stored at  $-20^\circ\text{C}$  in the dark. After dilution in 0.9% NaCl at the final concentration of 2.5%, it was injected i.p. at the dosage of  $10 \mu\text{l/g}$  of body weight to induce anesthesia, which followed within 5–10 min after injection. After anesthesia, mice were laid on their back, with the head in upright position, as described in refs. 16 and 23. A  $10\text{-}\mu\text{M}$  solution of mouse NGF (Alomone Labs, Jerusalem) in PBS was administered intranasally to AD11 mice,  $3 \mu\text{l}$  at a time, alternating the nostrils, with a lapse of 2 min between each administration, for a total of 14 times. The administration was repeated seven times at 2-day intervals. During these procedures, the nostrils were always kept open. As control, AD11 mice were treated with PBS.

**Rescue of Behavioral Deficits by NGF.** This study was divided in two parts. In the first part, 42 AD11 mice were used for a standard vORT. In the second set of experiments, 35 AD11 mice were tested in a block of three experimental conditions as follows: (i) object (shape) recognition test (ORT); (ii) object location test (OLT); and (iii) object context test (OCT).

For the vORT habituation phase, NGF-treated and untreated AD11 mice were placed in the empty arena to become familiar with the apparatus for 5 min. The sample phase started after 2 min. Two cubes with white visual patterns were presented in two opposite corners of the arena. The mice were left to explore the



**N**erve growth factor (NGF) (1, 2) is the most important target-derived trophic factor for basal forebrain cholinergic neurons (BFCNs). In rodents and nonhuman primates, NGF increases the synthesis of choline acetyltransferase and prevents BFCN atrophy caused by experimental injury or associated with physiological aging (3–8). Thus, NGF administration to the brain may counteract BFCN atrophy in physiological and pathological situations, such as aging and Alzheimer's disease (AD). This result, together with the fact that the progressive reduction of the BFCNs is responsible for the cognitive decline in AD patients, lays the groundwork to propose a therapeutic use of NGF in AD (9).

Despite the evidence of beneficial effects of NGF administration, therapeutic applications of NGF have several limitations. As for many other trophic factors, the blood–brain barrier represents a major problem in developing a NGF-based treatment for neurological diseases because it prevents this molecule from reaching the brain (10, 11). Until recently, the efficacy of NGF in rescuing BFCN atrophy was proved by using intracerebroventricular administrations to animal models (10, 12, 13). However, this route of administration is not practical in humans. A first clinical trial in AD patients, attempting to directly infuse NGF into human brain parenchyma, was suspended because of peripheral side effects of NGF (14). A second clinical trial, during which NGF was delivered by *ex vivo* gene therapy into the

brain with stereological injections, ameliorated cognitive deficits of AD patients (15). However, this gene therapy approach requires the use of risky surgical procedures to implant modified cells in the patients' brain parenchyma.

The development of a less invasive delivery method for NGF therefore may significantly improve the prospects of NGF clinical uses. Frey and coworkers (16, 17) showed that NGF and other trophic factors, such as IGF-I, can be delivered to the brain via the olfactory and/or trigeminal pathways. NGF can be transported to the rat brain via an extraneuronal route into the brain via intercellular clefts in the olfactory epithelium (18).

The demonstration that the intranasal NGF delivery was effective in rescuing neurodegeneration was achieved by using the AD11 anti-NGF mouse model for AD. AD11 mice express recombinant antibodies neutralizing NGF biological activity (19). As a result of NGF deprivation, AD11 mice show a progressive neurodegeneration characterized not only by atrophy of BFCNs and nucleus of Meynert, but also by the intracellular accumulation of phosphorylated insoluble tau and the deposition of  $\beta$ -amyloid (19–22). By using the intranasal route of administration, we showed that NGF could rescue, in a well defined time window, all of the histological hallmarks characterizing the AD-like neurodegeneration in AD11 mice (23).

AD11 mice exhibit clear spatial and visual recognition memory deficits (24, 25). Whether these deficits build up progressively, as suggested by the progression of the neurodegeneration (24–27) and synaptic plasticity impairment in the cortex (ref. 28 and N. Origlia, unpublished data) and hippocampus (E. Cherubini, unpublished data), is still unknown. Also unknown is whether intranasal NGF administration, started after the first memory deficits are already apparent, is able to counteract them.

In this study, the behavioral analysis of AD11 mice was extended to show the progression of the memory deficits, by using the object recognition test (ORT) to investigate visual recognition memory and the Morris water maze (MWM) to test spatial memory. We found that the first memory deficits are revealed by the ORT, in good accordance with the precocious appearance of hyperphosphorylated tau in the entorhinal cortex of AD11 mice. Under these experimental conditions, AD11 mice were tested to determine whether the intranasal route of administration of NGF could be used to revert recognition memory deficits. The results indicate that this hypothesis is indeed the case.

Abbreviations: NGF, nerve growth factor; BFCN, basal forebrain cholinergic neuron; AD, Alzheimer's disease; ORT, object recognition test; vORT, visual ORT; MWM, Morris water maze; OLT, object location test; OCT, object context test; DI, discrimination index.

\*\*To whom correspondence should be addressed. E-mail: cattaneo@sissa.it.

© 2005 by The National Academy of Sciences of the USA

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

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

N° de PLACE :

Réservé au  
Secrétariat

**EPREUVE DE UELC COMPL M1-4/M1-6**

**DFGSP3 et DFASP1**  
**Année 2018/ 2019**

*Semestre printemps*  
Session initiale

---

**FASCICULE n° 1 ( de 1 à 2)**

---

DUREE DE L'EPREUVE : 2 heures

Ce fascicule n°1 comprend :

- 1 question
- Des pages vierges pour composer

L'article est sur fascicule séparé (fascicule n°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 8 pages numérotées de 1 à 9*

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

**UELC COMPL M1 (3 et 4 A)**

**Noms du responsable enseignant de l'UELC : Audrey Janoly-Duménil**

**B**ecause of the high risk of fatality and long-term disability, hemorrhagic stroke is a major global health problem.<sup>1</sup> Recurrent stroke is frequent after hemorrhagic stroke and generally has greater severity and higher mortality.<sup>2</sup> Hypertension is the strongest contributor to the development and recurrence of hemorrhagic stroke.<sup>3,4</sup> The identification and strict control of hypertension is crucial for the prevention of hemorrhagic stroke. However, uncontrolled hypertension is common in clinical practice and leads to increased risks of cardiovascular and cerebrovascular diseases including hemorrhagic stroke.<sup>5</sup> Emerging data report that nonadherence to antihypertensive medication is the leading cause of uncontrolled hypertension and resultant cardiovascular risk.<sup>6,7</sup> Despite the clinical importance and high prevalence of hypertension in patients with hemorrhagic stroke, there are insufficient data for the adherence to antihypertensive medication after hemorrhagic stroke. Here, we investigated the adherence to antihypertensive medication after acute hemorrhagic stroke in the real world using the nationwide health claims database in Korea. We aimed to evaluate the effect of antihypertensive medication adherence on the long-term outcome of these patients.

## Methods

### Data Source

Data can be accessed through the homepage of National Health Insurance Sharing Service (<http://nhiss.nhis.or.kr/bd/ab/bdaba021eng.do>). To gain access to the data, a completed application form, a research proposal, and the applicant's approval document from the institutional review board should be submitted to and reviewed by the inquiry committee of research support in National Health Insurance Service (NHIS). Currently, use of NHIS data is allowed only for Korean researchers. This retrospective cohort study used the National Health Insurance Service–National Sample Cohort (NHIS-NSC), a population-based sample cohort database of 1 025 340 participants.<sup>8</sup> The subjects comprised ≈2.2% of the total eligible Korean population in 2002, and the data were sampled randomly and stratified by sex, age, and household income. The NHIS-NSC consisted of health claims data between 2002 and 2013, including hospital visits, medical procedures, prescriptions, diagnoses, and demographic information, as well as sex, age, household income, and death statistics. Diagnoses made at the hospital visit were recorded according to the *International Statistical Classification of Diseases, Tenth Revision (ICD-10)*. The NHIS-NSC data were fully anonymized and did not contain any identifiable information. This study was approved and informed consent was waived by the Institutional Review Board of Bundang CHA Medical Center.

Received March 6, 2018; first decision March 24, 2018; revision accepted May 5, 2018.

From the Department of Neurology, CHA Bundang Medical Center, CHA University, Seongnam, Republic of Korea (J.K.); Wake Forest School of Medicine, Wake Forest University, Winston-Salem, NC (C.D.B.); Biostatistics Collaboration Unit, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea (H.S.L.); and Department of Neurology, Sanggye Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea (S.W.H.).

The online-only Data Supplement is available with this article at <http://hyper.ahajournals.org/lookup/suppl/doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11139/-/DC1>.

Correspondence to Sang Won Han, Department of Neurology, Sanggye Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Dongil-ro 1342, Nowon-gu, 01757, Seoul, Republic of Korea. E-mail [swhan@paik.ac.kr](mailto:swhan@paik.ac.kr)

© 2018 American Heart Association, Inc.

*Hypertension* is available at <http://hyper.ahajournals.org>

## Study Population

We included patients who were  $\geq 20$  years of age with acute hemorrhagic stroke defined as hospitalization (admission or visit to the emergency department) with a primary diagnosis of nontraumatic hemorrhagic stroke (*ICD-10* code I60: nontraumatic subarachnoid hemorrhage [SAH]; I61: nontraumatic intracerebral hemorrhage [ICH]) between 2002 and 2013.<sup>9</sup> We included only patients who underwent brain computed tomography or magnetic resonance imaging during hospitalization because of the assumption that patients with acute hemorrhagic stroke should undergo brain imaging.<sup>10</sup> Patients with a diagnosis of hemorrhagic stroke during January to June 2002 were excluded to create a 6-month washout period. These approaches were intended to exclude chronic patients who were hospitalized for rehabilitation or other medical problems with a prior diagnosis of hemorrhagic stroke. Because antihypertensive medication was recommended for patients with hypertension, we included only those with a diagnosis of hypertension (*ICD-10* codes I10–I15) who had received oral antihypertensive medication (calcium channel blockers [CCB], angiotensin-converting enzyme [ACE] inhibitors, angiotensin receptor blockers [ARB], diuretics,  $\beta$ -blockers,  $\alpha$ -blockers, and vasodilators) at or before the index stroke. Patients who were followed up for  $< 3$  months because of clinical outcome or censoring were excluded because the short period might be inappropriate for representing long-term medication adherence.

## Study Outcomes

The primary outcome was a composite of recurrent stroke (hemorrhagic or ischemic), myocardial infarction (MI), or all-cause death after the index date, whichever occurred first. Patients were followed up until the development of the clinical outcomes, loss of participant eligibility, or December 2013. Recurrent stroke was defined as hospitalization with a primary diagnosis of I60–I63 and having undergone brain computed tomography or magnetic resonance imaging during the hospitalization. MI was defined as hospitalization with a primary diagnosis of I21. The diagnostic accuracy for stroke and MI in the NHIS was validated in prior studies.<sup>11,12</sup> Date and cause of death for each patient were obtained from death statistics in the NHIS-NSC. As one of secondary outcome, we defined cardiovascular mortality as in the cases whose cause of death was recorded as *ICD-10* codes I00–I99 in the death statistics. Causes of death in the death statistics in Korea have been previously reported to be reliable.<sup>13</sup>

## Adherence to Antihypertensive Medication as Time-Dependent Variable

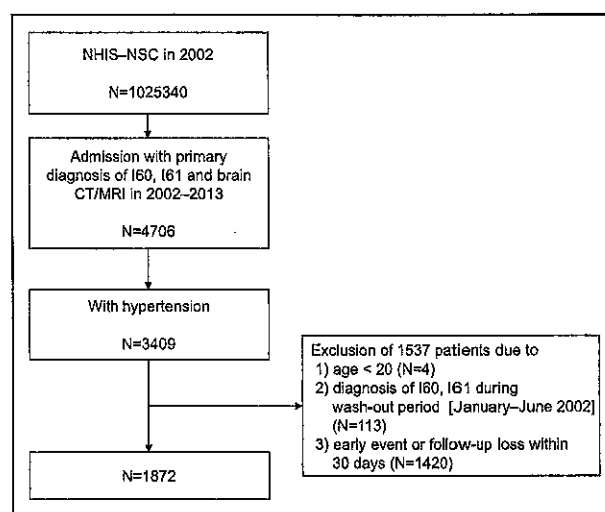
In Korea, antihypertensive medication should be prescribed by physicians in hospitals. Patients visiting pharmacies can receive medications by submitting the paper prescriptions issued by the physicians. Refill program in pharmacy based on prior prescription is not allowed in Korea. Because NHIS is a single-payer program in Korea, NHIS-NSC contains the whole prescription records for the patient (drug name, dose, date, and duration). In this study, adherence to antihypertensive medication was calculated using the prescription records issued by physicians. On each day of follow-up, the use of antihypertensive medication was determined whether the day was covered with the prescribed antihypertensive medication of any class. If there was overlap of the same class of antihypertensive medication in prescription, the overlapped period was delayed under the assumption that there was an early refill. As marker of adherence, the proportion of days covered (PDC) by antihypertensive medication from the index date to a given day were calculated on every day of follow-up ( $PDC_{it}$ ) and was treated as a time-dependent variable.<sup>14</sup> The calculation of  $PDC_{it}$  is explained in more detail in the Table S1 in the online-only Data Supplement.  $PDC_{it}$ , a marker of adherence to antihypertensive medication, was classified into poor adherence ( $PDC < 40\%$ ), intermediate adherence ( $PDC 40\%–80\%$ ), and good adherence ( $PDC > 80\%$ ).  $PDC > 80\%$  was established as a reliable cutoff for good adherence.<sup>10,15</sup>

## Other Time-Fixed Variables

Type of hemorrhagic stroke was divided into SAH and ICH according to the primary diagnostic code of the index hemorrhagic stroke.<sup>9</sup>

As baseline characteristics, data for sex, age, household income, and length of hospital stay at index hemorrhagic stroke were collected. Definition for the time-fixed variables and explanation for statistical method are available in the online-only Data Supplement.

## Results



**Figure 1.** Flow chart of inclusion and exclusion criteria. CT indicates computed tomography; MRI, magnetic resonance imaging; and NHIS-NSC, National Health Insurance Service–National Sample Cohort.

Table 1. Clinical Characteristics of the Included Patients

Variable	All (N=1872)	ICH (n=1354)	SAH (n=518)	P Value*
Sex, male	894 (47.8)	702 (51.8)	192 (37.1)	<0.001
Age	60–64 (50–54; 70–74)	60–64 (50–54; 70–74)	55–59 (45–49; 65–69)	<0.001
Diabetes mellitus	370 (19.8)	291 (21.5)	79 (15.3)	0.003
Myocardial infarction	125 (6.7)	96 (7.1)	29 (5.6)	0.292
Household income				0.165
Low	522 (27.9)	394 (29.1)	128 (24.7)	
Middle	633 (33.8)	449 (33.2)	184 (35.5)	
High	717 (38.3)	511 (37.7)	206 (39.8)	
Year of admission				0.039
2002–2005	685 (36.6)	518 (38.3)	167 (32.2)	
2006–2009	601 (32.1)	417 (30.8)	184 (35.5)	
2010–2013	586 (31.3)	419 (30.9)	167 (32.2)	
Length of hospital stay, d				<0.001
<16	686 (36.6)	536 (39.6)	150 (29.0)	
16–27	594 (31.7)	385 (28.4)	209 (40.3)	
>27	592 (31.6)	433 (32.0)	159 (30.7)	
Adherence to antihypertensive medication over the first 3 mo				<0.001
Poor (PDC <sub>3mo</sub> <40%)	534 (28.5)	333 (24.6)	201 (38.8)	
Intermediate (PDC <sub>3mo</sub> 40%–80%)	412 (22.0)	279 (20.6)	133 (25.7)	
Good (PDC <sub>3mo</sub> >80%)	926 (49.5)	742 (54.8)	184 (35.5)	
Good adherence (PDC <sub>3mo</sub> >80%) to individual class of antihypertensive medication over the first 3 mo				
Calcium channel blocker	593 (31.7)	460 (34.0)	133 (25.7)	<0.001
ACE inhibitors/ARB	470 (25.1)	414 (30.6)	56 (10.8)	<0.001
Diuretics	182 (9.7)	156 (11.5)	26 (5.0)	<0.001
β-Blocker	174 (9.3)	160 (11.8)	14 (2.7)	<0.001
α-Blocker	18 (1.0)	16 (1.2)	2 (0.3)	0.189
Vasodilator	25 (1.3)	20 (1.5)	5 (1.0)	0.523

Data are represented as number (%) or median (interquartile range). ACE indicates angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin receptor blocker; ICH, intracerebral hemorrhage; PDC<sub>3mo</sub>, proportion of days covered by antihypertensive medication over the first 3 mo after index hemorrhagic stroke; and SAH, subarachnoid hemorrhage.

\*P value between SAH and ICH groups.

Table 2. Adherence to Antihypertensive Medication During the Follow-Up Period

Type of Hemorrhagic Stroke	Adherence to Antihypertensive Medication	Time From Hemorrhagic Stroke						
		3 mo	6 mo	1 y	2 y	3 y	4 y	5 y
ICH+SAH (N=1872)	PDC <sub>tu</sub> <40%	534 (28.5)	539 (31.2)	527 (34.8)	457 (36.0)	382 (35.2)	317 (35.8)	261 (35.6)
	PDC <sub>tu</sub> 40%–80%	412 (22.0)	349 (20.2)	278 (18.4)	244 (19.2)	235 (21.6)	195 (22.0)	167 (22.8)
	PDC <sub>tu</sub> >80%	926 (49.5)	841 (48.6)	709 (46.8)	567 (44.7)	469 (43.2)	373 (42.1)	306 (41.7)
	Number at risk	1872	1729	1514	1268	1086	885	734
ICH (n=1354)	PDC <sub>tu</sub> <40%	333 (24.6)	331 (26.6)	332 (30.8)	290 (32.9)	246 (32.9)	199 (33.1)	167 (33.3)
	PDC <sub>tu</sub> 40%–80%	279 (20.6)	260 (20.9)	215 (20.0)	181 (20.5)	167 (22.4)	143 (23.8)	122 (24.3)
	PDC <sub>tu</sub> >80%	742 (54.8)	653 (52.5)	530 (49.2)	411 (46.6)	334 (44.7)	260 (43.2)	213 (42.4)
	Number at risk	1354	1244	1077	882	747	602	502
SAH (n=518)	PDC <sub>tu</sub> <40%	201 (38.8)	208 (42.9)	195 (44.6)	167 (43.3)	136 (40.1)	118 (41.7)	94 (40.5)
	PDC <sub>tu</sub> 40%–80%	133 (25.7)	89 (18.4)	63 (14.4)	63 (16.3)	68 (20.1)	52 (18.4)	45 (19.4)
	PDC <sub>tu</sub> >80%	184 (35.5)	188 (38.8)	179 (41.0)	156 (40.4)	135 (39.8)	113 (39.9)	93 (40.1)
	Number at risk	518	485	437	386	339	283	232

Data are represented as number and proportion (%) of patients with the adherence among those who remained at risk without censoring or event outcome at the given time point. PDC<sub>tu</sub> is defined as proportion of days covered by antihypertensive medication over the period of follow-up between index date of hemorrhagic stroke and the given time point (3 mo, 6 mo, 1 y, 2 y, 3 y, 4 y, and 5 y). ICH indicates intracerebral hemorrhage; and SAH, subarachnoid hemorrhage.

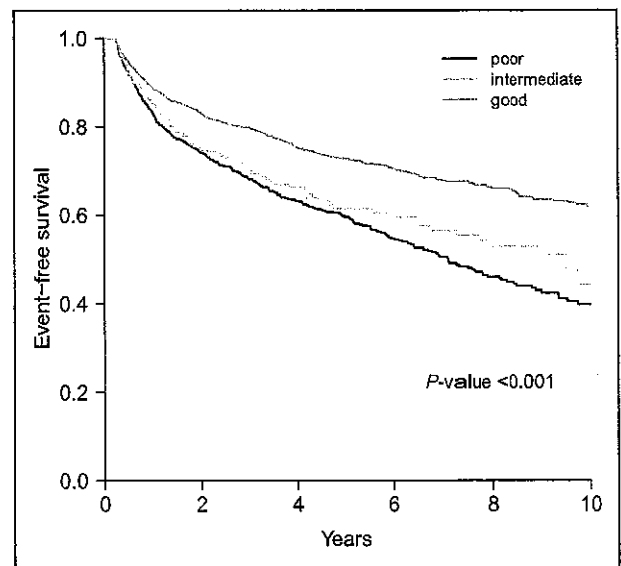


Figure 2. Plot of event-free survival after hemorrhagic stroke according to the antihypertensive medication adherence with the Simon and Makuch method. Based on proportion of days covered (PDC) during follow-up period, adherence to antihypertensive medication are classified into poor (PDC <40%), intermediate (PDC 40%–80%), and good (PDC >80%). P value between the survival curves is derived by the Mantel–Byer test.

**Table 3. Effects of Adherence to Antihypertensive Medication After Hemorrhagic Stroke**

Adherence to Antihypertensive Medication	Crude HR (95% CI)			Adjusted HR (95% CI)*		
	All (N=1872)	ICH (n=1354)	SAH (n=518)	All (N=1872)	ICH (n=1354)	SAH (n=518)
Poor (PDC <sub>it</sub> <40%)	1.70 (1.41–2.04)	1.86 (1.52–2.28)	1.59 (1.04–2.44)	1.80 (1.49–2.16)	1.80 (1.46–2.21)	1.74 (1.14–2.66)
Intermediate (PDC <sub>it</sub> 40%–80%)	1.58 (1.28–1.95)	1.67 (1.33–2.09)	1.08 (0.60–1.93)	1.56 (1.27–1.93)	1.66 (1.32–2.07)	1.03 (0.57–1.88)
Good (PDC <sub>it</sub> >80%)	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref

Data are derived by Cox proportional hazard regression model treating adherence to antihypertensive medication as time-dependent variable. Primary outcome is a composite of recurrent stroke, myocardial infarction, and all-cause death. CI indicates confidence interval; HR, hazard ratio; ICH, intracerebral hemorrhage; PDC<sub>it</sub>, proportion of days covered by antihypertensive medication over the period of follow-up; and SAH, subarachnoid hemorrhage.

\*Adjusted for type of hemorrhagic stroke (SAH, ICH), sex, age, diabetes mellitus, prior myocardial infarction, household income, length of hospital stay, and year of index hemorrhagic stroke.

## Acknowledgments

This study used the National Health Insurance Service National Health Insurance Service–National Sample Cohort (NHIS-NSC) data (NHIS-2018-2-043) made by the NHIS.

## Sources of Funding

This work was supported by the Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Education (NRF-2017R1D1A1B0303382).

## Disclosures

None.

## References

1. Feigin VL, Krishnamurthi RV, Parmar P, et al; GBD 2013 Writing Group; GBD 2013 Stroke Panel Experts Group. Update on the global burden of ischemic and hemorrhagic stroke in 1990–2013: The GBD 2013 study. *Neuroepidemiology*. 2015;45:161–176. doi: 10.1159/000441085.
2. Biffi A, Anderson CD, Batty TW, Ayres AM, Greenberg SM, Viswanathan A, Rosand J. Association between blood pressure control and risk of recurrent intracerebral hemorrhage. *JAMA*. 2015;314:904–912. doi: 10.1001/jama.2015.10082.
3. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, et al; INTERSTROKE investigators. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet*. 2016;388:761–775. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30506-2.
4. Walsh KB, Woo D, Sekar P, Osborne J, Moomaw CJ, Langefeld CD, Adeyoye O. Untreated hypertension: a powerful risk factor for lobar and nonlobar intracerebral hemorrhage in whites, blacks, and Hispanics. *Circulation*. 2016;134:1444–1452. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024073.
5. Wang TJ, Vasan RS. Epidemiology of uncontrolled hypertension in the United States. *Circulation*. 2005;112:1651–1662. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.490599.
6. Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, Filippi A, Sessa E, Inmordino V, Borghi C, Brignoli C, Caputi AP, Cricelli C, Mantovani LG. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation*. 2009;120:1598–1605. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.830299.
7. Bettger JP, Zhao X, Bushnell C, Zimmer L, Pan W, Williams LS, Peterson ED. The association between socioeconomic status and disability after stroke: findings from the Adherence eValuation After Ischemic stroke Longitudinal (AVAIL) registry. *BMC Public Health*. 2014;14:281. doi: 10.1186/1471-2458-14-281.
8. Lee J, Lee JS, Park SH, Shin SA, Kim K. Cohort profile: The National Health Insurance Service–National Sample Cohort (NHIS-NSC), South Korea. *Int J Epidemiol*. 2017;46:e15. doi: 10.1093/ije/dyv319.
9. Cheng TJ, Chang CY, Lin CY, Ke DS, Lu TH, Kawachi I. State differences in the reporting of 'unspecified stroke' on death certificates: implications for improvement. *Stroke*. 2012;43:3336–3342. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.670877.
10. Kim J, Lee HS, Nam CM, Heo JH. Effects of statin intensity and adherence on the long-term prognosis after acute ischemic stroke. *Stroke*. 2017;48:2723–2730. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018140.
11. Park TH, Choi JC. Validation of stroke and thrombolytic therapy in Korean National Health Insurance Claim Data. *J Clin Neurol*. 2016;12:42–48. doi: 10.3988/jcn.2016.12.1.42.
12. Park JK, Kim KS, Kim CB, et al. The accuracy of ICD codes for cerebrovascular diseases in medical insurance claims. *Korean J Prev Med*. 2000;33:76–82.
13. Kim HC, Choi DP, Ahn SV, Nam CM, Suh I. Six-year survival and causes of death among stroke patients in Korea. *Neuroepidemiology*. 2009;32:94–100. doi: 10.1159/000177034.
14. Rasmussen JN, Chong A, Alter DA. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA*. 2007;297:177–186. doi: 10.1001/jama.297.2.177.
15. Chobanian AV. Impact of nonadherence to antihypertensive therapy. *Circulation*. 2009;120:1558–1560. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.906164.
16. Arima H, Tzourio C, Anderson C, Woodward M, Bousser MG, MacMahon S, Neal B, Chalmers J; PROGRESS Collaborative Group. Effects of perindopril-based lowering of blood pressure on intracerebral hemorrhage related to amyloid angiopathy: the PROGRESS trial. *Stroke*. 2010;41:394–396. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.563932.
17. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71:e13–e115. doi: 10.1161/HYP.0000000000000065.
18. Verdecchia P, Gentile G, Angeli F, Reboldi G. Beyond blood pressure: evidence for cardiovascular, cerebrovascular, and renal protective effects of renin-angiotensin system blockers. *Thromb Haemostasis*. 2012;6:81–91. doi: 10.1177/1753944712444866.
19. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, Chalmers J, Rodgers A, Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387:957–967. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
20. Yoon SS, Carroll MD, Fryar CD. Hypertension prevalence and control among adults: United States, 2011–2014. *NCHS Data Brief*. 2015;(220):1–8.
21. Hong KS. Blood pressure management for stroke prevention and in acute stroke. *J Stroke*. 2017;19:152–165. doi: 10.5853/jos.2017.00164.
22. Katsanos AH, Filippatou A, Manios E, Deftereos S, Parissis J, Frogoudaki A, Vrettou AR, Ikonomidis I, Pikiilidou M, Kargiotis O, Voumvourakis K, Alexandrov AW, Alexandrov AV, Tsvigoulis G. Blood pressure reduction and secondary stroke prevention: a systematic review and meta-regression analysis of randomized clinical trials. *Hypertension*. 2017;69:171–179. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08485.
23. Rasool AHG, Rahman ARA, Choudhury SR, Singh RB. Blood pressure in acute intracerebral haemorrhage. *J Hum Hypertens*. 2004;18:187–192.
24. Blood pressure, cholesterol, and stroke in eastern Asia. Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Research Group. *Lancet*. 1998;352:1801–1807.
25. Mant J, McManus RJ. Does it matter whether patients take their antihypertensive medication as prescribed? The complex relationship between adherence and blood pressure control. *J Hum Hypertens*. 2006;20:551–553. doi: 10.1038/sj.jhh.1002046.
26. Matsumura K, Arima H, Tominaga M, Ohtsubo T, Sasaguri T, Fujii K, Fukuhara M, Uezono K, Morinaga Y, Ohta Y, Otonari T, Kawasaki J, Kato I, Tsuchihashi T; COMFORT Investigators. Impact of antihypertensive medication adherence on blood pressure control in hypertension: the COMFORT study. *QJM*. 2013;106:909–914. doi: 10.1093/qjmed/hct121.
27. Ferdinand KC, Senatore FF, Clayton-Jeter H, Cryer DR, Lewin JC, Nasser SA, Fuzat M, Calif RM. Improving medication adherence in cardiometabolic disease: practical and regulatory implications. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:437–451. doi: 10.1016/j.jacc.2016.11.034.
28. Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrøm SZ, Gadsbøll N, Buch P, Friberg J, Rasmussen S, Køber L, Stender S, Madsen M, Torp-Pedersen C. Long-term compliance with beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and statins after acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2006;27:1153–1158. doi: 10.1093/eurheartj/ehi705.
29. Kim S, Shin DW, Yun JM, Hwang Y, Park SK, Ko YI, Cho B. Medication adherence and the risk of cardiovascular mortality and hospitalization among patients with newly prescribed antihypertensive medications. *Hypertension*. 2016;67:506–512. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06731.
30. Yang Q, Chang A, Ritchey MD, Loustalot F. Antihypertensive medication adherence and risk of cardiovascular disease among older adults: a population-based cohort study. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e006056.
31. Van Wijk BL, Klungel OH, Heerdink ER, de Boer A. Rate and determinants of 10-year persistence with antihypertensive drugs. *J Hypertens*. 2005;23:2101–2107.
32. Bushnell CD, Olson DM, Zhao X, Pan W, Zimmer LO, Goldstein LB, Alberts MJ, Fagan SC, Fonarow GC, Johnston SC, Kidwell C, Labresh KA, Oviagele B, Schwamm L, Peterson ED; AVAIL Investigators. Secondary preventive medication persistence and adherence 1 year after stroke. *Neurology*. 2011;77:1182–1190. doi: 10.1212/WNL.0b013e31822f0423.
33. Khan NA, Yun L, Humphries K, Kapral M. Antihypertensive drug use and adherence after stroke: are there sex differences? *Stroke*. 2010;41:1445–1449. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.579375.
34. Breekveldt-Postma NS, Penning-van Beest FJ, Siiskonen SJ, Falvey H, Vincze G, Klungel OH, Herings RM. The effect of discontinuation of antihypertensives on the risk of acute myocardial infarction and stroke. *Curr Med Res Opin*. 2008;24:121–127. doi: 10.1185/030079908X253843.



35. Corrao G, Rea F, Ghirardi A, Soranna D, Merlino L, Mancina G. Adherence with antihypertensive drug therapy and the risk of heart failure in clinical practice. *Hypertension*. 2015;66:742–749. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05463.
36. Perreault S, Dragomir A, White M, Lalonde L, Blais L, Bérard A. Better adherence to antihypertensive agents and risk reduction of chronic heart failure. *J Intern Med*. 2009;266:207–218.
37. Roy L, White-Guay B, Dorais M, Dragomir A, Lessard M, Perreault S. Adherence to antihypertensive agents improves risk reduction of end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2013;84:570–577. doi: 10.1038/ki.2013.103.
38. Woo D, Haverbusch M, Sekar P, Kissela B, Khoury J, Schneider A, Kleindorfer D, Szaflarski J, Pancioli A, Jauch E, Moomaw C, Sauerbeck L, Gebel J, Broderick J. Effect of untreated hypertension on hemorrhagic stroke. *Stroke*. 2004;35:1703–1708. doi: 10.1161/01.STR.0000130855.70683.c8.
39. Irie K, Yamaguchi T, Minematsu K, Omae T. The J-curve phenomenon in stroke recurrence. *Stroke*. 1993;24:1844–1849.
40. Zahuranec DB, Wing JJ, Edwards DF, Menon RS, Fernandez SJ, Burgess RE, Sobotka IA, German L, Truitt AJ, Shara NM, Gibbons MC, Boden-Albala B, Kidwell CS. Poor long-term blood pressure control after intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2012;43:2580–2585. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.663047.
41. van Donkelaar CE, Bakker NA, Veeger NJ, Uyttenboogaart M, Metzemaekers JD, Luitjckx GJ, Groen RJ, van Dijk JM. Predictive factors for rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: rebleeding aneurysmal subarachnoid hemorrhage study. *Stroke*. 2015;46:2100–2106. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.010037.
42. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, Jung C, Forsting M, Rinkel G; European Stroke Organization. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35:93–112. doi: 10.1159/000346087.
43. Wermer MJ, van der Schaaf IC, Velthuis BK, Algra A, Buskens E, Rinkel GJ; ASTRA Study Group. Follow-up screening after subarachnoid haemorrhage: frequency and determinants of new aneurysms and enlargement of existing aneurysms. *Brain*. 2005;128(pt 10):2421–2429. doi: 10.1093/brain/awh587.
44. Viswanathan M, Golin CE, Jones CD, Ashok M, Blalock SJ, Wines RC, Coker-Schwimmer EJ, Rosen DL, Sista P, Lohr KN. Interventions to improve adherence to self-administered medications for chronic diseases in the United States: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2012;157:785–795. doi: 10.7326/0003-4819-157-11-201212040-00538.
45. Ruppert TM, Cooper PS, Mehr DR, Delgado JM, Dunbar-Jacob JM. Medication adherence interventions improve heart failure mortality and readmission rates: systematic review and meta-analysis of controlled trials. *J Am Heart Assoc*. 2016;5.

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

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

N° de PLACE :

Réservé au  
Secrétariat

**EPREUVE DE UELC COMPL M1-4/M1-6**

**DFGSP3 et DFASP1**  
**Année 2018/ 2019**

*Semestre printemps*  
Session initiale

---

**FASCICULE n° 1 ( de 1 à 2)**

---

DUREE DE L'EPREUVE : 2 heures

Ce fascicule n°1 comprend :

- 1 question
- Des pages vierges pour composer

L'article est sur fascicule séparé (fascicule n°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 8 pages numérotées de 1 à 9*

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

**UELC COMPL M1 (3 et 4 A)**  
**Noms du responsable enseignant de l'UELC : Audrey Janoly-Duménil**

## MATERIALS AND METHODS

### Study design and participants

CKD-REIN is a prospective cohort study conducted in 40 health facilities (public, private, non-profit and private for-profit) with outpatient nephrology care and nationally representative geographically [25]. From 2013 to 2015 we screened all adult patients with a proven CKD diagnosis and estimated GFR (eGFR)  $<60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> and not transplanted; those with at least two eGFR measurements between 45 and 59 (Stage 3a) or one between 15 and 44 (Stage 3b or 4) were eligible for inclusion. A minimum age of 18 years was the only age restriction for enrolment, but we sought to include more patients younger than 50 years to increase the study power for this age group. Of the 14 408 eligible patients, 100 had died, 165 had started RRT during the interval between the census and inclusion phases and 165 were excluded because they planned to move within the next few months or were unable to provide informed consent. During the inclusion phase, which started in July 2013, patients were invited to participate in the study as they attended their routine nephrology visit through the end of this phase in April 2016: 3033 patients accepted and signed informed consents, 25 could not be contacted and 351 refused to participate (Supplementary data, Figure S1). We enrolled those who had moved to Stage 2 or 5 between the census and inclusion without starting RRT, assuming that this would reduce selection bias due to kidney function variability.

### Information

Baseline data collection instruments included patient-level and provider-level questionnaires coordinated with CKDOPPS [25, 29]. Depending on the patient-level form, it was completed either by patients or by trained clinical research associates from patient interviews and medical records. Clinical data including CKD history, past AKI, cardiovascular risk factors and comorbidities were collected from medical records. During the interview, patients were asked about their kidney disease and their understanding of its severity with the following questions: 'Has a doctor ever told you that your kidney function is reduced?' and 'Do you know your creatinine level, your GFR, and/or your CKD stage?' They were also asked about their birthweight or whether or not they were small babies ( $<2500$  g), their family history of CKD and ESRD and to provide all their drug prescriptions over the past 3 months, from any doctor. We developed a specific electronic medication form linked to the international Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) thesaurus, facilitating the coding of drugs 'from prescriptions' into standardized ATC categories for statistical analysis (Supplementary data, Table S1). Besides routine visits, nephrologists (or outpatient nurses) were asked to measure blood pressure (BP), height and weight, and body mass index (BMI) was calculated. All patients were prescribed a set of standard blood and urine tests (recommended by French health authorities for routine CKD care) to be performed at their usual laboratory. GFR was estimated with the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation [30].

Patients were classified with hypertension if it was reported in their medical records or if they used antihypertensive

## INTRODUCTION

Major advances in the epidemiology of chronic kidney disease (CKD) have contributed to its emergence as an important field in public health [1]. In 2010, the age-standardized global prevalence of CKD Stages 3–5 [glomerular filtration rate (GFR)  $<60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>] among adults  $\geq 20$  years of age averaged 4.7% in men [95% confidence interval (CI) 3.4–6.7%] and 5.8% in women (95% CI 4.4–8.1%), with some variations between countries [2–4]. Evidence, notably from meta-analyses by the CKD Prognosis Consortium, has accumulated about the risks of end-stage renal disease (ESRD), mortality, cardiovascular disease and acute kidney injury (AKI) [5–9] and led to a kidney failure risk equation (KFRE) to estimate the individual risk for ESRD [10]. The medical community and policymakers, if not the general public, are progressively recognizing the burden and health significance of pre-end-stage CKD [2, 11, 12]. Yet, the development of recommendations to prevent CKD progression has not satisfactorily reduced ESRD incidence [13, 14], and managing the transition from CKD to ESRD remains challenging, with high mortality and substantial costs [15]. In France, the age-adjusted incidence of renal replacement therapy (RRT) for ESRD continues to rise and 30% of patients still start dialysis on an emergency basis [16]. Well-designed cohort studies collecting accurate information on patient profiles and actual care are needed to identify barriers to effective secondary CKD prevention [17].

In recent years, large clinical-based prospective CKD cohort studies have begun in several countries, with adult patients selected from nephrology clinics or clinical centres [18–24]. Through the 'Cohort-Investment for the Future' programme launched by the French government in 2010, we developed the Chronic Kidney Disease–Renal Epidemiology and Information Network (CKD-REIN) cohort study to investigate the prognosis and care of patients referred to nephrologists [25]. CKD-REIN also studies patient-reported outcome measures (PROMs) to identify what patients consider important in CKD [26–28] and is participating in the Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns Study (CKDOPPS), an international prospective cohort study also including patients in Brazil, Germany, Japan and the USA [29].

In this article we describe the baseline characteristics of the patients with moderate and advanced CKD (GFR 15–60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) in the CKD-REIN study, their risk profiles, management and experience by gender and kidney function level.

medications and with diabetes if it was reported in their medical records or they used glucose-lowering medication, or if they had haemoglobin A1c  $\geq 6.5\%$  or fasting glucose  $\geq 7.0$  mmol/L or a random glucose  $\geq 11.0$  mmol/L. Although recommended for standard testing, the urinary albumin:creatinine ratio (ACR) was measured in only 30% of the participants, while others had protein:creatinine ratio (PCR), albumin excretion rate (AER) or protein excretion rate (PER). We therefore used a categorical variable, called albuminuria (or equivalent), and classified patients according to the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 guideline stages [5, 13] as follows:

- A1 (normal): ACR  $< 3$  (PCR  $< 15$ ) mg/mmol or AER  $< 30$  (PER  $< 150$ ) mg/24 h.
- A2 (high): ACR 3–30 (PCR 15–50) mg/mmol or AER 30–300 (PER 150–500) mg/24 h.
- A3 (very high): ACR 30–200 (PCR 50–300) mg/mmol or AER 300–2000 (PER 500–3000) mg/24 h.
- A3 (nephrotic): ACR  $> 200$  (PCR  $> 300$ ) mg/mmol or AER  $> 2000$  (PER  $> 3000$ ) mg/24 h.

Self-administered patient questionnaires were used to assess several PROMs, including visits to health care providers over the past year, receipt of 100% health insurance coverage for their CKD and health-related quality of life (HRQoL) by the validated 12-item Short Form and Kidney Disease Quality of Life (KDQOL) scales [31, 32]. These two instruments furnished five scores, assessing a physical component summary (PCS), a mental component summary (MCS) and the symptoms, burden and effects of kidney disease. Each score can vary from 0 to 100; a higher score indicates better QoL.

#### Statistical analyses

We first described the distribution of CKD-REIN participating facilities by legal status and compared the general characteristics of included and non-included patient populations at the census. We then described patient baseline characteristics, medication prescriptions and PROMs, overall and by gender and eGFR level ( $< 30$  and  $\geq 30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) at inclusion, expressed as means ( $\pm$ SD), percentages or medians [interquartile range (IQR)]. Whenever relevant, we tested differences between genders or eGFR levels with chi-square or Wilcoxon tests as appropriate. The estimated mean number of prescribed medications refers to the number of different drugs prescribed, regardless of the number of drug classes.

Finally, we described the percentage of patients, overall and by gender, for each eGFR and albuminuria category and the four subgroups of risk as defined by the KDIGO 2012 guidelines and shown in a heat map: low (green), moderate (yellow), high (orange) and very high (red) [13]. The predicted risk of kidney failure was calculated for each patient with the four-variable KFR (age, sex, ACR and eGFR) with a regional calibration factor for non-North American populations. The median (IQR) predicted risks were estimated for each combination of eGFR and albuminuria category [10]. For patients with missing ACR, we transformed AER, PCR and PER values to obtain ACR in milligrams per millimole as follows: unchanged AER values were

expressed in milligrams per millimole, while PCR and PER values were multiplied by 0.8 and expressed in milligrams per millimole.

## RESULTS

### Representativeness of facilities and patients in the CKD-REIN study

### Baseline characteristics by gender and eGFR

### Primary kidney disease and risk profile

**Table 1. Description of the overall CKD-REIN study eligible patient population and comparison between included and non-included patients at census**

	Overall eligible patients	Included patients	Non-included patients	P value
<i>n</i>	13 602	3033	10 569	
Age (years)				<0.001
Mean $\pm$ SD	70.4 $\pm$ 13.5	66.2 $\pm$ 12.9	71.6 $\pm$ 13.4	
Median (IQR)	72 (63–80)	68 (60–76)	74 (65–81)	
Minimum, maximum	19, 104	19, 94	19, 104	
Age categories (years), %				<0.001
<50	8	12	7	
50–64	19	25	18	
65–74	28	35	26	
75–84	33	25	35	
$\geq$ 85	12	3	14	
Men, %	60	65	59	<0.001
Diabetes <sup>a</sup> , %	38	38	38	0.6
CKD stage, %				0.2
Stage 3	60	59	61	
Stage 4	40	41	39	
Facility's legal status, %				<0.001
Public	74	79	73	
Private non-profit clinic	6	6	6	
Private-for-profit clinic	20	15	21	
Region, %				<0.001
North	14	15	13	
South	18	20	18	
West	37	32	38	
East	19	18	20	
Ile de France	12	15	11	

<sup>a</sup>Reported in medical records.

Downloaded from <https://academic.oup.com/hnd/article-abstract>

#### Medication prescription by gender and eGFR

#### Pattern of health care and PROMs

Table 2. Patients' baseline characteristics by gender and eGFR

	n	Gender		Baseline eGFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	
		Men	Women	>30	≤30
n	3033	1984	1049	1670	1363
Age (years), median (IQR)	69 (60-76)	69 (62-77)	67 (58-76)	68 (59-75)	70 (61-78)
Men, %	65	-	-	67	63
Education (years), %					
<9	15	12	20	13	16
9 to <12	49	49	49	48	51
≥12	36	39	30	39	33
Employment status, %					
Retired	73	77	65	75	71
Working	17	16	19	15	19
Unemployed	10	7	16	10	10
Living alone, %	23	16	35	22	24
Smoking, %					
Current	12	13	11	12	12
Past	47	60	23	46	48
CKD vintage (years), median (IQR)	5 (2-10)	5 (3-10)	5 (2-10)	6 (3-11)	4 (2-9)
Family history of CKD, %	17	15	21	17	18
Family history of ESRD, %	8	6	10	7	8
Medical history, %					
Hypertension	91	91	90	89	92
Diabetes	43	45	39	42	44
Cardiovascular disease <sup>a</sup>	53	59	42	51	56
AKI	24	24	24	21	26
Low birthweight (<2500 g)	10	9	12	9	11
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), mean ± SD	29 ± 6	29 ± 5	29 ± 7	29 ± 6	29 ± 6
Obesity BMI ≥30, %	35	34	39	34	37
BP (mm Hg)					
Systolic BP, mean ± SD	142 ± 20	143 ± 20	142 ± 21	141 ± 20	144 ± 21
Diastolic BP, mean ± SD	78 ± 12	78 ± 12	77 ± 12	79 ± 12	77 ± 12
BP >140/90, %	57	58	55	55	59
BP >130/80, %	81	82	79	81	81
eGFR CKD-EPI (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ), mean ± SD	33 ± 12	33 ± 12	32 ± 12	42 ± 9	22 ± 5
Albuminuria stages, %					
Normal (A1)	24	22	29	33	14
High (A2)	28	28	28	29	27
Very high or nephrotic (A3)	36	40	30	27	48
Missing	11	10	13	11	11
Haemoglobin (g/dL), mean ± SD	13.0 ± 1.7	13.3 ± 1.7	12.4 ± 1.4	13.4 ± 1.6	12.5 ± 1.6

<sup>a</sup>Coronary heart disease, stroke, peripheral vascular disease, heart failure, dysrhythmia or valvular disease.

	All	Albuminuria stages, description and range (mg/mmol)					Total
		A1	A2	A3		Missing	
		Normal	High	Very high	Nephrotic		
		<3	3-29	30-199	≥200		
GFR stages, range in ml/min/1.73m <sup>2</sup>	G2	60-90	12	19	6	12	49
	G3A	45-59	15	15	10	15	55
	G3B	30-44	10	10	20	17	57
	G4	15-29	1	1	11	12	25
	G5	<15	0	0	0	0	0
Total		742	847	886	218	340	3033
		24.5%	27.9%	29.2%	7.2%	11.2%	100%

FIGURE 1: Percentage of patients by eGFR and albuminuria category and by subgroup of risk as defined by the KDIGO 2012 guidelines [13] (n = 3033). Green, low risk; yellow, moderate risk; orange, high risk; red, very high risk.

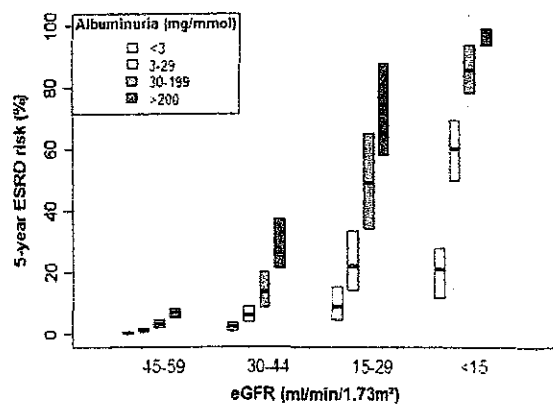


FIGURE 2: Median 5-year risk (IQR) of kidney failure estimated from the KFRE according to eGFR and albuminuria categories ( $n = 2641$ ). Box-plots depict median, 25% and 75% quartiles of risk for subgroup of patients within each category.

Table 3. Medications according to drug classes, by gender and eGFR

	All	Gender		Baseline eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	
		Men	Women	A	B
Antihypertensive drugs	93	95	91	91	96
Beta-blockers	42	43	39	38	46
Calcium channel blockers	48	50	44	44	53
Diuretics	53	55	50	47	61
RAS inhibitors	76	79	71	77	75
Other antihypertensive agents	12	13	10	10	14
Lipid-lowering agents	63	66	57	62	64
Anticoagulants	15	16	12	14	16
Antiplatelet therapy	41	46	31	40	43
Antidiabetic drugs	36	37	33	36	36
Insulin	21	21	22	19	24
Injectable incretin mimetics	1	1	2	2	1
Oral hypoglycaemic agents	24	25	20	27	20
CKD MBD drugs					
Phosphate binders	4	4	4	1	7
Calcium	11	10	12	7	15
Vitamin D	48	47	49	42	55
Calcimimetic	0	0	0	0	1
Anti-anaemia drugs					
Iron	10	8	15	7	13
Erythropoietin-stimulating agents	8	5	12	3	13
Potassium-binding resins	13	13	12	8	18
Gout medication	34	39	24	29	40
Cardiac therapy (antiarrhythmic agents)	14	15	13	13	15
Thyroid hormones (levothyroxine)	12	6	23	12	12
Immunosuppressive agents	6	5	6	6	5
Corticosteroids for systemic use	7	6	9	8	7
Drugs for acid-related disorders	34	33	37	33	37
Proton pump inhibitors	33	32	35	31	35
Analgesics	19	16	25	19	20
Antiepileptics	6	5	8	6	7
Psycholeptics	17	13	24	16	17
Psychoanaleptics	8	6	12	8	8
Antidepressants	8	5	12	7	8
Urological agents	11	17	2	11	12
Drugs for obstructive airway diseases	8	8	7	7	8

In 3024 patients, percentage without missing drug data.

Table 4. Patient-reported outcomes measures at baseline

	All	Gender (%)		Baseline eGFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	
		Men	Women	>30	<30
Patient interview, <i>n</i>	3033	1984	1049	1670	1363
Patient's knowledge <sup>a</sup> about	82	82	81	80	84
His/her reduced kidney function <sup>a</sup>					
His/her creatinine level	39	41	37	39	41
His/her CKD stage	34	34	34	33	35
Self-administered questionnaire, <i>n</i>	2693	1768	925	1487	1206
Patient with supplementary health insurance	96	96	97	97	96
Patient with 100% health insurance coverage	92	93	91	89	96
General health status					
Excellent	0.4	0.5	0.2	0.3	0.5
Very good	3.5	4.0	2.7	4.3	2.6
Good	58	62	51	63	53
Fair	32	29	37	28	36
Poor	6	5	9	5	8
QoL score (0–100), mean ± SD					
Physical component score (PCS)	41.6 ± 10.0	42.5 ± 9.8	39.8 ± 10.2	42.6 ± 9.9	40.3 ± 10.0
Mental component score (MCS)	47.7 ± 7.2	48.6 ± 7.1	46.0 ± 7.1	47.9 ± 7.2	47.4 ± 7.2
Symptoms	75.3 ± 16.4	78.1 ± 14.9	70.0 ± 17.9	76.5 ± 16.0	73.8 ± 16.8
Effect of renal disease	81.4 ± 17.9	81.9 ± 17.4	80.3 ± 18.8	83.9 ± 17.0	78.3 ± 18.5
Burden	74.3 ± 24.1	75.7 ± 23.5	71.7 ± 24.9	77.6 ± 22.5	70.3 ± 25.3

Values are represented as means ± SD or %.

<sup>a</sup>Patients reporting that a doctor told them they had reduced kidney function.

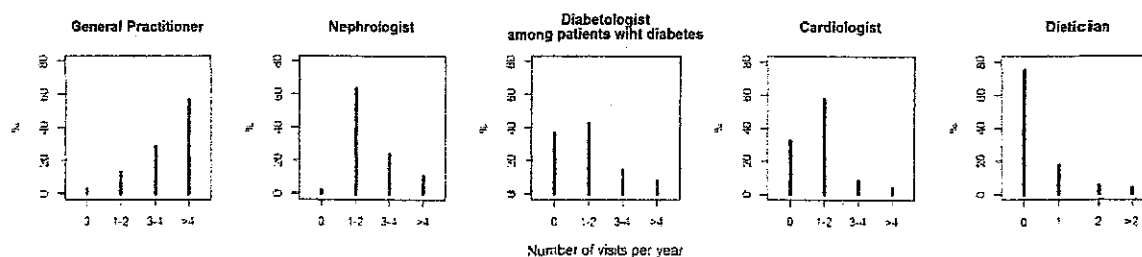


FIGURE 3: Number of visits to physicians (general practitioners and specialists) and dieticians over the past year, reported by cohort members (*n* = 2693).



**NOM et Prénoms :** .....

(en caractère d'imprimerie)

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

N° de PLACE :

Réservé au  
Secrétariat

**EPREUVE DE UELC COMPL M1-4/M1-6**

**DFGSP3 et DFASP1**

**Année 2018/ 2019**

*Semestre printemps*

Session initiale

---

**FASCICULE n° 1 ( de 1 à 2)**

---

DUREE DE L'EPREUVE : 2 heures

Ce fascicule n°1 comprend :

- 1 question
- Des pages vierges pour composer

L'article est sur fascicule séparé (fascicule n°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 8 pages numérotées de 1 à 9*

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

**UELC COMPL M1 (3 et 4 A)**

**Noms du responsable enseignant de l'UELC : Audrey Janoly-Duménil**

## Introduction

Autocrine and paracrine activation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) within the kidney plays a role in the overall pathophysiology of the renal disease due to the development of salt-sensitive hypertension and diabetes mellitus. The (pro)renin receptor binds to both renin and prorenin, with receptor-bound (pro)renin exhibiting full enzymatic activity. In addition, binding of (pro)renin to the receptor triggers intracellular signaling and phosphorylation of the mitogen-activated protein kinases which induces tissue injuries independent of angiotensin II (Ang II) [1]. Recent studies have shown that intrarenal angiotensinogen is enhanced in Dahl salt-sensitive rats [2] and that treatment with an AT1R blocker

improves renal injury caused by hypertension and diabetes mellitus [3,4]. Aldosterone also plays an important role in the pathogenesis of renal and cardiovascular disease, effects that appear to be independent of Ang II. In clinical studies, mineralocorticoid receptor blockade therapy was shown to improve renal function in patients with hypertension or diabetes mellitus [5], whereas data from experimental animal models also support a role for aldosterone in mediating renal injury [6]. Aldosterone can activate the tissue RAAS, with Klar *et al.* [7] reporting that aldosterone enhanced renin gene expression in juxtaglomerular cells and Harada *et al.* [8] showing aldosterone induced angiotensin-converting enzyme (ACE) gene expression in cultured neonatal rat cardiocytes. Sun *et al.* [9] also reported

that aldosterone and NaCl-treated rat hearts had high-density binding of ACE and histochemical evidence of fibrillar collagen accumulation at sites of microscopic scarring and perivascular fibrosis in intramyocardial coronary arteries.

Excess sodium intake is involved intimately in the pathogenesis of hypertension. Several studies have shown that a high-salt diet reduces the activity of the circulating RAAS, but augments local RAAS, leading to hypertension and renal and cardiovascular injuries. Indeed, it has been shown that treatment with eplerenone decreases blood pressure (BP) and prevents tissue injuries in Dahl salt-sensitive hypertensive rats [10]. There is now increasing evidence linking aldosterone and mineralocorticoid receptor activation to renal injury in salt-sensitive hypertensive rats and in patients with chronic renal failure. We hypothesized that the protective effects of a mineralocorticoid receptor antagonist on the kidney in the treatment of salt-sensitive hypertension may be mediated by reduced activation of the renal RAAS.

## Methods

### Animal experiments

All the experiments were performed according to the guidelines for the use of experimental animals of the Animal Research Committee of Kanazawa University. Male Dahl salt-sensitive rats and Dahl salt-resistant rats (Seac Yoshitomi, Japan), 4–5-week old, were initially fed a standard chow purchased from Nippon Charles River. Both Dahl salt-sensitive and Dahl salt-resistant rats were then fed either a low-sodium chow (0.45%) or high-sodium chow (7%) for 8 weeks ( $n=20$  in each group) with or without the addition of eplerenone (100 mg/kg per day; Pfizer). Eplerenone was synthesized at Pfizer and incorporated into the Teklad 22/5 rodent diet at a concentration of 1.0 mg/g of chow as reported previously [10]. All rats were housed in metabolic cages for measurement of daily urinary excretion.

BP was determined by the tail-cuff method using photoelectric volume oscillometry (BP-98A; Softron, Tokyo, Japan). In several rats, intra-arterial BP was measured as described previously [11]. The BP data measured by the tail-cuff method paralleled with the data obtained from the direct intra-arterial measurements. Blood was collected from the tail vein as described previously [12]. Plasma aldosterone concentrations (PAC) were determined by radioimmunoassay (RIA) following extraction using a Sep-Pak C18 cartridge (Nihon Waters K.K, Tokyo Japan) as reported previously [12]. Plasma renin activity (PRA) was measured using a commercial RIA kit. Kidney Ang II contents were measured as reported previously [3,13].

### Histological analysis

Renal sections embedded in paraffin (3- $\mu$ m thick) were stained with hematoxylin and eosin and examined by

light microscopy. The semiquantitative glomerulosclerosis index was calculated by examining 100 glomeruli per section [14]. Vascular injury score was classified semiquantitatively as 0, 1+, 2+ or 3+ according to the criteria of Ishimitsu *et al.* [15]. All of the morphometric measurements were performed by two examiners who had no knowledge of the treatment protocol ( $n=4$  per group).

### Western blot analysis of renal (pro)renin receptor

Membrane proteins from the kidneys were isolated and subjected to western blot analysis as reported previously [10]. For detection of the (pro)renin receptor, nitrocellulose membranes were incubated with mouse (pro)renin receptor monoclonal antibody (Everest Biotech Ltd, Oxfordshire, UK) and the signals on the western blots quantified by densitometry and then standardized against for  $\beta$ -actin levels.

### Quantification of mRNA of plasminogen activator inhibitor-1, transforming growth factor- $\beta$ 1, (pro)renin receptor, angiotensinogen, angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor in the kidney

Before the animals were sacrificed, they were anesthetized with pentobarbital (100 mg/kg, intraperitoneally), intubated and mechanically ventilated. The abdomen was opened and the kidneys removed and weighed. Total RNA was extracted from the kidney using TRIzol (Invitrogen) according to the manufacturer's protocol. A real-time quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction was carried out using the TaqMan One-Step RT-PCR Master Mix Reagent Kit and ABI Prism 7000 HT Detection System (Applied Biosystems, Tokyo, Japan) according to the manufacturer's protocol. The sequences of sense and antisense primers and probes for the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1), (pro)renin receptor, angiotensinogen, ACE and AT1R were designed as reported previously [10,14,16]. To obtain a calibration curve, serial dilutions of stock standard RNA were used. The relative amount of each messenger RNA (mRNA) was normalized to the housekeeping gene, 18 ribosome mRNA.

Data are expressed as the mean  $\pm$  SEM. Data were compared by a two-way analysis of variance (ANOVA) or Friedman's test and when each ANOVA indicated significance, Fisher's protected least significance or Scheffe's F test was performed. Statistical significance was inferred for  $P < 0.05$ .

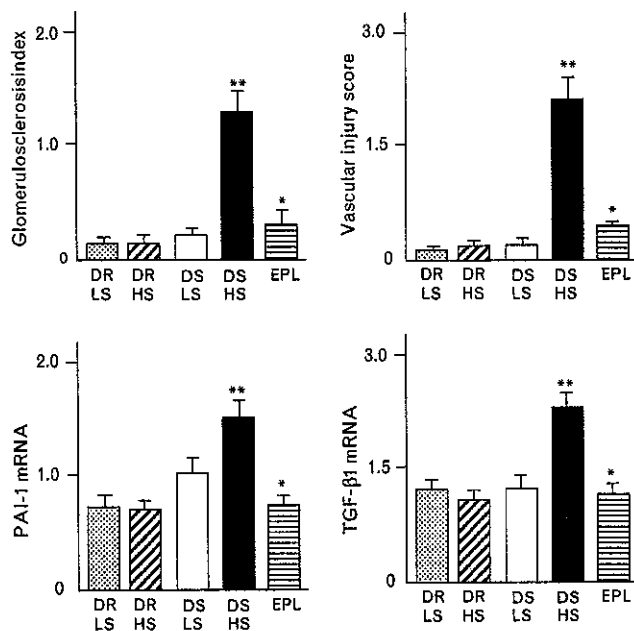
## Results

**Table 1** Systolic blood pressure, the ratio of kidney weight to body weight, plasma renin activity, plasma aldosterone concentration, and urinary protein excretion in each experimental group

Parameter	SBP (mmHg)	KW/BW $\times 10^{-3}$	PRA (ng/ml h)	PAC (pg/ml)	Urinary protein excretion rate (mg/day)
<b>DR rats</b>					
LS ( <i>n</i> = 6)	108 $\pm$ 4	2.9 $\pm$ 0.09	5.6 $\pm$ 0.6	284 $\pm$ 57	11 $\pm$ 1.2
HS ( <i>n</i> = 6)	114 $\pm$ 2	3.0 $\pm$ 0.10	1.1 $\pm$ 0.17**	101 $\pm$ 21**	12 $\pm$ 2.0
<b>DS rats</b>					
LS ( <i>n</i> = 6)	124 $\pm$ 3	3.2 $\pm$ 0.08	4.3 $\pm$ 0.9	275 $\pm$ 17	14 $\pm$ 2.3
HS ( <i>n</i> = 6)	225 $\pm$ 6**	5.6 $\pm$ 0.15**	0.9 $\pm$ 0.22**	98 $\pm$ 11**	138 $\pm$ 12**
EPL ( <i>n</i> = 6)	157 $\pm$ 5*	4.5 $\pm$ 0.16*	1.8 $\pm$ 0.44*	115 $\pm$ 38	59 $\pm$ 9.8*

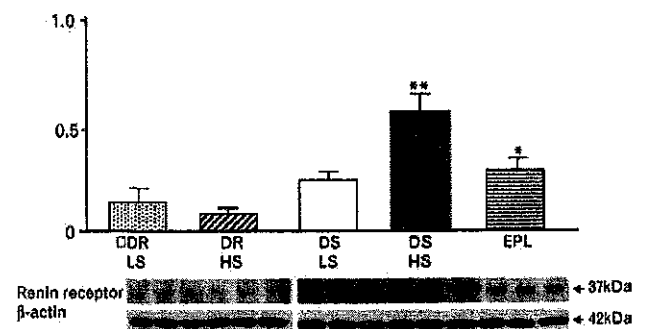
DR, Dahl salt-resistant; DS, Dahl salt-sensitive; LS, low-sodium diet; HS, high-sodium diet; EPL, Dahl salt-sensitive rats treated with eplerenone in the presence of high-sodium diet; SBP, systolic blood pressure; KW/BW, the ratio of kidney weight to body weight; PRA, plasma renin activity; PAC, plasma aldosterone concentration. \**P* < 0.05 vs. HS; \*\**P* < 0.01 vs. LS.

**Fig. 1**



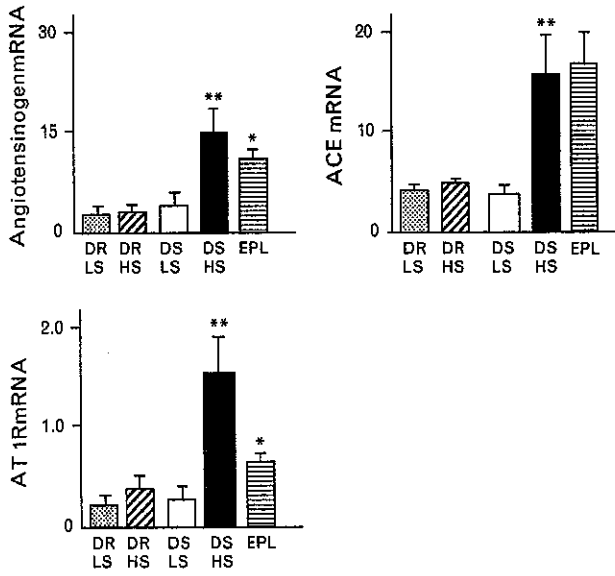
The glomerulosclerosis index, vascular injury score and the mRNA expression levels of PAI-1 and TGF-β1 in the kidney in each experimental group. DR, Dahl salt-resistant rat (*n* = 6); DS, Dahl salt-sensitive hypertensive rat (*n* = 6); LS, rats fed a low-sodium diet; HS, rats fed a high-sodium diet; EPL, Dahl salt-sensitive rats treated with eplerenone and fed a high-sodium diet (*n* = 6). \**P* < 0.05 vs. Dahl salt-sensitive fed a high-sodium diet; \*\**P* < 0.01 vs. Dahl salt-sensitive rats fed a low-sodium diet or Dahl salt-resistant rats.

**Fig. 2**



Levels of the (pro)renin receptor protein expression in the kidney in each experimental group. DR, Dahl salt-resistant rat (*n* = 6); DS, Dahl salt-sensitive hypertensive rat (*n* = 6); LS, rats fed a low-sodium diet; HS, rats fed a high-sodium diet; EPL, DS rats treated with eplerenone and fed a high-sodium diet (*n* = 6). \**P* < 0.05 vs. DS fed a high-sodium diet (HS); \*\**P* < 0.01 vs. DS rats fed a low-sodium diet or DR rats.

Fig. 3



Concentrations of mRNA of angiotensinogen, angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor in the kidney in each experimental group. DR, Dahl salt-resistant rat ( $n=6$ ); DS, Dahl salt-sensitive hypertensive rat ( $n=6$ ); LS, rats fed a low-sodium diet; HS, rats fed a high-sodium diet; EPL, DS rats treated with eplerenone and fed a high-sodium diet ( $n=6$ ). \* $P < 0.05$  vs DS fed a high-sodium diet (HS); \*\* $P < 0.01$  vs. DS rats fed a low-sodium diet or DR rats.

## References

- 1 Nguyen G, Contrepas A. The (pro)renin receptors. *J Mol Med* 2008; **88**:643–646.
- 2 Kobori H, Nishiyama A, Abe Y, Navar LG. Enhancement of intrarenal angiotensinogen in Dahl salt-sensitive rats on high salt diet. *Hypertension* 2003; **41**:592–597.
- 3 Nishiyama A, Yoshizumi M, Rahman M, Kobori H, Seth DM, Miyatake A, et al. Effects of AT1 receptor blockade on renal injury and mitogen-activated protein activity in Dahl salt-sensitive rats. *Kidney Int* 2004; **65**:972–981.
- 4 Song JH, Cha SH, Hong SB, Kim DH. Dual blockade of the renin-angiotensin system with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers in chronic kidney disease. *J Hypertens* 2006; **24** (suppl 1):S101–S106.
- 5 Takeda Y. Pleiotropic actions of aldosterone and the effects of eplerenone, a selective mineralocorticoid receptor antagonist. *Hypertens Res* 2004; **27**:781–789.
- 6 Rocha R, Chander PN, Khanna K, Zuckerman A, Stier CT Jr. Mineralocorticoid blockade reduces vascular injury in stroke-prone hypertensive rats. *Hypertension* 1998; **31**:451–458.
- 7 Klar J, Vitzthum H, Kurtz A. Aldosterone enhances renin gene expression in juxtaglomerular cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; **286**:F349–F355.
- 8 Harada E, Yoshimura M, Yasue H, Nakagawa O, Nakagawa M, Harada M, et al. Aldosterone induces angiotensin-converting-enzyme gene expression in cultured neonatal rat cardiocytes. *Circulation* 2001; **104**:137–139.
- 9 Sun Y, Zhang J, Lu L, Bedigian MP, Robinson AD, Weber KT. Tissue angiotensin II in the regulation of inflammatory and fibrogenic components of repair in the rat heart. *J Lab Clin Med* 2004; **143**:41–51.
- 10 Takeda Y, Zhu A, Yoneda T, Usukura M, Takata H, Yamagishi M. Effects of aldosterone and angiotensin II receptor blockade on cardiac angiotensinogen and angiotensin-converting enzyme 2 expression in Dahl salt-sensitive hypertensive rats. *Am J Hypertens* 2007; **20**:1119–1124.
- 11 Takeda Y, Yoneda T, Demura M, Miyamori I, Mabuchi H. Cardiac aldosterone production in genetically hypertensive rats. *Hypertension* 2000; **36**:495–500.
- 12 Takeda Y, Miyamori I, Wu P, Yoneda T, Furukawa K, Takeda R. Effects of an endothelin receptor antagonist in rats with cyclosporine-induced hypertension. *Hypertension* 1995; **26** (part 1):932–936.
- 13 Miyamori I, Matsubara T, Takeda Y, Koshida H, Soma R, Takeda R. Angiotensin II generation in mesenteric arteries in rats: effects of nephrectomy, deoxycorticosterone and dexamethasone. *Endocrinol Jpn* 1990; **37**:9–17.
- 14 Nagase M, Shibata S, Yoshida S, Nagase T, Gotoda T, Fujita T. Podocyte injury underlies the glomerulopathy of Dahl salt-hypertensive rats and is reversed by aldosterone blocker. *Hypertension* 2006; **47**:1084–1093.
- 15 Ishimitsu T, Uehara Y, Numabe A, Tsukada H, Ogawa Y, Yagi S. Antihypertensive effect of interleukin-2 in salt-sensitive Dahl rats. *Hypertension* 1994; **23**:68–73.
- 16 Ichihara A, Kaneshiro Y, Takemitsu T, Sakoda M, Suzuki F, Nakagawa T, et al. Nonproteolytic activation of prorenin contributes to development of cardiac fibrosis in genetic hypertension. *Hypertension* 2006; **47**:894–900.
- 17 Kobori H, Nangaku M, Navar LG, Nishiyama A. The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease. *Pharmacol Rev* 2007; **59**:251–287.
- 18 Nguyen G, Delarue F, Burckle C, Bouzahir L, Giller T, Srar JD. Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. *J Clin Invest* 2002; **109**:1417–1427.
- 19 Huang Y, Wongamorntham S, Kasting J, McQuillan D, Owens RT, Yu L, et al. Renin increases mesangial cell transforming growth factor-beta 1 and matrix proteins through receptor-mediated, angiotensin II-independent mechanisms. *Kidney Int* 2006; **69**:105–113.
- 20 Ichihara A, Hayashi M, Kaneshiro Y, Suzuki F, Nakagawa T, Tada Y, et al. Inhibition of diabetic nephropathy by a decoy peptide corresponding to the 'handle' region for nonproteolytic activation of prorenin. *J Clin Invest* 2004; **114**:1128–1135.
- 21 Sun Z, Cade R, Zhang Z, Alouidor J, Van H. Angiotensinogen gene knockout delays and attenuates cold-induced hypertension. *Hypertension* 2003; **41**:322–327.

- 22 Sachetelli S, Liu Q, Zhang SL, Liu F, Hsieh TJ, Brezniceanu ML, *et al*. RAS blockade decreases blood pressure and proteinuria in transgenic mice overexpressing rat angiotensinogen gene in the kidney. *Kidney Int* 2006; **69**:1016–1023.
- 23 Yoo T-H, Li J-J, Kim JJ, Jung DS, Kwak SJ, Ryu DR. Activation of the renin-angiotensin system within podocytes in diabetes. *Kidney Int* 2007; **71**:1019–1027.
- 24 Epstein M. Aldosterone as a mediator of progressive renal disease: pathogenetic and clinical implications. *Am J kidney Dis* 2001; **37**:677–688.
- 25 Endemann DH, Touyz RM, Iglarz M, Savoia CE, Schiffrin L. Eplerenone prevents salt-induced vascular remodeling and cardiac fibrosis in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2004; **43**:1252–1257.
- 26 Seccia TM, Maniero C, Belloni AS, Guidolin D, Pothén P, Pessina AC, Rossi GP. Role of angiotensin II, endothelin-1 and L-type calcium channel in the development of glomerular, tubulointerstitial and perivascular fibrosis. *J Hypertens* 2008; **26**:2022–2029.
- 27 Sato A, Saruta T. Aldosterone breakthrough during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. *Am J Hypertens* 2003; **16**:781–788.
- 28 Yoneda T, Takeda Y, Usukura M, Oda N, Takata H, Yamamoto Y, *et al*. Aldosterone breakthrough during angiotensin II receptor blockade in hypertensive patients with diabetes mellitus. *Am J Hypertens* 2007; **20**:1329–1333.

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

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

N° de PLACE :

Réservé au  
Secrétariat

**EPREUVE DE UELC COMPL M1-4/M1-6**

**DFGSP3 et DFASP1**  
**Année 2018/ 2019**

*Semestre printemps*  
Session initiale

**FASCICULE n° 1 ( de 1 à 2)**

DUREE DE L'EPREUVE : 2 heures

Ce fascicule n°1 comprend :

- 1 question
- Des pages vierges pour composer

L'article est sur fascicule séparé (fascicule n°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 8 pages numérotées de 1 à 9*

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

**UELC COMPL M1 (3 et 4 A)**  
**Noms du responsable enseignant de l'UELC : Audrey Janoly-Duménil**



## 1 | INTRODUCTION

Breast cancer is reported to be the most prevailing cancer among females and ranks the first in woman cancer across the world.<sup>1</sup> Breast cancer possesses a complicated biological mechanism, organized hierarchically with a relatively small number of cancer stem cells resistant to chemotherapy and radiotherapy which are capable to regrow tumor cells after sublethal treatment, to self-renew, and to generate differentiated progeny discovered in the initial tumor formation.<sup>2,3</sup> Women of all ages are invulnerable to this cancer and over 90% of the patients with this problem can be cured if they are diagnosed at early stages when effective multimodality treatment is subsequently implemented.<sup>4</sup> Management of

---

breast cancer is largely dependent on the availability of pathologically and clinically prognostic factors to assist the decision-making of patients<sup>5</sup>. Interestingly, radiotherapy plays an important role in the treatment of most patients who undergo breast-conserving surgery, which shows significant clinical benefits, such as reducing local recurrence risk and decreasing the mortality risk<sup>6</sup>. However, there remains unsatisfactory treatment efficacy which is largely due to radioresistance<sup>7,8</sup>. Therefore, understanding the mechanisms of radioresistance of breast cancer cells may contribute to improve clinical efficacy.

Notch pathway is reported to be an evolutionarily conserved signaling system which is able to regulate cell differentiation, proliferation, cell-fate determination as well as the self-renewal of progenitor cells and stem cells in both adult and embryonic organs<sup>9</sup>. Notch signaling pathway participates in the process of neo-plastic transformation in different cell types, such as cervical cancer and lung cancer.<sup>10,11</sup> It was reported that elevated expression of Notch signaling pathway was able to contribute to the apoptosis of cervical cancer cells, while decreased expression of Notch I could inhibit the development and prognosis of cervical cancer.<sup>11</sup> There was also evidence revealing that the alteration of Notch I protein expression caused by hypomethylation oncogene Notch1, which may be implicated in occurrence and progression of breast cancer.<sup>12</sup> Importantly, gamma secretase inhibitors (GSIs) are found to have various off-target effects in breast cancer, especially Notch signaling<sup>13</sup>. Previously, the combination of GSI with chemotherapy was applied to affect breast cancer stem cells in clinical trials.<sup>14</sup> This finding encourages further study of GSI in combination with radiation in breast cancer. Therefore, our study aims to explore the inhibitory effect of the Notch signaling pathway by GSI on the radiosensitivity of breast cancer cells. Besides, the interplay between irradiation and Notch signaling was further identified using cell transfection with a dominant negative mutant of RBPJ, the key transcription factor of Notch signaling pathway as control.

## 2 | MATERIALS AND METHODS

### 2.1 | Cell culture

Human breast cancer cell lines MCF-7 and T47D were purchased from American Type Culture Collection (Manassas, VA). MCF-7 and T47D cells were conventionally cultured in Dulbecco's Modified Eagle's medium (DMEM) (Gibco Company, Grand Island, NY) containing 10% fetal bovine serum (FBS, Hyclone Company, Logan, UT), with 100 U/mL penicillin and 100 mg/L streptomycin in an atmosphere of 5% CO<sub>2</sub> at 37°C. Then cell medium was changed every 2-3 days. The cells were passaged every 4-5 days according to the cell growth. When the cells reached a

steady state of logarithmic growth, they were preserved for further usage.

### 2.2 | Ionizing radiation

The MCF-7 and T47D cells in logarithmic growth phase were obtained. Using 6 MV-X line accelerators (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA), with skin spacing distance (SSD) of 100 cm, 0, 2, 4, and 8 Gy radiation were given immediately. After that, 2-h incubation continued. For the impact of inhibiting the Notch signaling on the radiation therapy, the dose of 4 Gy was applied for ionizing radiation.

### 2.3 | Cell grouping and treatment

Gamma secretase inhibitor (GSI, an inhibitor for the Notch signaling pathway) (Merck, Darmstadt, Germany) was dissolved in dimethylsulfoxide (DMSO), stored at -20°C and underwent sterile dilution by the cell growth medium. The final concentration of DMSO was under 0.1% during the process of experiments. The sterile 5, 10, and 15 μM GSI were prepared for the treatment in the breast cancer cell lines MCF-7 and T47D. And cells were assigned into eight groups: the control group (cells without any treatment), the 4 Gy group (cells treated with 4 Gy radiation), the 5 μM GSI + 4 Gy group (cells treated with 5 μM GSI for 24 h and 4 Gy radiation), the 10 μM GSI + 4 Gy group (cells treated with 10 μM GSI for 24 h and 4 Gy radiation), the 15 μM GSI group (cells treated with 15 μM GSI for 24 h), the 15 μM GSI + 4 Gy group (cells treated with 15 μM GSI for 24 h and 4 Gy radiation), and the dnRBPJ group (cells transfected with dnRBPJ that 1.6 μg of the dominant negative mutant of RBPJ and 4 μL of lipofectamine 2000 were separately diluted in a DMEM and then mixed for 20-min incubation) and the dnRBPJ + 4 Gy group (cells transfected with dnRBPJ and then treated with 4 Gy radiation).

### 2.4 | Immunofluorescence assay

The MCF-7 and T47D cells in the logarithmic phase were placed on a 24-well plate. The experimental group was processed by ionizing radiation (4 Gy), as well as the control group without radiation treatment under the same conditions. The cells were maintained for 24 h in culture medium with 4% paraformaldehyde, washed with phosphate buffered saline (PBS) three times, added with 200 mM glycine/PBS/0.1% Triton X-100 into each well and finally sealed with 5% BSA in PBS at 37°C for 1 h. Antibody (Notch1, 1:100) were added for incubation overnight at 4°C, followed by three PBS washes. Secondary antibody (Cy3 or FITC-labeled IgG, 1:500) were also added into cells for incubation at 37°C in the dark for 1 h, followed by three PBS washes. The glycerol was mounted onto the slide which then was observed using Image-Pro PLUS 6.0

software (Media Cybernetics, Bethesda, MD) to capture images under a immunofluorescence microscopy. The positive cells were counted in the randomly selected 10 high power fields, and the percentage was independently calculated, and then the mean value was obtained. This experiment was repeated three times.

## 2.5 | Reverse transcription quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR)

RT-qPCR was used for the determination of NICD, Notch1, Snail1, and E-cadherin mRNAs in MCF-7 and T47D cells after GSI treatment (0, 5, 10, and 15 $\mu$ M). After 48 h of treatment, total RNA was extracted with the use of Trizol kit (Invitrogen, Carlsbad, CA), followed by measurement of the concentration and purity of RNA. And then the RNA was reversely transcribed into cDNA using the Primer Script RT reagent Kit (TaKaRa Biotechnology Co., Ltd., Dalian, Liaoning Province, China). Quantitative PCR was conducted using ABI 7500 Sequence Detection System (Life Technologies, Grand Island, NY). The reaction system (20  $\mu$ L) included SYBR Green Real time PCR Master Mix (10  $\mu$ L), cDNA (2  $\mu$ L), 5 pmol primer (2  $\mu$ L), and ddH<sub>2</sub>O (6  $\mu$ L). The reaction conditions: 95°C 1 min; (95°C 15 s, 60°C 15 s, 72°C 45 s) 40 cycles; 95°C 15 s, 60°C 1 min. The primer sequences were used as follows: NICD: Forward: 5'-GTCAA CGCCGTAGATGACCT-3' Reverse: 5'-TTGTTAGCCCC GTTCTTCAG-3' E-cadherin: Forward: 5'-TTAGGTTAGA GGGTTATCGCGT-3' Reverse: 5'-TAACTAAA ATTCA CCTACCGACC-3' Snail1: Forward: 5'-CTTCTCCTCTA CTTCAGTCTTCC-3' Reverse: 5'-TGAGGTATTCCTT GTTGCACTATT-3' Notch1: Forward: 5'-GGGTCCACC AGTTTGAATGG-3' Reverse: 5'-GTTTGCTGGCTGCAG GTTCT-3' GAPDH: Forward: 5'-TCAACGGATTGGTC GTATTG-3' Reverse: 5'-TGGGTGGAATCATATTGGA AC-3' GAPDH was used as an internal reference, and the primer was synthesized by Invitrogen Corporation. We calculated the relative expression with the use of the  $2^{-\Delta\Delta C_t}$  method. The changes in target gene relative expression between two groups =  $2^{-\Delta\Delta C_t}$ ,  $C_t = (C_t \text{ target gene} - C_t \text{ internal reference})$  in the experimental group -  $(C_t \text{ target gene} - C_t \text{ internal reference})$  in the control group. This experiment was repeated three times.

## 2.6 | Western blot analysis

Western blotting was performed for detection on the protein expressions of Notch1, Snail1, E-cadherin, NICD, HES1, and HEY1 in MCF-7 and T47D cells. The cells were suspended and adjusted to a final concentration of 1 $\times$ 10<sup>6</sup> cells/L, and subsequently cells were cultured in the culture plates until appearance of the adherent cells which were then given the appropriate irradiation treatment. After 48 h

of treatment, the cell deposition was added with the 1 mL RIPA cell lysis buffer, and then the protein samples were collected by centrifugation and quantified by Coomassie brilliant blue. A total of 20 $\mu$ L protein underwent electrophoresis (100 mA), and transferred onto polyvinylidene fluoride (PVDF) membrane (Millipore, Billerica, MA) at a voltage of 15 V for 40 min. Then the membrane was blocked with 5% skim milk for 1 h. The membrane was placed in a plastic box, and incubated with primary antibodies NICD (Cell Signaling, Beverly, Massachusetts, USA), HES1 (Cell Signaling), HEY1 (Cell Signaling), E-cadherin (Cell Signaling), Snail (Cell Signaling), Notch1 (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA),  $\beta$ -actin (Sigma-Aldrich, Saint Louis, MO) which were diluted with skim milk (1:500) in a shaker overnight at 4°C. The primary Antibody solution was collected, and washed four times with tert-butylidimethylsilyl-Tween (TBST) for 5 min each time. Next, the washed membrane was incubated with secondary antibody solution (1:1000) in a shaker at 37°C for 1 h. Finally, the ECL luminescent kit was used for development. The  $\beta$ -actin was regarded as internal reference, and the ratio of the density of target protein to that of  $\beta$ -actin was regarded as the relative content of target protein. This experiment was repeated three times.

## 2.7 | Colony formation assay

The MCF-7 and T47D cells in the logarithmic growth phase were cultured for 24 h, irradiated with 4 Gy and cultured for 10-14 days until colony formation. When fixed with 75% methanol, the cell clones were stained with Giemsa and washed. Their numbers (>50 cells/clone) were calculated under a microscope, with the formula as follows: cloning efficiency (%) = number of clones/initial cell number  $\times$  100%; cell survival fraction = colony forming efficiency in each group/colony forming efficiency in the control group  $\times$  100%. This experiment was repeated three times.

## 2.8 | MTT assay

MCF-7 and T47D cells in each group were seeded into 96-well plates, and diluted into a single cell suspension at a concentration of 5 $\times$ 10<sup>3</sup>/well, with six parallel wells. The cells were cultured for 24 h to be adherent, the culture medium was discarded, and each well was added with 10  $\mu$ L MTT [3-(4, 5-dimethylthiazol-2-yl) -2, 5-diphenyltetrazolium bromide] and incubated at 37°C for 4 h. Then, the supernatant was removed, followed by the addition of DMSO. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was employed for measurement of optical density (OD) at the wavelength of 570 nm. Subsequently, cell viability was calculated, and each experiment was repeated three times.

## 2.9 | Flow cytometry

The MCF-7 and T47D cells were seeded in 6-well plates at a density of  $3 \times 10^5$ /well and cultured for 24 h, irradiated by 4 Gy and cultured for 24 h. Then the cells were collected, suspended and diluted to  $1 \times 10^6$  mL, and washed with cold PBS twice. Cells were re-suspended with binding buffer (500  $\mu$ L), followed by incubation with 5  $\mu$ L Annexin V-FITC (Becton Dickinson and Company [BD], San Jose, CA) and 10  $\mu$ L PI (Becton Dickinson and Company [BD]) in dark for 15 min. The cell apoptosis was assessed using a flow cytometer (FACSCalibu, Becton Dickinson and Company [BD]), and the apoptosis peak was quantified using CELLQuest software (BD Biosciences, Rockville, MD). The test was repeated three times.

## 2.10 | Transwell assay

The bottom of Transwell chambers (Corning Inc., Corning, NY) was surrounded and diluted with 40  $\mu$ L of 50 mg/L Matrigel (Becton Dickinson and Company [BD]). The MCF-7 and T47D cells in the logarithmic phase were treated with X-ray ionizing radiation of different doses (0, 2, 4, and 8 Gy). Cell suspension was prepared with serum-free medium to a density of  $1 \times 10^5$ /mL. The cell suspension (100  $\mu$ L) was placed into the apical chamber of Transwell chamber, while 800  $\mu$ L of culture medium containing 20% FBS was added into the basolateral chamber, followed by incubation for 48 h. The medium was discarded, and the cells in Transwell were wiped off using cotton swabs. Transwell was washed three times with PBS, fixed with methanol for 10 min, followed by

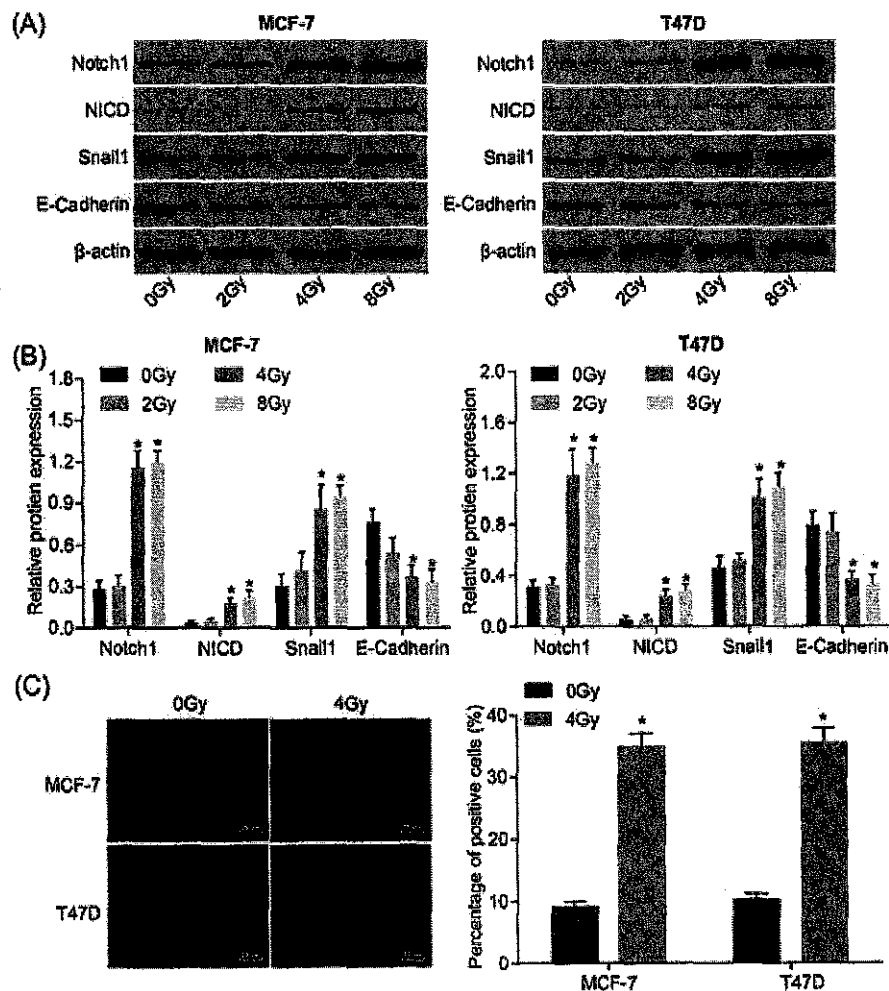


FIGURE 1 Western blot analysis and immunofluorescence assay detected expressions of Notch signaling pathway-related proteins in MCF-7 and T47D cells under ionizing radiation of different doses (Panel A, the protein bands of Notch 1, NICD, Snail1, and E-cadherin in MCF-7 and T47D cells after radiation therapy with different doses detected by Western blot analysis; Panel B, relative gray value of Notch 1, NICD, Snail1, and E-cadherin proteins in MCF-7 and T47D cells after radiation therapy with different doses; Panel C, the positive expression of Notch1 in MCF-7 and T47D cells after 0 and 4 Gy radiations observed by immunofluorescence assay). NICD, Notch intracellular domain; \*, compared with the control group  $p < 0.05$

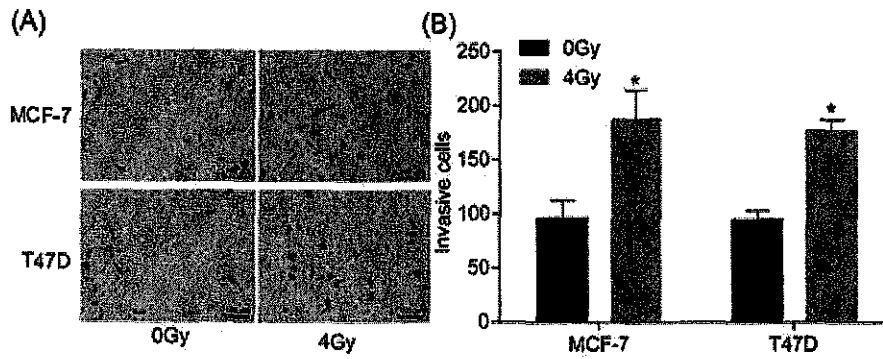


FIGURE 2 The assessment of cell invasion and migration in MCF-7 and T47D cells after 0 and 4 Gy radiations by Transwell assay (Panel A, the migration distance was increased in MCF-7 cells treated with 4 Gy radiation observed by Transwell assay; Panel B, the migration distance was increased in T47D cells treated with 4 Gy radiation observed by Transwell assay). \*, compared with the control group,  $p < 0.05$

three PBS rinses again. Then, crystal violet staining was conducted for 15 min after natural drying, followed by three washes with deionizer water, and then mounted with glycerol to observe the bottom wall of the chamber under an inverted microscope and photographed. The number of cells in 10 random fields was counted and the average was obtained. This experiment was repeated three times.

### 2.11 | Scratch test

Five horizontal lines/holes were isometrically made with a marker in the bottom of 6-well plate. The MCF-7 and T47D

cells in the logarithmic phase were seeded into a 6-well plate with a density of  $5 \times 10^5$ /well and treated with X-ray ionizing radiation of different doses (0, 2, 4, and 8 Gy). When the cells were adherent until the bottom of plate was paved with cells in monolayer, a vertical line were drawn on the cell surface perpendicular to the horizontal line using a 10  $\mu$ L of spear, followed by three washes with sterile PBS. The scratches pictures at 0th and 48th h were observed and captured under an inverted microscope, and the area of cell scratch was calculated. The migration rate = (the scratch area at 0th h – the scratch area at 48th h)  $\times$  100%. This experiment was repeated three times.

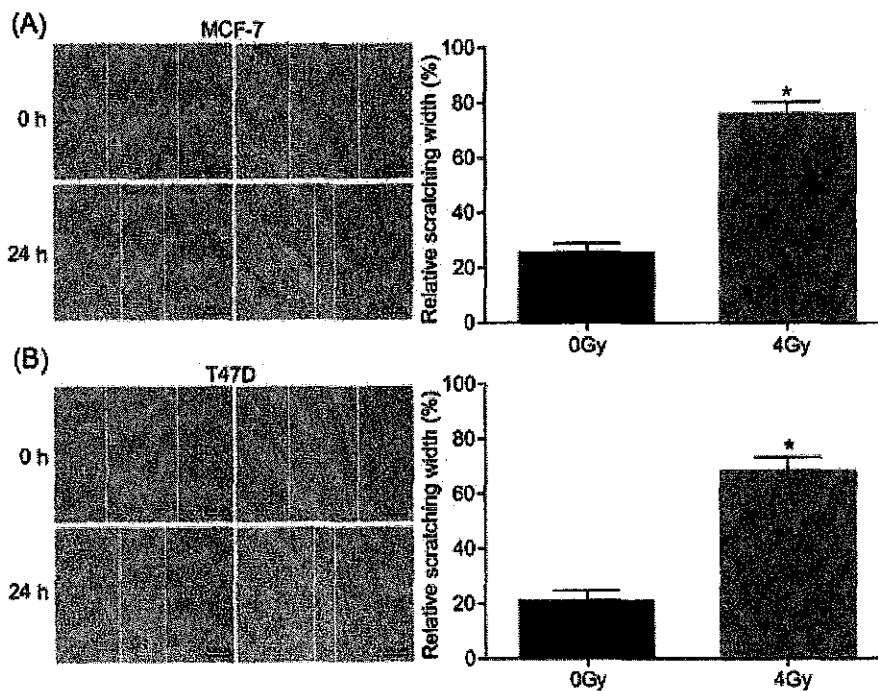
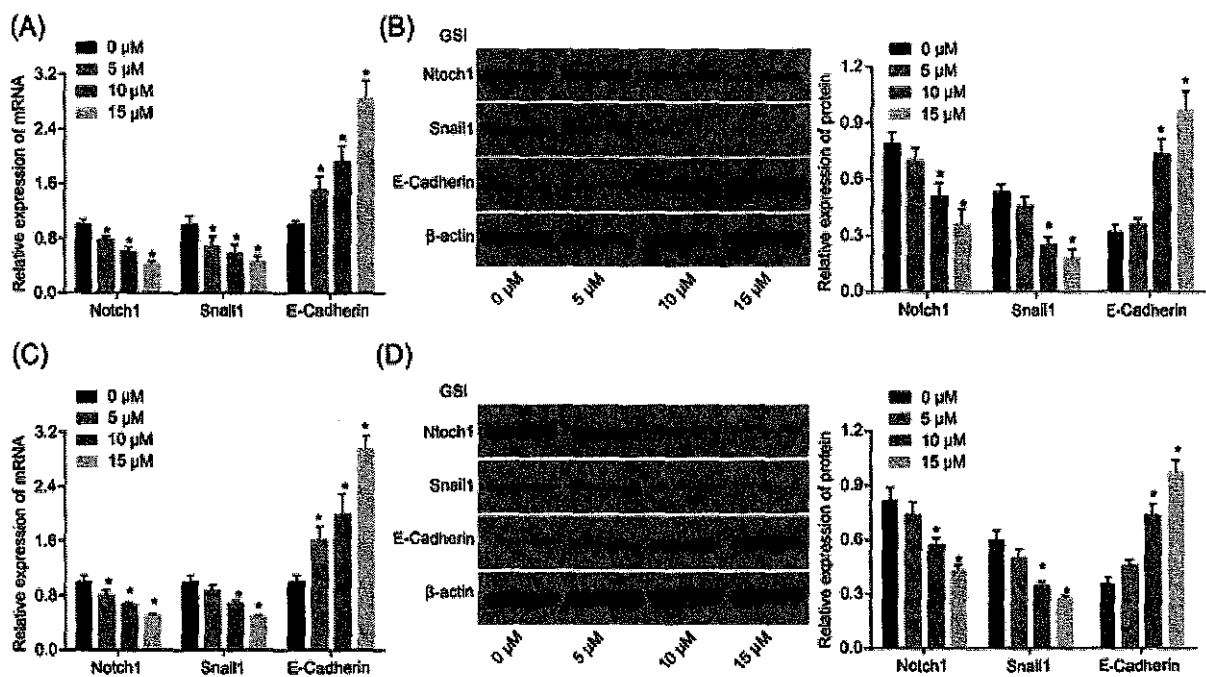


FIGURE 3 The measurement of scratch width in MCF-7 and T47D cells after 0 and 4 Gy radiations by scratch test (Panel A, the scratch width was increased in MCF-7 cells treated with 4 Gy radiation observed by scratch test; Panel B, the scratch width was increased in T47D cells treated with 4 Gy radiation observed by scratch test). \*, compared with the control group,  $p < 0.05$

## 2.12 | Statistical analysis

Data were analyzed applying the statistical package for the social sciences (SPSS) version 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). Measurement data were displayed as mean  $\pm$  standard deviation, and comparisons of which between two groups were analyzed by the *t*-test. The one-way analysis of variance (ANOVA) was utilized for comparisons among multiple groups, and the least square method (LSD) was applied for comparison between two groups. The level of significant difference was set as two-tailed  $P < 0.05$ .



**FIGURE 4** Determination of Notch signaling pathway-related mRNA and protein expressions in MCF-7 and T47D cells with GSI treatment of different doses by RT-qPCR and Western blot analysis (Panel A, the expressions of Notch1, Snail1, and E-cadherin mRNAs in MCF-7 cells after GSI treatment of different doses were detected by RT-qPCR; Panel B, the expressions of Notch1, Snail1, and E-cadherin proteins in MCF-7 cells after GSI treatment of different doses were detected by Western blot analysis; Panel C, the expressions of Notch1, Snail1, and E-cadherin mRNAs in T47D cells after GSI treatment of different doses were detected by RT-qPCR; Panel D, the expressions of Notch1, Snail1, and E-cadherin proteins in T47D cells after GSI treatment of different doses were detected by Western blot analysis). RT-qPCR, reverse transcription quantitative polymerase chain reaction; GSI, gamma secretase inhibitor; \*, compared with the cells treated with 0  $\mu\text{M}$  GSI;  $P < 0.05$

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

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

N° de PLACE :

Réservé au  
Secrétariat

**EPREUVE DE UELC COMPL M1-4/M1-6**

**DFGSP3 et DFASP1**  
**Année 2018/ 2019**

*Semestre printemps*  
Session initiale

---

**FASCICULE n° 1 ( de 1 à 2)**

---

DUREE DE L'EPREUVE : 2 heures

Ce fascicule n°1 comprend :

- 1 question
- Des pages vierges pour composer

L'article est sur fascicule séparé (fascicule n°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 8 pages numérotées de 1 à 9*

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

**UELC COMPL M1 (3 et 4 A)**  
**Noms du responsable enseignant de l'UELC : Audrey Janoly-Duménil**

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC Cycle de Conférence SPL**

N°

Réservé au  
Secrétariat

---

**EPREUVE DE UELC Cycle de Conférence SPL**

**Année 2018/ 2019**

*Semestre printemps*

Session initiale

---

**FASCICULE n° 1**

---

DUREE DE L'EPREUVE : 1 heure, comprenant 1 fascicule

Ce fascicule n°1 comprend :

- 11 questions rédactionnelles

**Note**

Calculatrice : non autorisée

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

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

**UELC Cycle de Conférence SPL**  
**Responsables : C.Vinciguerra, Anne Doléans-Jordheim**



1- Quel est l'apport de la biologie médicale dans les pays en développement pour la surveillance épidémiologique ?

2- Quelles sont les maladies chroniques qui deviennent de véritables problèmes de santé publique dans ces pays ?

3- Quelles sont les voies d'exposition des perturbateurs endocriniens ?

4- Quels sont les 3 modes d'action des perturbateurs endocriniens ?

5- Un dépistage systématique des cancers de la thyroïde par échographie est-il utile et recommandé ? Argumentez votre réponse

6- Quels sont les symptômes de l'hypothyroïdie ? Quelle en est la principale cause ?

7- Quelles sont les différentes approches thérapeutiques pour traiter efficacement l'hyperthyroïdie ?

8- Concernant les outils d'alerte et de suivi des demandes frauduleuses de médicament, compléter le tableau ci-dessous :

	Outil 1	Outil 2
Nom		
Principe		
Portée		
Différences majeures entre ces outils / complémentarité		

9- Quels sont les motifs évoqués par les médecins pour ne pas prescrire de génériques ?

10- Quels sont les 3 principes du marquage CE ? Quelle est la durée de validité de ce marquage

11- Quelle est l'information lors de ces conférences qui vous a le plus marqué et vous a incité à la réflexion (en dehors de la conférence dont vous avez fait le résumé et la synthèse) ? Expliquez pourquoi et le fruit de vos réflexions.

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : UELC « Economie de la Santé »

**N° de PLACE :**

Réservé au  
Secrétariat

**FASCICULE n° 1 (de 1 à 2) : Questions Thème « Système de Santé »**

**Epreuve de UELC « Economie de la Santé »**

**DFGSP 2 et 3 et DFASP 1**

Année 2018/2019

Semestre de printemps

Session initiale

---

**FASCICULE n° 1 (de 1 à 2)**

---

DUREE DE L'EPREUVE : 1h30 min, comprenant 2 fascicules

Ce fascicule n°1 comprend :

- Partie 1 : Un texte et deux questions rédactionnelles
- Partie 2 : Trois QROC

**Note**

Calculatrice : autorisée

Surligneurs : autorisés

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

*J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 2 fascicules numérotés de 1 à 2*

**Nom de l'UE : UELC Economie de la Santé**

**Noms des responsables de l'UE : Nora Moumjid et Hans Späth**

# **Les cas de rougeole en augmentation dans la région**

## **Plusieurs cas de cette maladie ont été signalés en Auvergne-Rhône-Alpes, notamment dans la station de sports d'hiver de Val Thorens**

Par mesure de précaution, l'ARS recommande à tous de vérifier sa vaccination et celle de ses enfants et de se faire vacciner le cas échéant.

Depuis le début de l'année 2019, il est constaté une augmentation des cas de rougeole signalés à l'Agence régionale de santé dans la région. De plus, depuis fin janvier 2019, 18 cas de rougeole ont été déclarés dans la station de Val Thorens.

Il s'agit majoritairement de jeunes adultes saisonniers résidant dans la station. Les professionnels de santé de la station ont été avertis et une information est en cours de diffusion à la population par la Mairie. Aussi, par mesure de précaution, l'ARS invite toute personne à vérifier la vaccination de ses enfants et sa propre vaccination si elle n'a jamais eu la rougeole. En cas de doutes ou de questions, l'ARS vous recommande de consulter un médecin.

### **Comment se protéger de la rougeole ?**

Cette recrudescence de la rougeole dans la région témoigne d'une circulation de plus en plus importante du virus en raison d'une couverture vaccinale insuffisante. Vérifier si vous êtes à jour de votre vaccination contre la rougeole ! La rougeole est une maladie très contagieuse ; elle peut avoir des conséquences graves, voire provoquer un décès. Les hospitalisations pour complications sont plus fréquentes chez les nourrissons de moins de 1 an, les adolescents et les adultes.

La rougeole se transmet très facilement par l'air (postillons, toux, éternuements) à toutes les personnes non vaccinées et qui ne l'ont jamais eue. Il n'existe pas de traitement spécifique : la vaccination est donc le seul moyen efficace de se protéger.

La vaccination est complète après 2 doses d'un vaccin dirigé contre le virus de la rougeole. Les autorités sanitaires recommandent cette vaccination de manière systématique pour toute personne née en 1980 ou après. Des recommandations spécifiques de vaccination existent pour les professionnels de santé et de la petite enfance. A tous les âges, en cas de doute, l'ARS recommande de consulter son médecin pour vérifier sa protection vis-à-vis de la rougeole.

Si votre vaccination contre la rougeole n'est pas à jour, l'ARS vous recommande de consulter rapidement votre médecin. Une vaccination réalisée dans les 72 heures qui suivent le contact avec un cas peut éviter la survenue de la maladie. Elle reste indiquée même si ce délai est dépassé.

### **Partie 1 (5 points) : un texte et deux questions rédactionnelles**

Après la lecture du texte ci-contre publié sur le site internet du Progrès le 8 février 2019, vous répondrez aux deux questions suivantes, sur la base des informations du texte et de vos connaissances.

#### **Question n° 1.1. (3 points)**

Décrivez les missions de l'Agence Régionale de Santé (ARS) de la région Auvergne-Rhône-Alpes dans l'épidémie de rougeole dont le texte parle.

#### **Question n° 1.2. (2 points)**

Citez un organisme institutionnel du système de santé français que l'ARS de la région Auvergne-Rhône-Alpes peut consulter afin de l'aider dans la gestion de l'épidémie de rougeole et décrivez les informations que l'ARS pourra échanger avec cet organisme.



**Partie 2 (5 points) : trois QROC**

**Question n° 2.1.** (1,5 points)

**Les établissements de santé en France :** Catégorisez (en catégories et sous-catégories) les types d'établissements existants. Pour les catégories, définissez par un adjectif leurs buts.

**Question n° 2.2.** (1,5 points)

**Le service public hospitalier et ses missions :** Quels établissements participent au service public hospitalier ? Combien y a-t-il de missions ? Parmi elles, citez-en trois.

**Question n° 2.3. (2 points)**

**La tarification à l'activité (T2A) :** Définissez-la. Quelle est son évolution depuis 2012, et quelle est sa future perspective ?

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : UELC « Economie de la Santé »

N° de PLACE :

Réservé au  
Secrétariat

**FASCICULE n° 2 (de 1 à 2) : Questions Thèmes « Dépenses de Santé » et  
« Evaluation médico-économique »**

**Epreuve de UELC « Economie de la Santé »**

**DFGSP 2 et 3 et DFASP 1**  
Année 2018/2019

Semestre de printemps  
Session initiale

---

**FASCICULE n° 2 (de 1 à 2)**

---

DUREE DE L'EPREUVE : 1h30 min, comprenant 2 fascicules

Ce fascicule n°2 comprend :

- Partie 3 : Une QROC, puis un exercice avec trois QROC
- Partie 4 : Deux questions rédactionnelles

Note

Calculatrice : autorisée  
Surligneurs : autorisés

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

*J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 2 fascicules numérotés de 1 à 2*

**Nom de l'UE : UELC Economie de la Santé**

**Noms des responsables de l'UE : Nora Moumjid et Hans Späth**

### **Partie 3 (5 points) : Une QROC, puis un exercice avec trois QROC**

#### **Question 3.1. (1 point)**

Citez deux perspectives possibles pouvant être adoptées dans les évaluations médico-économiques de manière générale. Pour chaque perspective citée, donnez un exemple de stratégies comparées pertinentes, inspirées de la réalité.

#### **Exercice**

On veut réaliser une évaluation médico-économique dans le cadre de la vaccination contre la grippe, afin de comparer les stratégies qui suivent, et déterminer laquelle est optimale :

- stratégie A : vaccination réalisée par un infirmier au domicile du patient
- stratégie B : vaccination par les pharmaciens d'officine.

#### **Question 3.2. (1 point)**

Pour la situation décrite dans l'énoncé ci-dessus, quelle perspective vous paraît la plus adaptée ? Justifiez votre réponse.

#### **Question 3.3. (1 point)**

Quel type d'évaluation vous proposeriez ? Justifiez votre réponse.

**Question 3.4. (2 points)**

On s'intéresse à identifier les coûts de chaque stratégie, de la manière la plus large possible. On considère donc **ici** la perspective de la collectivité, ce qui n'est pas forcément le cas à la question 3.2. Dans cette question 3.4., on vous demande de :

- a) Lister, selon vous, les principaux facteurs de coûts, qu'ils soient différents ou pas d'une stratégie à l'autre.
- b) Préciser par une croix les coûts relatifs à chaque stratégie.

**Remarque :** Pour plus de clarté, on vous demande de présenter les résultats de la question 3.4. dans un tableau comportant trois colonnes : la 1<sup>ère</sup> colonne contient la liste des facteurs de coût, la 2<sup>ème</sup> colonne correspond à la stratégie A, la 3<sup>ème</sup> colonne correspond à la stratégie B. Une coche dans la 2<sup>ème</sup> colonne (respectivement 3<sup>ème</sup> colonne) indiquera le coût relatif à chacune des deux stratégies.

**Partie 4 (5 points) :**

La France fait partie des pays de l'Union européenne où la dépense courante de santé est la plus élevée en part de PIB (1,1 point de plus que la moyenne de l'Union européenne des 15). Avec 11,8% de son PIB consacré à la santé, la France figure aussi sur le podium des pays de l'OCDE les plus dépensiers en la matière, derrière les États-Unis et la Suisse (Le Figaro Eco, 10/09/2018).

**Question 4.1. (3 points)**

Quels sont les postes constitutifs de la consommation de soins et biens médicaux et leur répartition respective en 2017?

**Question 4.2. (2 points)**

Comment est financée la consommation de soins et biens médicaux en 2017 ?

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **Analyse**

N° de PLACE :

**Réservé au  
Secrétariat**

**EPREUVE D'ANALYSE**  
UELC « ingénieur 4 »

**Année 2018 / 2019**

*Semestre printemps*  
1<sup>ère</sup> Session

DUREE DE L'EPREUVE : 1 h 30

L'épreuve comprend :

- sujet : 1 page
- fascicule : 14 pages vierges (page 3 à 16)

**Note**

Documents autorisés : documents papiers, calculatrice

*J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 16 pages numérotées de 1 à 16*

**UELC « ingénieur 4 », Analyse**  
**L. Brandolese**



**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **Algèbre**

N° de PLACE :

Réservé au  
Secrétariat

**EPREUVE D'ALGEBRE**  
UELC « ingénieur 4 »

**Année 2018 / 2019**

*Semestre printemps*  
1<sup>ère</sup> Session

DUREE DE L'EPREUVE : 1 h 30

L'épreuve comprend :

- sujet : 1 page
- fascicule : 14 pages vierges (page 3 à 16)

Note

Documents autorisés : photocopie de cours, calculatrice

*J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 16 pages numérotées de 1 à 16*

**UELC « ingénieur 4 », Algèbre**  
**M-A Dronne**

## Examen terminal d'algèbre linéaire

7 mai 2019

Le sujet comporte 4 exercices, sur 2 pages (recto-verso)  
Le photocopie de cours est autorisé  
Les réponses doivent être **justifiées**

### Exercice 1

Soit  $R_2[x]$  l'ensemble des polynômes de degré 2, c'est-à-dire :

$$R_2[x] = \{P / P(x) = \sum_{i=0}^2 a_i x^i \text{ avec } (a_0, a_1, a_2) \in R^3\}$$

Soit les polynômes définis de la façon suivante :

$$P_1(x) = 2x + 1 \quad \forall x \in R$$

$$P_2(x) = x + 1 \quad \forall x \in R$$

$$P_3(x) = x^2 \quad \forall x \in R$$

$$P_4(x) = 3x^2 + 4x + 2 \quad \forall x \in R$$

- 1) Est-ce que  $F_1 = \{P_1, P_2\}$  est une famille libre dans  $R_2[x]$  ?
- 2) Est-ce que  $F_2 = \{P_1, P_2, P_3\}$  est une famille génératrice de  $R_2[x]$  ?
- 3) Soit  $H = \text{Vect}\{P_1, P_3, P_4\}$ . Donner une base de  $H$

### Exercice 2

Soit  $f$  un endomorphisme de  $R^3$  et  $A_m$  la matrice associée à cet endomorphisme dans la base canonique de  $R^3$  :

$$A_m = \begin{pmatrix} -1 & 1 & 0 \\ 1 & -1 & 0 \\ -2 & 2 & m \end{pmatrix} \quad (\text{avec } m \in R)$$

- 1) La matrice  $A_m$  est-elle inversible ?
- 2) Selon la valeur de  $m$ , déterminer  $\text{Ker}f$  et donner une base de  $\text{Ker}f$
- 3) Selon la valeur de  $m$ , déterminer  $\text{Im}f$  et donner une base de  $\text{Im}f$
- 4) Selon la valeur de  $m$ , indiquer si  $f$  est injective et/ou surjective et/ou bijective
- 5) Selon la valeur de  $m$ , indiquer si  $\text{Im}f + \text{Ker}f = R^3$

### Exercice 3

Soit la matrice  $N$  suivante :

$$N = \begin{pmatrix} 1 & 1 & 2 \\ 0 & 3 & 0 \\ 2 & -1 & 1 \end{pmatrix}$$

- 1) Montrer que la matrice  $N$  est diagonalisable. Donner la matrice diagonale correspondante et indiquer dans quelle base elle est obtenue

2) Résoudre le système d'équations différentielles ci-dessous :

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = x_1 + x_2 + 2x_3 \\ \frac{dx_2}{dt} = 3x_2 \\ \frac{dx_3}{dt} = 2x_1 - x_2 + x_3 \end{cases} \quad \text{avec } x_1, x_2 \text{ et } x_3 \text{ des fonctions réelles, dérivables sur } \mathbb{R}$$

#### Exercice 4

Soit A et B deux matrices carrées de  $M_n(\mathbb{R})$

On suppose que A et B sont semblables (= il existe une matrice carrée inversible M telle que

$$B = M^{-1}AM)$$

- 1) Montrer que A est inversible si et seulement si B est inversible
- 2) Soit  $k \in \mathbb{N}^*$ , montrer que  $A^k$  est semblable à  $B^k$
- 3) Montrer que  ${}^tA$  est semblable à  ${}^tB$

## Ingénieurs 4. Examen terminal. Epreuve d'analyse

La durée de recommandée de l'épreuve d'analyse est de 1h30. Documents et calculatrices autorisés. La justification des réponses et un soin particulier de la présentation seront demandés et pris en compte lors de la notation.

### Exercice 1.

1. Trouver le rayon de convergence  $R$  de la série entière  $\sum (2^n + 3^n)x^n$ .
2. Préciser la nature de la série pour  $x = R$ .

**Exercice 2.** Soit  $n \in \mathbb{N}^*$  et  $f_n : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$  la suite de fonctions  $f_n(x) = x^3 e^{-nx^2}$ .

1. Calculer  $f'_n(x)$  et trouver les points où  $f'_n$  s'annule.
2. Trouver une constante  $C$ , indépendante de  $n \in \mathbb{N}^*$  et de  $x \in \mathbb{R}$ , telle que  $|f_n(x)| \leq Cn^{-3/2}$ .
3. La série  $\sum f_n(x)$  converge-t-elle uniformément dans  $\mathbb{R}$  ?

### Exercice 3.

1. Rappeler la formule donnant la somme d'une série géométrique et calculer, pour  $x \in \mathbb{R}$ ,  
 $S(x) = \sum_{n=0}^{\infty} x^3 e^{-nx^2}$ .
2. On rappelle la formule  $S'(0) = \lim_{x \rightarrow 0} \frac{S(x) - S(0)}{x}$ . Calculer cette limite et en déduire la valeur de la dérivée de  $S$  en zéro.
3. En déduire que, si l'on pose  $f_n(x) = x^3 e^{-nx^2}$ , alors l'égalité

$$\left( \sum_{n=0}^{+\infty} f_n \right)'(x) = \sum_{n=0}^{\infty} f'_n(x), \quad (*)$$

est fausse pour  $x = 0$ .

4. (Traiter d'abord la question 3 de l'exercice 2 et la question 3 de cet exercice).  
Sans faire aucun calcul, dire si la série  $\sum f'_n(x)$  converge uniformément dans  $\mathbb{R}$ .

### Exercice 4.

1. Soit  $(\alpha_n)_{n \in \mathbb{N}}$  une suite vérifiant la relation récurrente

$$\forall n \geq 0: \alpha_{n+2} = \frac{\alpha_n}{(n+2)(n+1)}, \quad \text{où } \alpha_0, \alpha_1 \in \mathbb{R} \text{ sont donnés.}$$

Calculer  $\alpha_2$  et  $\alpha_4$  en fonction de  $\alpha_0$ ; calculer ensuite  $\alpha_3$  et  $\alpha_5$  en fonction de  $\alpha_1$ . En déduire une expression générale pour  $\alpha_{2k}$  et  $\alpha_{2k+1}$ , où  $k \in \mathbb{N}$ .

2. Trouver toutes les solutions  $f(x) = \sum_{n=0}^{+\infty} a_n x^n$  développables en série entière de l'équation différentielle

$$f''(x) - f(x) = 0.$$

Préciser le rayon de convergence des séries ainsi obtenues.

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC Pathologies Tropicales**

N° de PLACE :

Réservé au  
Secrétariat

**EPREUVE DE** *Pathologies Tropicales*

**DFGSP2 / DFGSP3**  
**Année 2018/ 2019**

*Semestre printemps*  
1<sup>ème</sup> Session

---

**FASCICULE n° 1**

---

DUREE DE L'EPREUVE : 1h, comprenant 1 fascicule

Ce fascicule n°1 comprend :

- 4 questions rédactionnelles

**Note**

Calculatrice : non autorisée

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

**UELC Pathologies Tropicales**

*Responsables de l'UELC : Anne Doléans-Jordheim et Veronica Rodriguez-Nava*

**Question 1 : (4 points)**

Donnez les caractéristiques épidémiologiques du Mycétome le traitement utilisé à ce jour ainsi que les principaux agents pathogènes.

**Question 2 : (4 points)**

Quel est l'agent étiologique responsable de l'histoplasmosse américaine dite à petites formes et quelles sont les populations à risque concernant cette pathologie ? Donnez ses réservoirs.

**Question 3 : (2 points)**

Quelles sont les caractéristiques mycologiques de *Paracoccidioides brasiliensis* ?

**Question 4 : (10 points)**

Basile KELLER a 2 ans et il est gardé tous les mercredis après-midi par sa grand-mère à qui on vient de diagnostiquer une tuberculose pulmonaire.

Sa mère arrive dans votre officine et est très inquiète car son pédiatre lui a dit que Basile avait peut-être été contaminé et était peut-être en train de développer lui aussi une tuberculose mais que rien n'est certain.

Elle vous demande de lui expliquer de façon simple quels sont, en cas de contact avec l'agent de la tuberculose, les mécanismes physiopathologiques qui conduisent à une tuberculose pulmonaire ou pas.

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC Pharmacie Vétérinaire**

N° de PLACE :

Réservé au  
Secrétariat

**EPREUVE DE UELC Pharmacie Vétérinaire**

**DFASP2**  
**Année 2018/ 2019**

*Semestre printemps*  
Session initiale

**FASCICULE n° 1 (de 1 à 2)**

DUREE DE L'EPREUVE : 1h30, comprenant 2 fascicules

Ce fascicule n°1 comprend :

- Description du contenu du fascicule (dossier)

**Note**

Calculatrice : non autorisée  
Documents : non autorisés

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

*J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 2 fascicules*

**Nom de l'UELC Pharmacie Vétérinaire**  
**Nom du responsable de l'UELC : G. DEGOBERT**



**1° Question (2 points) :**

Quelles sont les symptômes, conséquences, contagiosité, traitement et prévention de la maladie de Carré ?

**2° Question (1,0 point) :**

Quel vermifuge pour équins peut-il être dispensé sans prescription, et pourquoi ? Nom commercial et molécule.

Nom commercial :

Molécule

Raison

**3° Question (3 points)**

Citez trois zoonoses, leur(s) vecteur(s) et commentez leur dangerosité chez les humains.


**4° Question (1 pont) :**

Que sont les trichobézoards, quand et comment les traiter à l'officine ?

**1° cas de comptoir (2 points) :**

Choisissez de référencer (plutôt que d'autres spécialités ou molécules) à l'officine 2 vermifuges polyvalents en vente libre, contre les nématodes et cestodes des félins : citez leur nom de marque ou leur composition, leur forme galénique, argumentez votre choix.

Nom	Composition	Forme	Raison
Nom	Composition	Forme	Raison

**2° cas de comptoir (4 points) :**

Une cliente vous demande comment traiter les puces d'une chatte gravide, de ses futurs chatons et de leur environnement sans ordonnance ? Quels types de produits, de forme galénique, de modes d'administration, et proposition de noms ou de compositions choisirez-vous de conseiller et de vendre ?

Expliquez vos choix, les conseils, les moments d'utilisation et de prudence ainsi que les conseils associés.

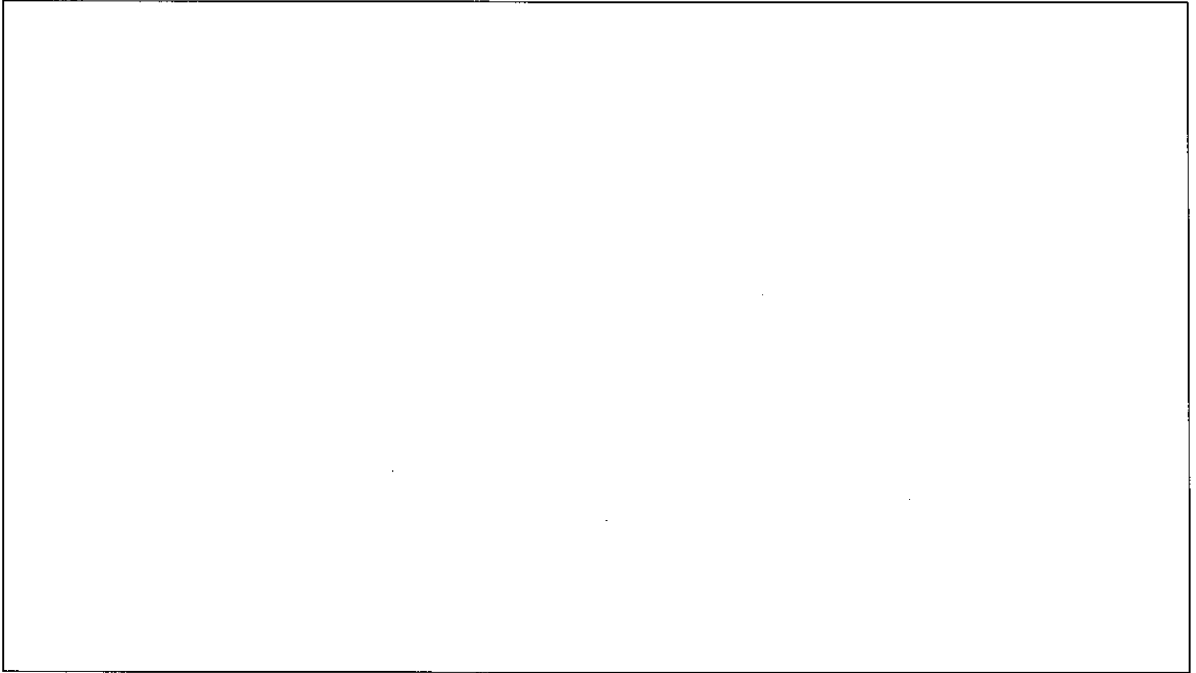
Type					
Galénique					
Modes					
Dénomination					
Composition					

Arguments

Conseils et précautions, conseils associés

**3° cas de comptoir (2 points) :**

Une cliente vous demande un tranquillisant pour son chien. Quel est votre questionnement et vos conseils. Que proposez-vous à la vente et avec quelles modalités d'administration ou d'utilisation ?



**Question 5 (3 points)**

A partir d'un médicament de votre choix destiné aux chevaux, retracez son cycle de vie ?

**Question 6 (2 points)**

Les avermectines (ivermectine) et les milbémycines (moxidectine) ont révolutionné le marché des médicaments vétérinaires. Pourquoi ?

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC Pharmacie Vétérinaire**

N° de PLACE :

Réservé au  
Secrétariat

**EPREUVE DE UELC Pharmacie Vétérinaire**

**DFASP2**  
**Année 2018/ 2019**

*Semestre printemps*  
Session initiale

**FASCICULE n° 2 (de 1 à 2)**

DUREE DE L'EPREUVE : 1h 30 , comprenant 2 fascicules

Ce fascicule n°2 comprend :

- Description du contenu du fascicule (dossier)

**Note**

Calculatrice :non autorisée  
Si les documents sont autorisés, le préciser non autorisés

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

*J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 2 fascicules*

**Nom de l'UELC Pharmacie Vétérinaire**  
**Nom du responsable de l'UELC : G. DEGOBERT**

**PARTIE I** (12 points)

1) Un vétérinaire d'un centre hospitalier vétérinaire rédige une ordonnance portant la mention usage professionnel à votre intention. Cette ordonnance comprend un médicament qui est le Binocrit 10 000 UI/1 ml sol inj en seringue pré remplie (Epoïétine alfa). Il s'agit d'un médicament soumis à prescription initiale hospitalière.

- Pouvez-vous lui fournir ce médicament ? Justifiez votre réponse
- Le propriétaire vient pour se le procurer avec une ordonnance pour son animal, pouvez-vous lui délivrer ? Justifier



**3/ Un vétérinaire prescrit une boîte de Durogesic 75ug (fentanyl en patch). A-t-il le droit de le prescrire pour un animal ? Si oui, pourquoi et sous quelles conditions ?**

**4/ Le propriétaire d'un chien vient chez vous avec une ordonnance pour son animal de son vétérinaire. Cette ordonnance comprend un antibiotique l'Oflocet 1,5 mg/0,5 ml sol auric en récipient unidose(Ofloxacin) et de l'Augmentin comprimés 500mg (amoxicilline/acide clavulanique) pour traiter une otite. Pouvez-vous honorer la prescription ? Justifiez votre réponse.**

## **PARTIE 2**

### **Question 1 (3 points)**

Quelles sont les maladies parasitaires traitées en cours et les plus fréquemment rencontrées chez les ruminants ?

**Question 2 (1 point)**

Donnez 2 exemples d'antiparasitaire utilisés chez les vaches en lactation ?

**Question 3 (4 points)**

Quel est le rôle du pharmacien dans la prise en charge des NAC ? donnez des exemples de zoonoses transmissibles par les NAC.

**Nom :**

**Prénom**

**Examen Semestre de printemps 2018-2019**

**7 mai 2019**

## **UELC - Préparation aux concours des écoles de commerces**

### **Partie 1 – revue de presse**

#### **Les nouvelles missions du pharmacien, évolution et perspectives**

A partir de la revue de presse fournie et de vos connaissances, répondre aux questions suivantes :

1. Les nouvelles missions du pharmacien, quelles sont-elles ?
  - Y-a-t-il conflit d'intérêt ?
  - Qu'en pensent les médecins ? et vous ?
2. Les ventes de médicaments en ligne, faut-il les développer, les encadrer , quels sont les risques et dérives ?
3. Le bon usage du médicament en France et à l'étranger ?
4. Est-ce que l'évolution du rôle du pharmacien envisagée, modifie votre projet professionnel ? Comment vous projetez vous en tant que futur pharmacien ?

### **Partie 2 – textes en anglais à expliquer**

Actualité

Les Entretiens de Gallien

Nouvelles missions: attention à l'indigestion!

Vaccination, bilans de médication, prescription, sont autant de missions actuelles ou futures pour le pharmacien d'officine. Lors des entretiens de Gallien, qui se sont tenus récemment à Lyon, les officinaux ont salué ces avancées, qui leur permettent de jouer pleinement leur rôle de professionnel de santé.

Le pharmacien d'officine est toujours dans les sursis. Et pour alléger le directeur de l'agence régionale de santé d'Auvergne-Rhône-Alpes, Jean-Pierre Guat, a sollicité les pharmaciens pour travailler sur l'ambiguïté existante. « Ça pourrait passer par la réalisation de tests de dépistage de l'impact thérapeutique », envisage Olivier Rozant. Encore une nouvelle mission pour les pharmaciens.

« La profession d'officine connaît depuis quelques années, constate Jacques Vidouze, président du Conseil régional de l'Ordre des pharmaciens d'Auvergne-Rhône-Alpes. Le point de départ, c'est la loi hospital, patients, santé et territoires, qui a dit pour la première fois que le pharmacien était un professionnel de santé. Dès 2011, la Cour des comptes avait proposé que les pharmaciens vaccinent. Début 2017, il a fallu convaincre la profession. C'est vraiment devenu concret quand les régions expérimentales ont été désignées ».

Les mentalités ont évolué

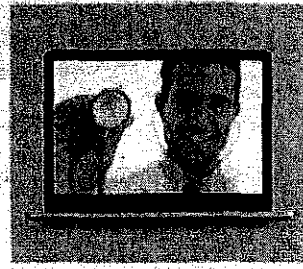
De son côté, Olivier Rozant, président de l'Union régionale des professionnels de santé (URPS) pharmaciens d'Auvergne-Rhône-Alpes affirme que « l'expérimentation de la vaccination a permis de faire évoluer les mentalités. Au départ, il y avait une hostilité des médecins, qui a baissé après un an d'expérimentation ». Il s'interroge à présent sur l'élargissement des compétences vaccinales: « Ve-t-on autoriser les pharmaciens à injecter davantage de vaccins ? » Dans nos officines, nous avons la vaccination, le bilan de médication, les entretiens pharmaceutiques, etc. Nous avons l'impression que tout arrive en même temps et que les pharmaciens ont un peu de mal à tout digérer. Les jeunes de la profession, en revanche, sont très en appétence par rapport à ces nouvelles missions. »

Pour lui, ces missions soulignent une vraie reconnaissance du rôle du pharmacien comme acteur de santé. La vaccination a amené une approche totalement différente des patients par rapport aux pharmaciens. Si on a des bons résultats sur la vaccination, on nous attendra sur d'autres sujets. Il est bon en outre que la pro-

« Pour lui, à cette expérimentation de la vaccination, on a vu que l'on pouvait faire confiance aux pharmaciens. Aujourd'hui, le champ des possibles est immense », se félicite-t-il. Il n'ajoute qu'avec la délivrance médicale, c'est désormais une obligation de confier de nouvelles missions au pharmacien. « Et il faut arrêter de travailler chacun dans son coin », recommande-t-il.

Téléconsultation officinale Pharmagest lance une solution

Régulièrement annoncé, le décloisonnement de la téléconsultation sera-t-il en fin de compte en 2019 ? C'est ce que veulent croire non seulement les médecins et les pharmaciens, mais aussi les nombreuses sociétés actives dans ce domaine. À l'image du groupe Pharmagest, filiale de la coopérative horrairie Welogrip, met aussi en avant dans cette édition le respect de l'officine traditionnelle.



Des téléconsultations à l'officine pourront être organisées en urgence.

« Dévoilé lors du salon « Cité Santé » qui a réuni, à Nancy, professionnels et grand public autour de la santé connectée et des nouvelles technologies, Offitecconsult se présente comme la première solution intégrée de téléconsultation centrée sur les médecins de proximité et l'officine locale. Pharmagest, filiale de la coopérative horrairie Welogrip, met aussi en avant dans cette édition le respect de l'officine traditionnelle.

En pratique, Offitecconsult fournira aux pharmaciens un équipement informatique et une application de téléconsultation, ainsi que quatre objets connectés nécessaires aux diagnostics et un kit de communication. Les téléconsultations auront lieu dans un espace aménagé de l'officine: elles pourront s'effectuer sur rendez-vous tant avec des spécialistes que des généralistes, y compris bien entendu à l'occasion d'un traitement du patient. De plus, une version plus légère, sur smartphone, permettra aussi aux patients inscrits de bénéficier d'une téléconsultation à domicile. Dans les deux cas, l'envoi d'une ordonnance à la pharmacie de référence sera proposé au patient, garantissant donc l'accompagnement par le pharmacien tout au long du parcours de soins, geste de fidélité et d'observance. En outre,

des téléconsultations à l'officine pourront aussi être organisées en urgence.

Conformément aux dispositions conventionnelles l'assurance-maladie prendra en charge une partie de l'investissement de l'officine, avec un forfait de départ de 1200 euros, puis un accompagnement annuel dépendant du nombre de téléconsultations effectuées. De plus, la téléconsultation officinale favorisera bien évidemment l'occupation par l'officine des ordonnances prescrites par le médecin téléconsultant.

« Le quotidien du pharmacien n° 3500 Jeudi 6 avril 2018 www.lequotidiendupharmacien.fr »

Actualité

Enquête de satisfaction Pharma Système Qualité Les patients prêts à payer pour une pharmacie de services

Dans le registre des services, les attentes des patients évoluent. Ils sont même prêts, désormais, à rémunérer leur pharmacien pour ces nouvelles prestations. En attestent les résultats de l'enquête de satisfaction effectuée par l'association Pharma Système Qualité.



« Les résultats obtenus par Pharma Système Qualité (PSQ) dans un troisième enquête de satisfaction confirment une fois de plus, la mise d'amour des patients pour leur pharmacien, professionnel de santé le plus souvent sollicité, avant même le médecin généraliste (54,53 % contre 22,23 % des patients). 97 % des quelque 33 600 répondants, toutes classes d'âge et catégories de patients confondues, en approuvent surtout la disponibilité, l'expertise et le conseil. L'accueil, la proximité, ainsi que son respect de la confidentialité. Au sein de ces 99,99 %, les patients se déclarent attachés à leur officine pharmaceutique. Y compris lorsqu'il s'agit, à l'avenir, de se faire délivrer une ordonnance d'usage par le médecin via Internet ou par prescription. 86 % affirment qu'ils continueront à aller chercher les médicaments dans leur pharmacie préférée, dans le cas où ils ne peuvent pas acheter du commerce de type Amazon.

C'est donc en toute logique que les patients souhaitent voir leur pharmacien occuper davantage de place dans la prise en charge de leur santé, au-delà des services liés à la coopération pharmaceutique. Ainsi, 32 % des patients se déclarent intéressés par des prestations personnalisées portant sur un bilan de prévention du diabète, des troubles cardiovasculaires, de la DM2, etc. Autant se prononcer en faveur de la délivrance de médicaments de prescription obtenus hors officine pharmaceutique pour des pathologies courantes telles que le cancer, la dermatite, le voyageur.

Le contact humain est essentiel à 36 % de ces patients, et 32 % citent la compétence et la qualité des conseils. Ces deux arguments sont également avancés par 101 13 % de patients qui souhaitent, dans le cas d'une prescription, se faire livrer les médicaments par leur pharmacien à domicile.

Ces nouvelles attentes démontrent les contours d'une pharmacie de premier service pour laquelle les patients sont prêts à payer. Et ce n'est pas tout. Sur les 33 600 patients, 23 200 ont répondu volontaires pour résumer le bilan à domicile, la vaccination, ainsi que la livraison d'objets de bien-être, de leur pharmacie d'officine. « Pour Martin Coussé, président général de PSQ, ces résultats montrent une confiance très nette des patients, dont les attentes de Pharma Système Qualité dépassent des résultats personnalisés de l'enquête, doivent s'emparer. Ces données précieuses et inédites vont leur permettre de mettre en place de nouvelles services et une offre de qualité. De plus, il est clair que les pharmaciens pourront se faire compenser à la fois de la part de leurs services pour les clients, du prix que ceux-ci sont prêts à payer du même passé à nos patients ».

Adopter la stratégie de l'officine Cette confiance renouvelée en leur pharmacien est double de nouvelles attentes en corrélation avec la mutation des modes de consommation et du monde de la santé, de certification médicale publique (64 % des répondants reconnaissent avoir eu des difficultés à prendre rendez-vous avec un médecin) et de dernière mission. « L'image de la pharmacie a évolué, d'une destination du médicament à un espace d'orientation et de services, notamment dans la prévention », relate Lucille Hilde, présidente de PSQ.

« Ces données précieuses, inédites et uniques par mail ou sur le site de notre site du 10 au 31 octobre 2018, 33 600 répondants dans 843 officines. Célébrer et partager des résultats par l'association hachem ».

# A la Une

## Vente en ligne : Édouard Philippe s'en mêle

En annonçant qu'il souhaite lever certaines contraintes pesant sur la vente en ligne de médicaments, le Premier ministre suscite des réactions mitigées, tant du côté des syndicats de pharmaciens que parmi les acteurs de la pharmacie en ligne.

● Quel point commun y a-t-il entre la vente en ligne de médicaments, le permis de conduire, les syndicats et les pièces détachées automobiles ? Pour le gouvernement, ces secteurs d'activité doivent être libéralisés pour redonner du pouvoir d'achat aux Français.

C'est ainsi que le Premier ministre, Édouard Philippe, a annoncé, le 5 mars, deux mesures en faveur des pharmacies en ligne : il faut leur permettre de se regrouper et d'utiliser des entrepôts déportés. Le Premier ministre estime que la France est « sans doute allée trop loin et les conditions de vente en ligne des médicaments dans notre pays apparaissent trop restrictives ». Il attend de ces assouplissements une baisse des prix du médicament non remboursable en même temps qu'une croissance du secteur, la pharmacie en ligne ne détenant « que 1 % de parts de marché, contre 15 % en Allemagne », rappelle-t-il.

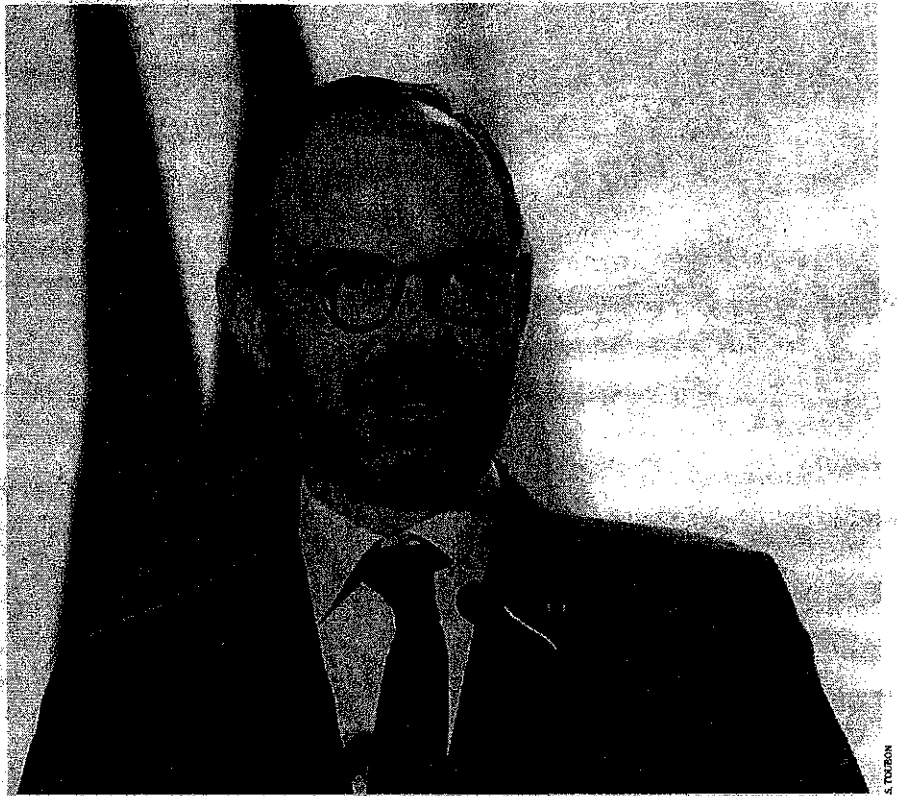
### Un recours aux plateformes de vente en ligne

Ce discours du Premier ministre, à l'occasion du dixième anniversaire de l'Autorité de la concurrence, trouve un écho tout particulier dans la profession. L'Autorité de la concurrence s'apprête en effet à rendre, dans les prochaines semaines, un rapport très attendu sur le fonctionnement concurrentiel dans le secteur du médicament.

Hasard du calendrier ? Sans doute pas, selon Philippe Besset. Le vice-président de la Fédération des syndicats pharmaceutiques de France (FSPF) veut y voir un message de Matignon. « Il résulte d'un long travail du gouvernement sur les fondamentaux de la pharmacie à la française. Un message structurant que nous recevons 5 sur 5 et qui va dans le sens des efforts en faveur de l'accessibilité des Français au médicament et de la transparence des prix, l'un des combats de la FSPF », apprécie-t-il.

Ces annonces du Premier ministre peuvent aussi être interprétées comme le tracé d'une ligne rouge que ne pourrait franchir l'Autorité de la concurrence. Car, dans le projet d'avis sectoriel sur la distribution du médicament en ville que « le Quotidien du pharmacien » a eu pu consulter, l'Autorité de la concurrence prône, comme le Premier ministre, « une mutualisation des moyens des pharmacies en ligne ». Mais l'autorité administrative va plus loin en considérant que « le développement de plateformes telles que 1001 pharmacies, Doctipharma ou Pharmarket permettrait de faire face à plusieurs difficultés tenant au manque de rentabilité du site internet, aux difficultés de se démarquer et à la présence d'acteurs bien implantés ».

De même, en s'abstenant d'évoquer les thèmes du monopole pharmaceutique et de l'ouverture du capital des



Édouard Philippe au 10<sup>e</sup> anniversaire de l'Autorité de la concurrence : « les conditions de vente en ligne des médicaments dans notre pays apparaissent trop restrictives »

officines, le Premier ministre a émis – en creux – un autre message qui n'est pas passé inaperçu dans la profession. Ce silence marqué peut être interprété comme une fin de non-recevoir, alors que le projet de texte du rapport de l'Autorité de la concurrence se prononce, lui, de manière très explicite, en faveur de ces deux libéralisations.

### Distorsion de concurrence

S'il se dit soulagé d'avoir au moins échappé à une annonce de Matignon sur l'ouverture du capital, Gilles Bonnefond, président de l'Union des syndicats de pharmaciens d'officine (USPO), n'en souligne pas moins les dérives contenues dans les deux assouplissements prévus par le Premier ministre. Car, selon lui, la possibilité pour les pharmaciens en ligne de se regrouper et d'utiliser des entrepôts déportés comporte le risque d'ouvrir la porte à d'autres acteurs comme Amazon.

« Un paradoxe à l'heure où le gouvernement se bat sur un autre front, celui des impôts, contre le géant du Web », relève avec un peu d'ironie le président de l'USPO. Il se dit intraitable : « Si c'est pour inventer un Amazon de la pharmacie, il ne faudra pas compter sur moi. Ma position est claire, il faudra toujours un pharmacien à la réception, à la sortie et à l'expédition du médicament, dans une pharmacie, et sur l'ensemble du territoire. »

Gilles Bonnefond soulève une autre contradiction dans le discours du Premier ministre : le combat du gouvernement contre le prix d'un médicament « dont on sait

qu'il est l'un des plus bas d'Europe et qu'il a encore baissé l'année dernière ».

Également réservés, mais pour d'autres raisons, les acteurs de la pharmacie en ligne ne sont pas plus enthousiastes. Pour Constance Coquerel, jeune adjointe, affectée à la pharmacie en ligne LaSanté.net de Villeneuve-d'Ascq (Nord), le Premier ministre se trompe de combat. Par pure coïncidence, à l'heure même du discours d'Édouard Philippe, elle avait mis en ligne la vidéo « Allez-vous laisser mourir les pharmacies en ligne françaises ? », interpellant Agnès Buzyn, ministre de la Santé, et Mounir Mahjoubi, secrétaire d'État chargé du numérique.

Comme le rappelle la pharmacienne lilloise, le principal frein de la vente de médicaments en ligne en France reste l'interdiction de communiquer. C'est cette contrainte qui empêche les pharmacies en ligne françaises d'apparaître en bonne position dans les référencement des moteurs de recherche. À la différence des autres pharmacies en ligne, belges, néerlandaises ou suisses, autorisées à faire de la publicité hors de leurs frontières, qui, plus est, avec des sites dotés de l'extension «.fr ».

Une distorsion de concurrence qui ne nuit pas seulement, insiste Constance Coquerel, au développement des pharmacies en ligne françaises, mais aussi à la santé publique.

● Marie Bonte

\* Listées à l'article D4211-13 du Code de la santé publique.

## Positif mais insuffisant, pour l'Association des pharmacies en ligne

Président de l'Association française des pharmacies en ligne (AFPEL), Cyril Tétart estime urgent d'agir pour le développement de la pharmacie en ligne française, qu'il considère encerclée par la concurrence européenne.

**Le Quotidien du pharmacien.** - Les déclarations d'Édouard Philippe en faveur d'une libéralisation des conditions d'exercice de la pharmacie en ligne en France répondent-elles au combat que l'AFPEL mène depuis six ans ?

Cyril Tétart. - Autoriser le regroupement à l'achat des pharmacies en ligne et les entrepôts déportés, sont deux mesures qui constituent un pas positif. Mais ce n'est pas suffisant. Je doute en tout cas de l'influence du regroupement à l'achat sur les prix. En revanche, cela va sans doute inciter des pharmaciens à pratiquer la vente en ligne. Le regroupement va certes dégager des

moyens financiers, mais le plus difficile pour une pharmacie en ligne n'est pas la mise en place de la partie médicale, de l'emballage et de l'expédition. Ce qui est compliqué pour ce métier à part, c'est d'exister.

### En quoi la donne va-t-elle changer ?

Ce qui changera clairement les choses, c'est la faculté qu'auront les pharmacies en ligne de disposer d'un entrepôt déporté qui n'aura plus l'obligation d'être dans le quartier de la pharmacie, comme la réglementation nous y contraint aujourd'hui. Je sais que cela ne va pas plaire à tous les acteurs de la profession, mais cette mesure pourra faciliter la logistique, nous faire gagner de l'argent et donc influencer sur le niveau des prix.

### Les évolutions annoncées par le Premier ministre vont-elles assez loin ?

C'est plus compliqué que cela. La pharmacie en ligne doit faire face à trois problématiques : la contrefaçon, l'impossibilité pour les pharmaciens français de communiquer et la distorsion de concurrence qui en résulte face à nos homologues européens. En ce qui concerne la contrefaçon, nous alertons les pouvoirs publics. Ils se doivent

d'avertir la population sur la nécessité d'acheter sur un site Internet sécurisé. Nous n'avons pas le droit de communiquer là-dessus.

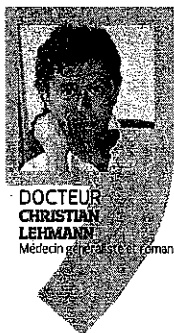
Par ailleurs, cette interdiction de publicité empêche les pharmacies en ligne françaises de remonter dans les moteurs de recherche. Il est acquis que nos concurrents belges, néerlandais ou suisses achètent des mots-clés chez Google. Avec pour résultat de capter au moins 100 millions d'euros du marché français. Nous sommes aujourd'hui encerclés au niveau européen.

**Agnès Buzyn, ministre de la Santé, devrait à la demande d'Édouard Philippe auditionner les professionnels de santé, médecins et pharmaciens. Quelles seront vos propositions ?**

Que le Premier ministre se penche pour la première fois sur la pharmacie en ligne est un bon début. Je serai sans doute auditionnée comme d'autres acteurs du marché. Pour l'heure, j'invite la ministre de la Santé à visionner la vidéo qu'a mise en ligne mon adjointe Constance Coquerel, qui résume très bien la situation de la pharmacie en ligne française.

● Propos recueillis par M. B.

## Qu'ont-ils fait de notre système de santé?



DOCTEUR  
CHRISTIAN  
LEHMANN

Médecin généraliste à Cest, Comander

**M**édecin généraliste depuis trente-cinq ans, j'ai vu se succéder les ministres, les réformes de la dernière chance, les économistes dédaigneux, sans que soit jamais remis en question le paradigme martelé depuis les années 1980 : la santé coûtait trop cher et les patients irresponsables étaient poussés à la dépense par des médecins profitant d'une situation de rente. Le médecin généraliste était considéré comme une bactérie dont l'apparition dans un bassin de population antérieurement sain suffisait à générer des dépenses, comme si par sa seule présence ce docteur Knock contaminait les bien portants. Et parce que, comme le disait l'humoriste H.L. Mencken, « pour chaque question compliquée il y a une réponse simple, évidente et fautive », ministres et économistes tombèrent d'accord : diminuer le nombre de médecins en exercice comblerait le trou de la Sécurité sociale, selon l'adage lumineux « moins de médecins, donc moins de maladies, et moins de dépenses ».

Trente-cinq ans plus tard, toujours aux manettes, ces génies n'ont pas désarmé. L'exemple le plus lumineux est probablement Gilles Johanet, ex-directeur de la Caisse nationale d'assurance-maladie, architecte forcené de la diminution drastique du nombre de médecins formés dans les années 1990. Après un passage aux assurances privées AGF en 2006 où il tentera de mettre en place un service de médecine pour VIP, il se retrouve procureur général près la Cour des comptes, poste d'où il peut continuer, en manteau d'hermine, à fustiger l'incurie de médecins de ville incapables d'assurer l'accès aux soins.

Entre-temps, le désastre savamment mûri par une palanquée de politiques et d'économistes uniquement préoccupés de diminuer le coût de la protection sociale a porté ses fruits. Les cabinets médicaux ferment sans repreneur, un nombre grandissant de Français ne trouve plus de médecin traitant, les élus locaux

s'inquiètent, paient des officines pour tenter de faire venir sur le territoire un médecin roumain ou espagnol qui souvent, devant la complexité administrative du système français, baisse les bras. La pyramide des âges des médecins en exercice confirme qu'inévitablement la France va encore perdre un cinquième de ses généralistes dans les cinq ans à venir, alors que la population vieillit. Les jeunes diplômés choisissent un exercice salarié ou partent à l'étranger, constatant la pénibilité du métier, les horaires à rallonge, la suspicion constante des tutelles, l'équation économique fragile d'un exercice libéral en apparence seulement, dont les tarifs sont volontairement maintenus vers le bas pour assurer que les médecins travaillent beaucoup.

Les indicateurs de santé stagnent, et les solutions proposées par ceux-là mêmes qui fustigeaient hier ces médecins trop dispendieux en disent très long sur

leurs motivations. Il n'est nullement question de maintenir un système de santé publique efficace, mais d'utiliser tous les artifices pour retarder le moment où la population se tournera vers les responsables de cette catastrophe et exigera des comptes.

**Il n'est nullement question de maintenir un système de santé publique efficace, mais d'utiliser tous les artifices pour retarder le moment où la population exigera des comptes**

Ainsi, en décembre 2011, Françoise Tenenbaum, experte en santé du Parti socialiste, imaginait faire appel aux vétérinaires pour pallier la désertification médicale avec une année de formation en plus : « Vous allez me dire que c'est de la sous-médecine, mais en milieu rural je

suis sûr que ce serait bien accepté par les populations... » Le tollé qui suivit cette insanité n'empêcha pas l'élu socialiste de poursuivre sa carrière.

Aujourd'hui, c'est au sein de La République en marche que fusent les idées de génie. Thomas Mesnier, rapporteur

du projet de loi santé de la ministre Agnès Buzyn, propose de permettre aux pharmaciens de prescrire des médicaments sans consultation médicale. Adieu Hippocrate, il importe peu que le patient soit examiné

au moment que l'industrie pharmaceutique y trouve son compte et que la population se croit prise en charge. Dans le même temps, Nicolas Revel, actuel directeur de la Caisse nationale d'assurance-maladie, pressenti pour le poste de secrétaire général de l'Élysée, propose aux médecins d'embaucher des assistants médicaux pour les décharger du travail administratif... que leur impose l'Assurance-maladie, à charge pour eux de doubler le rythme des consultations! Pratiquer la médecine à l'abatage pour masquer l'incurie de trente-cinq ans de fourvoiement acharné, c'est leur projet!

Absente des thèmes choisis par Emmanuel Macron, la santé s'est invitée dans le grand débat national. Hier, le sentiment de relégation d'une partie de la population n'inquiétait guère le pouvoir, pourra que les comptes semblent tenus. Mais aujourd'hui, près de quatre millions de Français vivent dans des territoires à la situation alarmante, et le désert s'étend jusque dans les grandes villes. Demain, il ne sera plus possible à des think-tanks d'économistes « indépendants » sponsorisés par des assureurs de pointer du doigt une supposée mauvaise répartition des médecins sur le territoire. Le politique a choisi d'asphyxier la médecine de ville, et le généraliste a fait les frais d'un aveuglement quasi généralisé de la gauche parce que son statut de « libéral » permettait de l'accabler de tous les maux et que la situation dramatique de l'hôpital (elle-même en partie due à l'absence d'investissement sur les soins de première ligne en ville) accaparait les revendications solidaires.

Aujourd'hui, alors que toute une génération de médecins va partir en retraite, la question que les décideurs politiques redoutent est sur toutes les lèvres : « Qu'ont-ils fait de notre système de santé? »



Lire aussi PAGE 25

## Quelles missions pour le pharmacien dans le parcours de soins du patient?



CHRISTIAN-ERIC  
MAUFFRÉ

Membre de l'Académie nationale de pharmacie, Président du Centre européen d'intérêt et de développement de l'officine (Ceido)

**E**n 2009, la loi HPST (hôpital, patients, santé, territoires) a révolutionné la pratique officinale. En dix ans, dans le cadre d'une stratégie de santé fondée sur la prévention, le dépistage et l'accompagnement, de nouvelles missions ont été successivement confiées au pharmacien en accompagnement de la dispensation des médicaments.

**Le pharmacien est d'abord un professionnel de santé**

La croissance des maladies chroniques, le développement de la résistance aux antibiotiques, la chute de la couverture vaccinale, le coût financier et humain pourtant évitable de la mauvaise observance médicamenteuse : face à tous ces défis auxquels est confrontée la santé publique, le pharmacien, expert, proche et disponible, est tout désigné pour délivrer au patient les bons messages. Dès

2013, les « entretiens pharmaceutiques » ont permis d'apprendre à certains patients à suivre des traitements difficiles à gérer. Depuis 2018, grâce aux « bilans partagés de médication », les pharmaciens peuvent analyser les ordonnances des patients âgés afin de signaler au médecin traitant de possibles interactions entre les prescriptions, ou conseiller l'usage d'un pilulier, par exemple, pour faciliter la prise du traitement. Surtout, avec 700 000 personnes vaccinées, dont plus de 20 % pour la première fois et un tiers de plus de 70 ans, la généralisation de la vaccination contre la grippe par les pharmaciens est largement justifiée.

Pour accompagner les patients cancéreux, de plus en plus nombreux, le pharmacien peut aussi désormais, en coordination avec les services d'oncologie et le médecin traitant, les aider à gérer et à pallier les effets secondaires des traitements.

**Patients : de nouvelles attentes**

Dépistage, prévention, conseil, éducation thérapeutique : plus le pharmacien délivre de services, plus le suivi du patient à l'officine est personnalisé. Outre leur traditionnel atout proximité et disponibilité, les pharmaciens disposent de nouveaux outils à même de faci-

liter le dialogue et de renforcer les garanties de sécurité pour le patient. Pionniers du numérique en santé avec le Dossier pharmaceutique (DP), on leur doit d'avoir encouragé le bon usage du médicament en globalisant l'historique de dispensation de toutes les officines, tout en veillant à garantir la sécurité et la continuité de la dispensation dans une démarche qualité collective. Surtout, le nouveau patient, multi-équipé, connecté, socionaute et cyberconsommateur, attend encore plus de conseil pour utiliser les nouveaux outils santé sans risque. L'e-pharmacie, c'est la vitrine digitale d'une pharmacie physique

pour commander ses médicaments à distance avec le conseil et la garantie de la dispensation pharmaceutique, ce qui n'est pas le cas directement sur Internet... Le nouveau pharmacien est formé pour ses nouvelles missions, qu'il s'agisse de vacciner ou de guider le patient dans le monde souvent aléatoire des autotests et des objets connectés. Les patients qui ont du mal à se déplacer peuvent être livrés à domicile pour démarrer leur traitement ou renouveler leur ordonnance. Et la téléconsultation à l'officine, telle que prévue par la loi, va faciliter l'accès aux soins de ceux qui habitent certains territoires en désert sanitaire.

**Santé : vers un système plus concerté?**

La croix verte reste la balise qui éclaire le parcours de soins du patient dans un système de santé appelé à plus de numérisation, d'interconnexions et donc d'interopénétration. Le défi est d'assurer dans l'avenir la meilleure qualité du partage des informations entre tous les acteurs du soin pour mieux personnaliser et sécuriser le service dû au patient. Les pharmaciens sont déjà engagés dans la santé digitale ; certains freins à l'élargissement de leur rôle, en matière de droit de prescription notamment, mériteraient dès lors d'être levés, comme en Suisse et au Québec, par exemple, dans une relation de coopération et de confiance interprofessionnelle, pour le plus grand intérêt de tous les patients, sur tout le territoire.

RETROUVEZ  
TOUS NOS AVIS  
D'EXPERTS  
SUR  
LEFIGARO.FR

**GRAND DÉBAT PUBLIC  
À L'ACADÉMIE DE PHARMACIE**  
Le mercredi 27 mars, de 14 heures à 17 heures, l'Académie nationale de pharmacie vous invite à échanger autour de trois thèmes d'actualité :  
- les ruptures d'approvisionnement en pharmacie ;  
- les vaccins et la vaccination ;  
- les autotests et tests rapides d'orientation diagnostique.  
Entrée libre, sur inscription à : info@acadpharma.org  
Salle des Actes, faculté de pharmacie, université Paris-Descartes, 4, avenue de l'Observatoire, Paris VIIe.

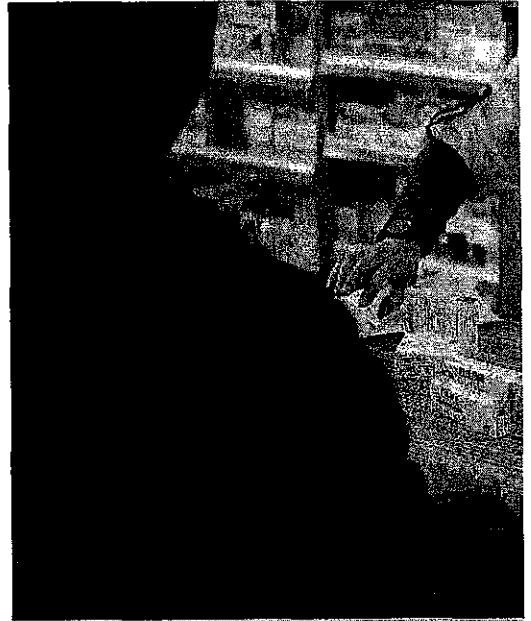




## Gilles Bonnefond

pharmacien titulaire à Montélimar, préside l'Union des Syndicats des Pharmaciens d'Officine (USPO).

“Cela correspond au besoin des patients”



### Faut-il donner un droit de prescription aux pharmaciens?

Oui. Cette possibilité nouvelle offerte aux pharmaciens correspond à un besoin des patients. Les médecins sont débordés et les urgences, saturées. Nous pourrions délivrer certains médicaments sans diagnostic du médecin, en respectant un protocole de soin. Cela existe dans d'autres pays. En Suisse, on en a élaboré un pour vingt-six pathologies. Au Canada, quand survient une épidémie de grippe ou de gastro-entérite, les autorités produisent des ordonnances collectives et les pharmaciens délivrent le traitement après un rapide questionnaire. De même avec la maladie de Lyme, provoquée par une morsure de tique : les pharmaciens canadiens sont autorisés à ôter la tique enfoncée dans la peau et à prescrire un traitement.

### Vous proposez donc de vous substituer au médecin pour certaines pathologies...

Les médecins ont besoin qu'on leur dégage du temps. Les pharmaciens peuvent y contribuer sans coût supplémentaire pour l'assurance-maladie. On ne répondra pas à toutes les demandes bien sûr, mais si 30% ou 40% des patients peuvent avoir une réponse rapide, c'est déjà satisfaisant. Nous croyons à la coordination des soins. C'est l'esprit de cette loi, qui veut multiplier par cinq le nombre de communautés professionnelles territoriales de santé (CPTS) et mettre fin à

l'exercice isolé d'ici à 2022. Il est plus courageux de se réorganiser que de clamer qu'il y aura un jour des médecins partout, y compris dans les campagnes.

### Quelles pathologies pourraient être ainsi soignées?

Prenons le cas d'un abcès dentaire. Le dentiste ne peut rien faire d'autre que prescrire un antibiotique et un antidouleur. Pourquoi ne pas autoriser les pharmaciens à délivrer ce médicament? Ce sera encadré : une seule boîte à la fois et en tenant le dentiste informé. En ce qui concerne les angines, il existe un test pour faire la distinction entre celles qui sont d'origine virale et celles qui sont bactériennes. Ce test peut être réalisé en pharmacie, ce qui évite d'envoyer tout le monde chez le médecin, et nous pouvons prendre en charge les premières. Aujourd'hui, les médecins sont tellement débordés qu'ils n'ont même pas le temps de faire le test.

### Les pharmaciens ont intérêt à vendre des médicaments. N'y a-t-il pas conflit d'intérêts?

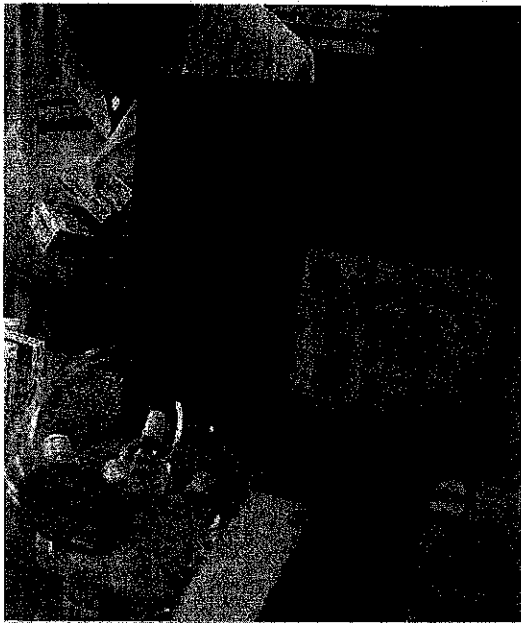
Ces trois dernières années, nous avons nettement réduit nos marges sur les médicaments classiques. Nous recherchons en priorité une revalorisation de notre rôle. Et dès lors que les médicaments que nous délivrons sont identifiés par l'assurance-maladie, un pharmacien qui agirait par opportunisme serait immédiatement rattrapé.

PROPOS REQUEILLIS PAR MORGANE BERTRAND

## DOIT-ON AUTORISER LES PHARMACIENS À PRESCRIRE DES MÉDICAMENTS ?

Par CAROLE BARJON et MORGANE BERTRAND

Le système de santé du XXI<sup>e</sup> siècle évolue et les médecins vont devoir s'y habituer. Déserts médicaux, vieillissement de la population, explosion des maladies chroniques (diabète, pathologies cardiovasculaires, cancers, etc.), autant de raisons qui amènent le gouvernement à changer les règles du jeu, surtout en matière de prescription des médicaments. La loi santé, votée cette semaine en première lecture, donne désormais aux pharmaciens la possibilité, sous conditions, de



délivrer certains médicaments sans ordonnance. Cela concernerait les « pathologies bénignes » comme les angines, cystites ou conjonctivites. Présents sur tout le territoire avec environ 22 510 officines, les « nouveaux apothicaires » pourraient en effet être mis à contribution pour faciliter l'accès aux soins, notamment dit-on dans la majorité, dans les déserts médicaux. Soucieux de valoriser leurs compétences professionnelles, ils applaudissent des deux mains. Compte tenu des conditions strictes qui encadrent cette mesure, les syndicats de médecins, eux, n'ont pas pu, ou pas su, se faire entendre. Une chose est sûre : de nombreux patients gagneront en rapidité pour se faire soigner. Mais cette mesure n'est pas la solution à tout. Et probablement pas au problème des déserts médicaux, mis en avant depuis le mouvement des « gilets jaunes ». La suppression du numerus clausus augmentera, à terme, le nombre de praticiens. Mais rien ne dit que ceux-ci s'installeront spontanément dans les « déserts ». ■



## Jacques Battistoni

préside MG France, syndicat des médecins généralistes.  
Il exerce en Normandie.

# “Un cadeau aux pharmaciens sans soulager les médecins”

### **Faut-il donner un droit de prescription aux pharmaciens ?**

Non, chacun son rôle. Celui du médecin est de prescrire, celui du pharmacien est de délivrer. Prescrire nécessite de réaliser un examen clinique et suppose une bonne connaissance du patient. De plus, le pharmacien a intérêt financièrement à vendre des médicaments. Comment imaginer qu'il puisse alors les prescrire ? La séparation des deux rôles doit rester nette. C'est une question de santé publique.

### **Le législateur prévoit toutefois des garde-fous : formation des pharmaciens, lien avec le médecin traitant et protocoles à suivre...**

C'est vrai, mais de tels protocoles existent déjà au niveau local : certaines maisons de santé ont rédigé, avec l'ensemble des acteurs de leur territoire – médecins, infirmières, kinés, podologues, pharmaciens – des conduites à suivre répondant à des modalités précises. Dans ce cadre, le pharmacien peut, par exemple, adapter la posologie ou proposer des médicaments ; suggestions validées ensuite par le médecin. Puisque cela se fait déjà au cas par cas, pourquoi l'inscrire dans la loi ?

### **Cette disposition est censée faciliter l'accès à la santé. Contrairement aux cabinets médicaux, on trouve des pharmacies partout...**

Le problème de fond est bien celui de la désertification médicale. Mais penser qu'on résoudra le problème en ôtant aux médecins la responsabilité de prescrire des médi-

caments pour des pathologies courantes est une erreur. Ce ne sont pas ces actes-là qui prennent du temps dans l'activité d'un médecin, c'est l'accompagnement de patients qui souffrent de pathologies multiples, l'organisation du maintien à domicile... Des situations de plus en plus fréquentes compte tenu du vieillissement de la population et de l'explosion des maladies chroniques. Le législateur fait là un cadeau aux pharmaciens sans soulager les médecins de la partie la plus difficile de leur travail !

### **La loi invite les professionnels de santé à travailler davantage ensemble. Autoriser le pharmacien à délivrer des médicaments sans ordonnance, n'est-ce pas un aspect logique de cette collaboration ?**

La collaboration peut se faire en définissant des pratiques adaptées au niveau territorial. Nous négocions actuellement avec l'assurance-maladie un accord sur les assistants médicaux et sur la coopération entre tous les professionnels de la santé. Et alors que nous montrons notre volonté de contractualiser, voilà que le législateur nous dit comment nous organiser pour résoudre un problème de démographie médicale dont nous ne sommes pas responsables, en nous accusant, qui plus est, de ne pas rendre à la société ce que nous avons reçu lors de nos études. Ces critiques sont inacceptables pour la profession. Nous voulons rester acteurs de notre métier. Laissez-nous négocier tranquillement !

PROPOS RECUEILLIS PAR M.B.

## ENTREPRISES

## Les remèdes pour requinquer les pharmacies

Elles peuvent désormais vendre des médicaments d'urgence, des services de vaccination et de télémedecine.

KEREN LENTSCHNER  
kentschner@lefigaro.fr

**SANTÉ** Révolution en vue dans les officines. Les pharmaciens se réjouissent du rôle accru qui leur est attribué, au centre du parcours de soins. « C'est une reconnaissance de la valeur du pharmacien comme professionnel de santé et non pas comme simple commerçant », résume Carine Wolf-Thal, présidente de l'Ordre national des pharmaciens.

La loi de financement de la Sécurité sociale et la loi santé ont accéléré cette évolution. Dernier épisode en date, lors de l'examen de la loi santé, l'adoption de l'amendement proposé par le député Mesnier (LREM). Il permettra aux pharmaciens de délivrer des médicaments, habituellement prescrits, dans des situations d'urgence (cystite, rhinopharyngite...). Reste à faire avaler la pilule aux médecins, qui ne voient pas tous cette mesure d'un oeil favorable.

## Ces nouveaux actes vont améliorer la rentabilité des officines

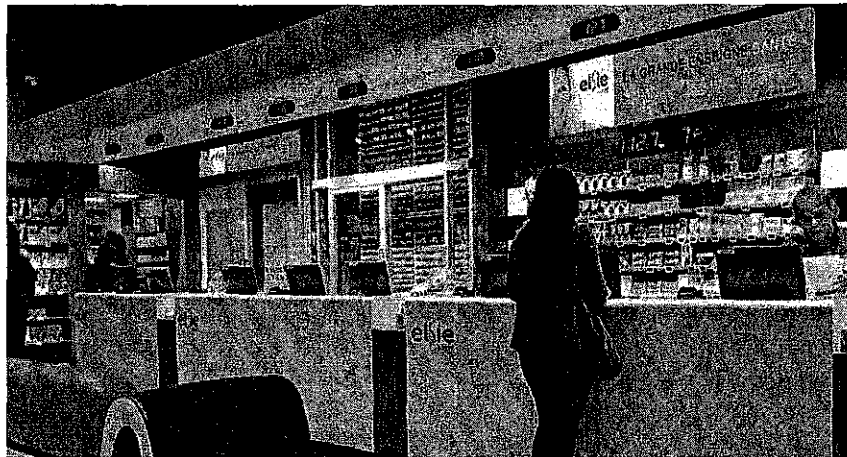
PHILIPPE BESSET, PRÉSIDENT DE LA FÉDÉRATION DES SYNDICATS PHARMACEUTIQUES DE FRANCE

Parmi les nouveaux droits des pharmaciens prévus par la loi santé, figure aussi la possibilité de prolonger des traitements ou d'ajuster la posologie dans le cas de maladies chroniques, de substituer un médicament en cas de rupture ou encore de continuer à délivrer le vaccin contre la grippe sans ordonnance.

« Il y a eu un tournant en 2017 avec l'expérimentation de la vaccination dans quatre régions », observe Carine Wolf-Thal. Elle vient d'être généralisée à l'ensemble du territoire, rémunérée à hauteur de 6,30 euros l'acte. De même, après plusieurs expériences pilotes, la télémedecine va pouvoir être étendue à l'ensemble des officines à partir de cet été. Le pharmacien mettra en relation, dans une pièce dédiée, patients et médecins via une plateforme en ligne, en contrepartie d'une indemnité annuelle de quelques centaines d'euros.

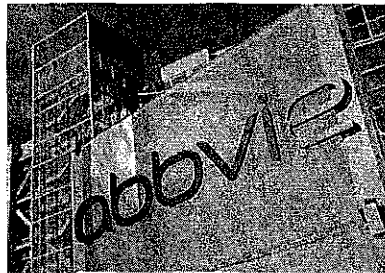
Ces nouvelles missions pourraient générer du trafic supplémentaire dans les officines et aider les pharmaciens à fidéliser leurs clientèles, en particulier dans les zones les plus concurrentielles. Dans les déserts médicaux, où les pharmacies sont souvent l'un des derniers liens avec les patients, elles devraient être une source de visibilité sup-

En 2018, les revenus des pharmacies perçus sur les médicaments remboursables ont atteint 5 milliards d'euros. Ci-dessous : une officine Elsie.



## AbbVie forme les pharmaciens à ses médicaments

Le laboratoire AbbVie a fait de la délivrance de ses médicaments dans les pharmacies de ville, et non plus seulement dans les hôpitaux, l'un de ses axes de développement. SP/ANV/SIPA



On n'est jamais mieux servi que par soi-même. Le laboratoire AbbVie a fait de la délivrance de ses médicaments dans les pharmacies de ville, et non plus seulement dans les hôpitaux, l'un de ses axes de développement. C'est aussi l'une des priorités du gouvernement, qui veut développer les soins en ambulatoire afin de réduire les coûts de l'hôpital.

Le laboratoire a été le premier, il y a un an, à mettre à disposition des patients atteints d'hépatite C un médicament en officine, Mavivret. Ce réseau représente

aujourd'hui 65 % des ventes de ce produit. Depuis juin 2018, Venclyxto, son traitement contre la leucémie lymphoïde chronique (LLC), est exclusivement vendu en pharmacie de ville. « Nous sommes convaincus que dans certaines maladies graves, sortir de l'hôpital a du sens pour le confort des patients et la meilleure utilisation de nos médicaments », explique Pierre-Claude Fumoleau, directeur général d'AbbVie en France. Du jour au lendemain, le pharmacien devient l'un des professionnels de santé de référence pour le malade. Or, à l'inverse du pharmacien hospitalier, il n'est pas forcément un expert de ces pathologies.

## La posologie peut varier

Pour accompagner cette transition, le laboratoire a mis en place il y a six ans une équipe dédiée à la formation des pharmaciens. Un cas unique chez les fabricants de médicaments principauté. Au départ, il s'agissait de former les pharmaciens en dermatologie, en particulier sur le psoriasis (traité par son blockbuster Humira), afin de s'appuyer sur eux pour aider

les patients à s'autodiagnostiquer. Une trentaine de personnes sillonnent le territoire pour aiguiller les officines sur le bon usage des médicaments, leurs éventuels effets secondaires et la compréhension des maladies.

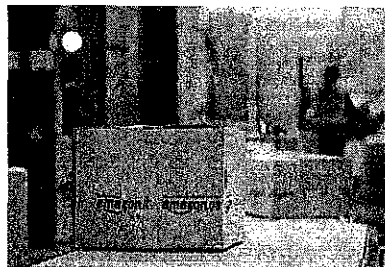
L'enjeu est d'autant plus important que le pharmacien voit passer relativement peu de patients atteints de ces pathologies : ils sont environ 10 000 à être soignés avec Mavivret, 1 000 à 1 500 avec Venclyxto. La posologie de certains médicaments peut varier en fonction des semaines du traitement. « Il y a un vrai enjeu d'efficacité du produit si le patient oublie de le prendre ou le prend mal », ajoute Pierre-Claude Fumoleau. D'autant qu'il s'agit de médicaments onéreux (28 000 euros les huit semaines pour Mavivret) que les pharmaciens ne stockent pas et qu'ils manipulent peu.

AbbVie a fait le choix de distribuer lui-même ses médicaments aux pharmaciens, sans passer par des grossistes-répartiteurs. Le labo dispose de son propre centre de distribution en Eure-et-Loir. D'où son intérêt aussi à cajoler les pharmaciens. K.L.

## L'offensive d'Amazon pour convertir les officines à la vente en ligne

La présence d'Amazon au salon Pharmagora, qui se tient ce week-end à Paris, ne devrait pas passer inaperçue. Pour la première fois, le géant mondial de l'e-commerce loue un stand parmi les pharmaciens et fournisseurs du secteur. « L'idée est de présenter notre modèle de place de marché aux pharmaciens afin de les aider à digitaliser leur activité comme nous le faisons déjà avec des milliers de TPE en France », explique Charlotte Haib, responsable de la marketplace d'Amazon.fr. La présence de l'entreprise américaine est perçue comme une provocation pour certains. « On sait très bien ce qu'ils ont derrière la tête, assure un dirigeant du secteur. Ils se positionnent pour pouvoir un jour vendre en ligne des médicaments. » Aujourd'hui, la vente en ligne de médicaments sans ordonnance n'est autorisée qu'aux officines ayant pignon sur rue. Mais il leur est impossible de passer par une place de marché en

200 officines et parapharmacies commercialisent leurs produits sur le site français d'Amazon. FRANÇOIS BOUCHON/LE FIGARO



ligne (market place) qui n'a pas de magasin physique, telle celle d'Amazon.

Cela n'empêche pas le géant de l'e-commerce d'approcher les pharmaciens et de leur proposer d'utiliser la place de marché d'Amazon pour les produits de parapharmacie, non concernés par les restrictions imposées

aux médicaments. Sur son site français, l'offensive d'Amazon dans ce secteur a démarré il y a dix ans. Aujourd'hui, il compte plus de 50 000 références réparties en sept catégories (visage et

## Amazon a représenté pour nous un tremplin en termes de ventes

JEAN-PHILIPPE, PROPRIÉTAIRE D'UNE PHARMACIE EN SAÛNE-ET-LOIRE

corps, bébés et mamans, hygiène, soins des cheveux, compléments alimentaires...). Ces articles sont vendus en propre ou par des marchands tiers : laboratoires pharmaceutiques, centrales d'achat ou groupements de pharmacie... On y trouve aussi des discounters en ligne comme Santediscount.com.

200 officines et parapharmacies y commercialisent aussi

leurs produits. La plupart font également confiance à Amazon pour expédier leurs produits. « Amazon a représenté pour nous un tremplin en termes de ventes », explique Jean-Philippe, propriétaire d'une pharmacie en Saône-et-Loire, dans une ville de 6 000 habitants. Cela a modifié les relations avec nos fournisseurs. Nous avons pu baisser les prix d'achat tout en augmentant nos marges. »

Ce pharmacien, qui propose plus de 800 produits sur Amazon depuis un an, prévoit d'étendre ses ventes cette année à six pays européens. Il a dû recruter deux personnes pour gérer cette activité supplémentaire. « La tentation est grande d'aller sur Amazon en raison du trafic et de la notoriété générés, commente un professionnel. Mais il faut assumer de payer plus de 25 % de frais à un acteur qui sera peut-être demain leur principal concurrent. » K.L.

système d'honoraires à l'acte, quel que soit la prix des médicaments délivrés, explique Philippe Besset. Cela nous permettra de stabiliser notre activité. Compte tenu de la baisse des prix des médicaments, de l'ordre d'un milliard d'euros par an, nous allions à la catastrophe économique. »

La chute des prix des médicaments observée depuis dix ans a mis en péril les officines. En 2018, les revenus des pharmacies perçus sur les médicaments remboursables ont atteint 5 milliards d'euros, soit une baisse de 11,5 % en dix ans. Beaucoup de professionnels se sont reportés sur la parapharmacie pour survivre. Mais la guerre des prix y est vive. Cela a accéléré les regroupements entre pharmacies qui permettent de mutualiser les moyens et entraîné une rationalisation du parc. Il y a un millier d'officines de moins qu'il y a cinq ans dans l'Hexagone (21 535), selon la FSPF.

Le cas américain servira-t-il d'inspiration ? Pour doper les services de santé dans ses points de vente, la chaîne CVS teste à Houston un nouveau concept, HealthHUB, où 20 % de la surface leur est dédiée. Au programme, dépistage du diabète, coaching d'un diététicien, cours de yoga... ■

## EN BREF

## LA FRANCE FINANCE LES PME AFRICAINES

Le ministre de l'Économie, Bruno Le Maire, a lancé vendredi à Dakar l'initiative « Choose Africa », une ligne de financement de 2,5 milliards d'euros, qui doit bénéficier d'ici à 2022 à 10 000 PME et start-up africaines.

## L'INFLATION RALENTIT À 1,1 % SUR UN AN

La hausse des prix à la consommation a légèrement ralenti en mars, à 1,1 % sur un an (contre 1,3 % le mois précédent), malgré un rebond des prix de l'énergie, selon une estimation publiée vendredi par l'Insee.

## LA CONSOMMATION DES MÉNAGES EN BAISSÉ EN FÉVRIER

La consommation des ménages a fléchi de 0,4 % en février, repartant à la baisse après un rebond de 1,4 % en janvier, en raison notamment d'un recul de la consommation d'électricité, selon l'Insee.

## LE NOMBRE DE SOCIÉTÉS CONTRÔLÉES PAR L'ÉTAT AUGMENTÉ

Le nombre de sociétés contrôlées par l'État a continué d'augmenter légèrement en 2017 pour atteindre le nombre de 1751, même si les effectifs de ces entreprises, qui s'élevaient à 767 365 salariés, diminuent, selon l'Insee. Majoritairement, la France a continué d'investir en 2017 dans les secteurs de la santé et du numérique.

## THALYS : 7,5 MILLIONS DE PASSAGERS EN 2018

La compagnie ferroviaire Thalys a transporté plus de 7,5 millions de voyageurs l'an passé (+4,56 % sur un an), qui lui ont permis de réaliser un chiffre d'affaires record, en hausse de 3,6 %, à 527 millions d'euros.

Crédit immobilier : comment réduire le coût de son assurance emprunteur ? [www.lefigaro.fr/economie](http://www.lefigaro.fr/economie)

# À la Une

## Bon usage : ces pharmaciens qui vont plus loin

Surdoses, traitements inadaptés, iatrogénie... un médicament mal utilisé coûte cher au patient comme à la société. Si en France le pharmacien est de plus en plus impliqué dans la lutte contre ce fléau, à l'étranger, des officinaux vont encore un peu plus loin. Tels sont quelques-uns des enseignements de la 3<sup>e</sup> édition du Forum « Bon usage du médicament » qui s'est tenue le 22 mars au ministère de la Santé.

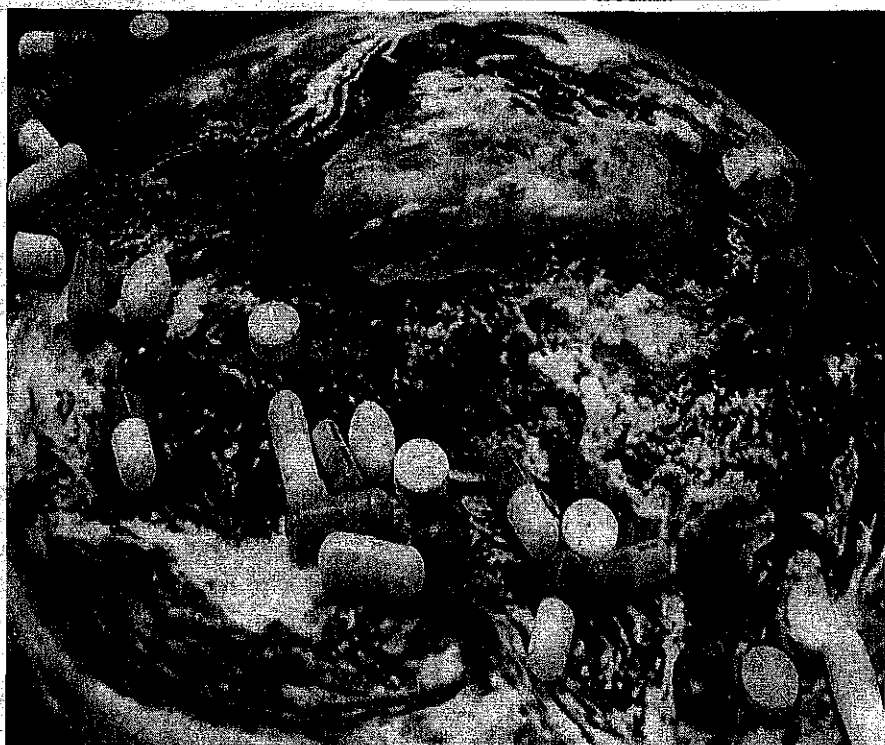
● Il tue cinq fois plus de personnes que les accidents de la route dans notre pays. Le mésusage des médicaments a de lourdes conséquences sur le plan humain mais aussi, bien sûr, au niveau économique.

Près de 38 milliards d'euros seraient perdus chaque année dans le monde à cause des erreurs médicamenteuses, selon l'OMS qui ambitionne de « réduire de moitié la charge mondiale des méfaits dus aux erreurs de médication ». Spécialisée dans les études à destination des entreprises du médicament, IMS Health (aujourd'hui IQVIA) révélait en 2012 un chiffre encore plus effrayant : « 475 milliards d'euros de dépenses en coûts de santé pourraient être évités au niveau mondial par l'usage responsable des médicaments ». Une somme considérable qui représente en moyenne 6 % du budget national dédié à la santé. IMS Health préconisait cinq actions prioritaires pour « des résultats rapides et substantiels », dans un rapport de 2012. Parmi ces pistes, « investir dans les bilans médicaux », « établir une obligation de déclaration d'usage d'antibiotiques » ou encore « encourager la déclaration d'erreurs médicamenteuses ». Mais selon les experts, la priorité numéro un pour lutter contre le mésusage est bien de « renforcer le rôle des pharmaciens dans la gestion de la médication ». Dans plusieurs pays, des officinaux ont déjà prouvé à quel point ils pouvaient être des acteurs clés dans la lutte contre le mésusage des médicaments.

### Les pharmaciens suisses sur tous les fronts

Prendre en charge à l'officine des affections courantes, telles que cystites ou conjonctivites, c'est déjà possible en Suisse grâce au programme netCare, lancé en avril 2012. Pour éviter que les patients sans médecin traitant finissent aux urgences pour des troubles bénins, netCare a voulu permettre aux pharmaciens de faire un premier triage grâce à des arbres décisionnels et des algorithmes développés par pharmaSuisse, l'association des pharmaciens helvétiques. Dans 17 % des cas, le patient quitte l'officine avec des médicaments de prescription et dans seulement 7 % des cas, une réorientation vers un médecin ou les urgences est nécessaire.

S'il a prouvé son efficacité, netCare n'est pas le seul programme qui a permis de renforcer le rôle des pharmaciens dans la lutte contre le mésusage en Suisse. Dans les équiva-



Dans de nombreux pays, des pharmaciens imaginent et expérimentent des moyens de lutte originaux contre le mésusage des médicaments

lents suisses des EHPAD, le pharmacien suit la consommation des médicaments et identifie les priorités de rationalisation. Il anime la réflexion de l'équipe soignante, en étroite collaboration avec infirmiers et médecins. Des cercles de qualité, associant officinaux et médecins ont aussi été mis en place. Les résultats de ces différentes initiatives sont plutôt probants. Le programme netCare est désormais utilisé par certaines caisses d'assurance-maladie du pays. L'intervention du pharmacien dans les EHPAD a entraîné une baisse significative de la mortalité, aucune hausse des hospitalisations et une diminution de la consommation, et donc des coûts en médicaments (-21 % en 8 ans). Ces cercles de qualité ont également amélioré la prescription médicale dans son ensemble, diminué les coûts de l'assurance-maladie et renforcé la coopération interprofessionnelle.

Traitements non adaptés ou mal suivis, mauvais dosages, effets liés à l'iatrogénie... le mésusage doit souvent son origine au manque de communication entre professionnels de santé. C'est ce postulat qui a conduit à la création du programme Chronic Medication Service en Écosse. Un programme qui repose sur la complémentarité médecin/pharmacien. Ainsi, l'officinal peut évaluer la pertinence d'un plan de soins, ce qui permet au médecin de disposer de rapports réguliers sur les problèmes identifiés et les solutions apportées. Testé en 2009 au niveau local, Chronic Medication Service a été étendu, depuis, à tout le territoire écossais.

Toujours dans le cadre de la prise en charge des pathologies chroniques, le programme norvégien Medisins-

tar permet, lui, au pharmacien de mener une consultation de suivi, une, puis cinq semaines après la première dispensation d'un médicament. Plébiscité par les médecins, Medisinsstart a eu un autre effet positif, une meilleure adhésion des patients au processus de soin.

De l'autre côté de l'Atlantique, les pharmaciens québécois sont autorisés à ajuster ou à doser des médicaments pour atteindre des cibles thérapeutiques, depuis 2015. Ils peuvent aussi prescrire une analyse de laboratoire pour s'assurer de l'efficacité du traitement. Dans le même esprit, les officinaux néo-zélandais sont chargés du suivi de la toxicité de la clozapine. Suivi que les pharmaciens réalisent à la suite d'analyses de laboratoire qu'ils ont eux-mêmes demandées.

### La France, « mauvais élève européen »

Bien que différents dans leur mise en œuvre, ces programmes développés à l'étranger reposent tous sur un principe essentiel : le renforcement des compétences des professionnels de santé. Selon un rapport commandé par le ministère de la Santé en 2013 sur « la surveillance et la promotion du bon usage du médicament en France » : « La France est l'un des pays dans lequel les prescriptions et l'usage irrationnels sont les plus nombreux ». Désignée comme « un mauvais élève au niveau européen », dans ce même rapport, la France sait en tout cas dans quelle direction regarder pour trouver quelques pistes d'amélioration.

● Pascal Marie

## Luc Besançon : « Il n'y a pas de plans stratégiques en France »

Fondateur-directeur de Pharmacy and Consulting, Luc Besançon a notamment collaboré avec l'OMS et l'association suisse des pharmaciens sur le programme netCare. Pour cet expert de l'officine, la France doit et peut mieux faire sur la question du mésusage.

**Le Quotidien du pharmacien.** - Comparée à d'autres pays, la France est-elle en retard dans la lutte contre le mésusage des médicaments ?



Luc Besançon. - La France a tout de même été un pays précurseur sur le dossier pharmaceutique par exemple. Ce qui manque côté français sur la question du mésusage, c'est l'absence d'objectifs généraux et de plans stratégiques gouvernementaux. Les professionnels de santé français ne sont pas suffisamment incités à adopter de bonnes pratiques, ni à s'investir dans certains projets. Le gouvernement australien a, par exemple, subventionné NPS MedicineWise (un programme pensé pour améliorer la prescription médicale en amont) et

a incité financièrement médecins et pharmaciens à y participer. Vingt ans après sa création, ce programme a permis à l'assurance-maladie australienne d'économiser 625 millions d'euros. En France, comme il n'y a pas réellement de schéma directeur, ni de plans clairement établis pour favoriser un meilleur usage des médicaments, il est difficile de mobiliser les ressources et de coordonner les actions.

**Comment les officinaux suisses sont-ils parvenus, eux, à renforcer leur rôle sur la prescription et le suivi des traitements ?**

Lorsque le programme netCare a été lancé en Suisse en 2012, les pharmaciens se sont tout de suite rapprochés des médecins mais ces derniers n'ont pas souhaité y participer. Les officinaux ont dû se tourner, dans un premier temps, vers une plateforme de télémédecine. Quand netCare a commencé à réellement prendre forme, les médecins se sont alors impliqués.

Toujours en Suisse, les cercles de qualité sont apparus au niveau cantonal, avec des médecins volontaires à l'origine. Une fois mieux développés, l'association des pharmaciens suisses (pharmaSuisse) a pris le relais pour les mettre en place au niveau national. Expérimenter sur une petite échelle présente un grand avantage : les corporatismes sont moins forts.

**Quelles solutions pourrait-on mettre en place rapidement pour encourager un meilleur usage des médicaments ?**

Il y a un constat irréfutable selon moi, les pharmaciens sont meilleurs que les médecins pour suivre un protocole de soin sur la durée. La dispensation protocolisée, mais aussi la création d'échelons intermédiaires, comme les futures communautés professionnelles territoriales de santé (CTPS) ou les URPS, cela va dans le bon sens. Même si on est encore loin de la Finlande, où le pharmacien a accès à l'indication de traitement (fournie par le médecin). Au Japon ou en Espagne, des éléments pédagogiques sont également mis à disposition des pharmaciens pour qu'ils aillent aussi faire de la prévention et de l'éducation auprès des enfants à l'école. On forme le jeune public à la question du bon usage des médicaments et ces enfants en parlent ensuite à leurs parents, c'est donc positif à deux niveaux. À ma connaissance, aucun programme de ce type n'existe en France aujourd'hui.

● Propos recueillis par P.M.

\* Pharmacy and Consulting est une société privée basée à La Haye (Pays-Bas), fournissant des conseils spécialisés relatifs à l'officine, avec trois domaines de prédilection : les politiques, les nouveaux services et les partenariats innovants.

# Bon usage du médicament Tous sentinelles!

Médecins, pharmaciens, kinésithérapeutes, infirmiers, industriels, autorités sanitaires et pouvoirs publics, tous adhèrent à l'idée de favoriser le bon usage du médicament. Enjeu de santé public, cet élément de pertinence des soins doit être pris à bras-le-corps collectivement.

● Sentinelles naturelles de par leur expertise dans le médicament, les pharmaciens trouvent des alliés de choix auprès de tous les autres professionnels de santé. Des consultations longues des kinés qui ont tout le loisir de s'assurer de la bonne compréhension et de la bonne administration des traitements aux infirmiers qui voient les pharmacies familiales et préparent les médicaments de leurs patients, tous sont des sentinelles de premier plan. Malgré ce consensus, on estime toujours à plus de 10 000 décès et 130 000 hospitalisations dus au mauvais usage du médicament.

## Mauvais usages

« Il n'y a pas un mais des mauvais usages. C'est pourquoi il n'existe pas une mais des solutions », souligne Philippe Lamoureux, directeur général du LEBM, membre avec 17 autres organisations de l'association Bon usage du médicament (ABUM).

Cette association toute récente a présenté un ensemble de recommandations pour lutter contre l'iatrogénie il y a tout juste un an, plutôt bien accueillie par la ministre de la Santé Agnès Buzyn. Si la création d'un observatoire sur le sujet n'a pas encore vu le jour, Jean-Marc Aubert, à la tête de la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES) et pilote du Health Data Hub, souligne que la base de données de l'assurance-maladie est déjà très fournie, tout comme celles des hôpitaux. « L'intérêt est de rapprocher toutes les données médico-économico-sociales-génétiques pour aller plus loin dans la mesure du bon usage du médicament. Le Health Data Hub, plateforme d'exploitation des données de santé, est pour cela un outil facilitant. » Mesurer les conséquences du mauvais usage du médicament est l'un des objectifs poursuivis. La difficulté est de réussir à « entrer dans l'usage d'un groupe de patients pour repérer ce qui doit être amélioré ».

## Travail collaboratif

Pour Gilles Bonnefond, président de l'Union des syndicats de pharmaciens d'officine (USPO), tout se met en place pour favoriser le bon usage du médicament : du changement de mode de rémunération du pharmacien aux accompagnements spécifiques des patients les plus fragiles, en passant par le retour de la disposition relative au rôle du pharmacien correspondant dans la future loi

santé ou l'accès aux informations contenues dans le dossier médical partagé (DMP). Ces changements de fond ne concernent pas que la profession officielle, comme le rappelle Patrick Chamboredon, président du Conseil national de l'Ordre des infirmiers, en se félicitant d'une « implication plus grande des infirmiers dans la future loi santé » et en rappelant que « seuls, on n'est rien, une bonne prise en charge se fait à plusieurs ».

Xavier Cnockaert, chef de pôle gériatrie du centre hospitalier de Beauvais et président de l'ABUM, confirme. « Nous mettons en place des hôpitaux de jour gériatriques

qui illustrent cette collaboration pluriprofessionnelle. Le patient est accueilli par un infirmier, il consulte un kiné, un diététicien, le gériatre, puis le pharmacien fait le point sur son ordonnance et une synthèse pluridisciplinaire est réalisée en fin de journée. Ce travail collaboratif s'enracine dans les techniques professionnelles de chacun. » L'exercice coordonné au service du patient est la meilleure sentinelle.

● Mélanie Mazière

D'après un colloque de l'association Bon usage du médicament.

# PARACÉTAMOL ZENTIVA®




## DOULEUR ET FIEVRE



**PARACÉTAMOL ZENTIVA®**  
500 MG COMPRIMÉ  
BOÎTE DE 16 CP

Paracétamol Zentiva 500 mg, comprimé est indiqué dans le traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles chez l'adulte et l'enfant à partir de 27 kg. Paracétamol Zentiva 1000 mg, comprimé et comprimé effervescent sécable sont indiqués dans le traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles, et dans le traitement symptomatique des douleurs de l'arthrose. Paracétamol Zentiva 1000 mg, comprimé et comprimé effervescent sécable sont réservés à l'adulte et à l'enfant à partir de 50 kg. Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit disponible sur la base de données publiques des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>.

**PARACÉTAMOL ZENTIVA®**  
1000 MG COMPRIMÉ  
BOÎTE DE 8 CP

**PARACÉTAMOL ZENTIVA®**  
1000 MG COMPRIMÉ EFFERVESCENT SÉCABLE  
BOÎTE DE 8 CP

**POUR PASSER COMMANDE**

- ↳ Contactez votre délégué
- ↳ Contactez notre service commercial

Service d'appel gratuits **0 800 089 219**

# ZENTIVA



## DISPENSATION PHARMACIEN Trois bons prétextes pour se réconcilier avec les médecins

© SAGA ORLIC

**Avec trois nouvelles missions qui se profilent, le rôle des officinaux va encore se renforcer. Oui, mais pas n'importe comment. A la seule condition de s'entendre avec les médecins dans le cadre d'une coordination des soins acceptée par tous.**

PAR FRANÇOIS POLYZAUD

**G**rand témoin du dernier forum « Bon usage du médicament » qui s'est tenu le 22 mars au ministère de la Santé, Nicolas Bouzou, économiste, a jeté l'anathème sur les corporatismes qui sont très forts en santé. « *Quand les médecins veulent défendre leurs intérêts et les pharmaciens étendre leurs compétences, le système se dégrade et tout le monde s'appauvrit* », a-t-il mis en garde en conclusion de cette journée. Pharmaciens et médecins devaient-ils en prendre de la graine à un moment charnière de leur histoire professionnelle ? La dispensation protocolisée de certains médicaments à prescription médicale obligatoire (PMO), le renouvellement des traitements chroniques et l'adaptation des posologies par le pharmacien correspondant ont en effet été votés en première lecture devant l'Assemblée nationale lors de l'examen du projet de loi Santé. Matignon a annoncé la réalisation des tests rapides d'orientation diagnostique de l'angine (TROD) en pharmacie et leur remboursement en 2020... Après le parcours d'obstacles législatifs, c'est bien un autre parcours du combattant, plus compliqué encore, qui attend les pharmaciens. Celui qui doit mener à un terrain d'entente avec les médecins, sans lesquels

rien ne sera possible. Car la dispensation protocolisée et le pharmacien correspondant ne verront le jour que dans le cadre d'un exercice coordonné et, pour ce dernier, à la condition d'avoir l'accord du médecin. Sans inter-professionnalité et donc sans réconciliation avec les médecins, point de salut !

### Dispensation protocolisée : le soutien de MG France

Sur le plus gros sujet de discordance, la dispensation protocolisée, le syndicat MG France a finalement rentré ses griffes. En même temps qu'il a décidé de revenir à la table de la négociation interprofessionnelle et en donnant son accord, certes du bout des lèvres, sur cette délivrance. Puisqu'elle est limitée à l'application de protocoles dans le cadre d'un exercice coordonné, MG France estime avoir évité la dérive vers une délivrance inappropriée de médicaments de prescription. Si ce syndicat s'est ravisé, « *c'est pour discuter de ces protocoles. C'est aux équipes de soins primaires de décider de ce qu'il convient de faire ou de ne pas faire et de les mettre en œuvre sur le terrain. Ce n'est pas dans les discussions parlementaires que les thématiques doivent être définies* », explique Jacques Battistoni, président de MG France. Un discours qui devrait conforter Philippe Besset, le nouveau président de la Fédération des syndicats pharmaceutiques de France (FSPF), qui confiait, lors de sa première conférence de presse, « *avoir une marotte : se montrer toujours optimiste* ». Gilles Bonnefond, président de l'Union des syndicats de pharmaciens d'officine (USFO), salue aussi le revirement sur l'aile de MG France. « *Il ne faut pas que cela soit une manœuvre, je veux qu'il y ait du contenu dans les communautés profes-*

*sionnelles territoriales de santé (CPTS), avec des protocoles de prise en charge des patients en soins non programmés* », lance-t-il.

Une fois que lesdits protocoles seront établis et validés par la Haute Autorité de santé (HAS), les syndicats pharmaceutiques devront négocier la rémunération du pharmacien avec l'Assurance maladie, par le biais d'un avenant conventionnel. Gilles Bonnefond voit assez bien cette rémunération varier en fonction du protocole et du temps passé. Avec une rémunération où l'honoraire prend de plus en plus le pas sur la marge, Philippe Besset expose la problématique à résoudre, en prenant l'exemple de Monuril, antibiotique remboursable contre la cystite aiguë : « *Sur prescription, le pharmacien perçoit une rémunération de 8 €, honoraires compris. Sans ordonnance, les honoraires de dispensation à l'ordonnance (0,50 €) pour médicament spécifique (3,50 €) et de garde ne peuvent pas être enclenchés. Ainsi, au lieu d'avoir une rémunération supérieure pour cette dispensation protocolisée avec obligation d'informer le médecin traitant, notamment à l'aide du DMP, celle-ci serait trois fois inférieure à celle d'une délivrance sur ordonnance. Il faut donc la rendre économiquement possible* », conclut-il.

### Pharmacien correspondant : le blocage, toujours le blocage

Comme pour la dispensation protocolisée, l'intervention du pharmacien correspondant dépend de l'élaboration d'un protocole validé par la HAS, dans le cadre d'un exercice coordonné. « *Le pharmacien s'appuiera sur un protocole pour accompagner les patients chroniques. Par exemple, si la surveillance d'un sujet traité pour de l'hypertension artérielle est stabilisée et que les mesures de sa tension sont comprises dans la fenêtre de tir, le pharmacien pourra renouveler le traitement sur 3 mois* », explique Gilles Bonnefond.

Sur ces nouvelles prérogatives, Jacques Battistoni reste pourtant inflexible. « *Le pharmacien correspondant est une bonne chose car le médecin a besoin d'identifier un référent - pharmacien ou infirmier - pour un patient, cela permet de gagner du temps. Mais sur le renouvellement des traitements et les ajustements de posologies, on est sur une ligne rouge à ne pas franchir* », déclare-t-il avec fermeté. Et de justifier sa position : « *Ce travail ne correspond pas à un besoin des patients qui sollicitent un avis médical par téléphone ou par SMS en cas de problème, on ne peut pas tout protocoliser !* » Malgré tout, Philippe Besset garde espoir de vaincre l'opposition des médecins par le dialogue. « *La difficulté dans une négociation interprofessionnelle, c'est que plus il y a de syndicats (5 chez les médecins, 2 chez les pharmaciens), plus c'est difficile de porter la parole*

*d'une profession* », explique-t-il, adressant par là même un clin d'œil à l'USFO. Une campagne éclair lancée sur les réseaux sociaux quelques jours avant son élection le 26 mars a en effet montré que 90 % des 2 760 répondants souhaitaient la réunification des syndicats représentatifs de la profession.

### TROD angine : un protocole ne suffit pas

Pour Gilles Bonnefond, l'annonce gouvernementale sur les TROD est une avancée permettant de lutter contre l'antibiorésistance. « *Nous avons fait une proposition similaire il y a trois ans pour éviter la dispensation à l'unité* », rappelle-t-il. Mais cette avancée doit être suivie d'autres telles que des durées de prescription d'antibiotiques conformes aux recommandations ou une adaptation des conditionnements industriels apportant plus de souplesse dans la dispensation.

Pour lever la fronde des médecins, il propose de travailler avec eux sur un protocole autorisant les pharmaciens à adapter la durée du traitement de chaque molécule prescrite selon les recommandations de la HAS pour lutter contre le gâchis. Philippe Besset va même plus loin. « *Pour les TROD, la coordination des soins n'est pas un prérequis, mais il serait logique de l'y inscrire* ». Renaud Nadjahi, président de l'Union régionale des professionnels de santé (URPS) pharmaciens Ile-de-France, qui a conduit une expérimentation des TROD angine en 2014-2015 dans 600 pharmacies, propose la mise en place de garde-fous. « *Pour éviter les débordements, il faut imposer une vigilance au sein de la profession, au moyen d'une police interne travaillant à partir d'un certain nombre d'indicateurs fournis par les caisses primaires* », suggère-t-il. Ces gages de bonne conduite suffiront-ils à convaincre le président de MG France ? Lui qui oppose « *qu'un TROD ne peut résumer la démarche médicale et diagnostique d'une angine* ». Quant au modèle économique, ce sera une autre paire de manches. Les points de discussion avec l'Assurance maladie ne devraient pas manquer : remise d'une dotation gratuite de tests angine comme avec les médecins, conditions de prise en charge (à la suite d'une prescription et/ou à l'initiative du pharmacien ? Rémunération au temps passé), etc. ☺

### À RETENIR

- Dispensation protocolisée, pharmacien correspondant et TROD sont trois missions qui pourraient faire leur apparition en 2020.
- L'exercice coordonné voire l'accord du médecin sont des prérequis pour pouvoir assurer les deux premières.
- Comme pour la dispensation protocolisée, l'intervention du pharmacien correspondant sera conditionnée à l'élaboration d'un protocole validé par la HAS.

**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 2018/ 2019**

*Semestre printemps  
Session initiale*

---

**FASCICULE n° 1**

---

DUREE DE L'EPREUVE : 2h, comprenant 5 fascicules

Ce fascicule n°1 comprend :

- 1 exercice d'Enzymologie

**Note**

Calculatrice autorisée

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

*J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 5 fascicule(s)  
numéroté(s) de 1 à 5*

Correcteur : Karim Chikh

**UELC Préparation à l'internat 2  
Responsable de l'UE : Magali LARGER**

La mesure de l'activité des  $\gamma$ -glutamyltransférases (GGT) est effectuée selon le principe ci-dessous :

L-  $\gamma$ -glutamyl-p-nitroanilide + glycyl-glycine



L-  $\gamma$ -glutamyl- glycylglycine + p-nitroaniline

On mesure la vitesse de formation du p-nitroaniline (jaune, absorbant à 405 nm), qui sera proportionnelle à l'activité catalytique de la GGT.

Le protocole de mesure est le suivant :

- Dans une cuve thermostatée de 1 cm de trajet optique, introduire :
  - Réactif de dosage (L-  $\gamma$ -glutamyl-p-nitroanilide et glycyl-glycine en tampon TRIS) : 1 mL
  - Sérum : 50  $\mu$ L
- Mesurer la variation d'absorbance à 405 nm à 37°C pendant 1 min

Lors de la mesure de la concentration catalytique des GGT dans le sérum d'un patient, on retrouve les résultats suivants :

Résultats :	Temps (s)	Absorbance
	0	0,05
	10	0,1
	20	0,15
	30	0,2
	40	0,25
	50	0,3
	60	0,35

**Question n°1 : Est-ce que les conditions de vitesse initiale sont maintenues durant toute la mesure d'après les résultats ci-dessus ?**

**Question n°2 : Calculer la concentration d'activité GGT du sérum de ce patient en U/L et en  $\mu$ Kat/L avec  $\epsilon_{405\text{nm}}$  (p-nitroaniline) = 9901 L.mol<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup>**



Pour fabriquer une solution d'étalonnage, les GGT sont purifiées par extraction à partir de foies d'origine animale.

L'homogénat de tissu hépatique obtenu par broyage dans un tampon adéquat possède un volume de 25 litres, contient 50 g/L de protéines et présente une concentration catalytique de 20 UI/L.

A la fin de la purification, on obtient une solution d'un volume total de 100 mL contenant 4 g/L de protéines et présentant une concentration catalytique de 4000 UI/L.

**Question n°3 : Quel est le rendement de l'opération en enzyme?**

**Question n°4 : Quelles sont les activités spécifiques de l'homogénat tissulaire et de la solution obtenue après purification?**

**Q5 : Quel est le facteur d'enrichissement?**

**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 2018/ 2019**

*Semestre printemps*  
Session initiale

**FASCICULE n° 2**

DUREE DE L'EPREUVE : 2h, comprenant 5 fascicules

Ce fascicule n°2 comprend :

- 1 exercice de Chimie analytique

**Note**

Calculatrice autorisée

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

*J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 5 fascicule(s) numéroté(s) de 1 à 5*

Correcteur : Waël Zeinyeh

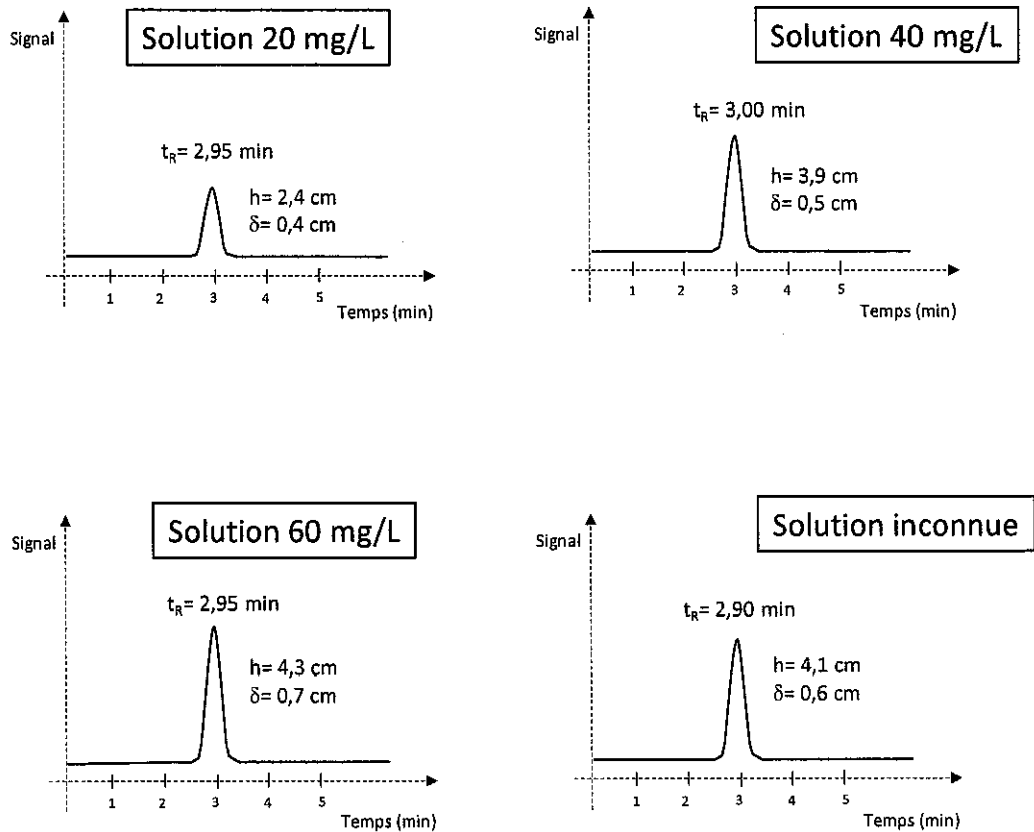
**UELC Préparation à l'Internat 2**  
**Responsable de l'UE : Magali LARGER**

Nous souhaitons doser un composé A dans une solution aqueuse par CLHP couplée à un détecteur adapté.

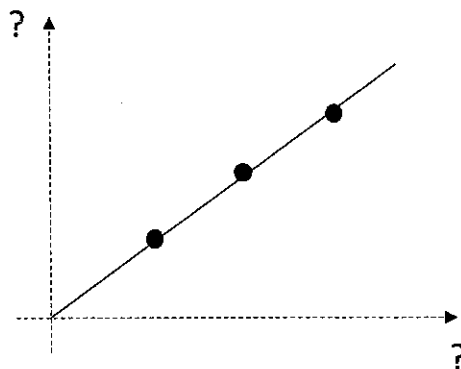
Pour cela, nous préparons une gamme d'étalonnage composée de 3 solutions à concentrations croissantes de A (20, 40 et 60 mg/L) que nous injectons en CLHP.

Ensuite, nous injectons notre solution à concentration inconnue.

- Voici les 4 chromatogrammes obtenus (légende :  $h$  = hauteur du pic,  $\delta$  = largeur à mi-hauteur,  $t_R$  = temps de rétention) :



- Nous traçons ensuite une droite de régression linéaire à partir de la gamme d'étalonnage :



**Question 1 :** Le composé A a une longueur d'onde maximale d'absorption de 620 nm. Quel type de détecteur préconisez-vous à la sortie de la colonne de CLHP ? Justifier.

**Question 2 :** Ecrire sur la droite de régression les titres de l'axe des X et de l'axe des Y.

**Question 3 :** A l'aide de votre calculatrice, trouver l'équation de cette droite (en détaillant vos calculs).

**Question 4 :** Quelle est la concentration de la solution inconnue (en détaillant vos calculs) ?

**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 2018/ 2019**

*Semestre printemps*  
Session initiale

---

**FASCICULE n° 3**

---

DUREE DE L'EPREUVE : 2h, comprenant 5 fascicules

Ce fascicule n°3 comprend :

- 1 exercice de Biophysique

Note

Calculatrice autorisée

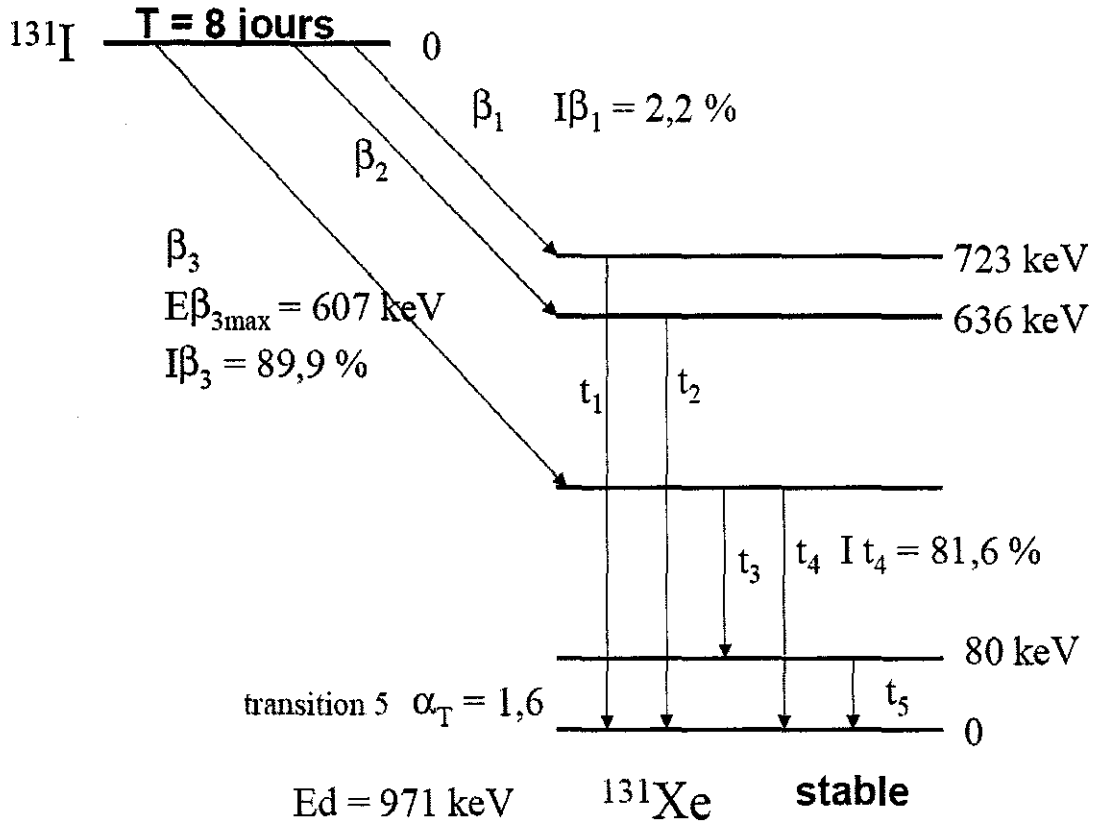
*J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 6 pages numérotées de 1 à 6*

*J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 5 fascicule(s) numéroté(s) de 1 à 5*

Correcteur : David Kryza

**UELC Préparation à l'internat 2**  
**Responsable de l'UE : Magali LARGER**

Le schéma de désintégration de l'iode 131 est le suivant :



$E_d$  = énergie disponible entre les niveaux fondamentaux

**Question 1.** Dresser le tableau des rayonnements émis par l'iode 131 en distinguant les rayonnements particuliers des rayonnements électromagnétiques en donnant leurs énergies.

Dans le domaine médical on utilise des gélules dont l'activité est égale au maximum à 4 GBq.

**Question 2.** Quelle est la masse d'iode radioactif d'une gélule de 4 GBq ?

On donne  $\lambda = 1.10^{-6} \text{ s}^{-1}$   $N_A = 6,022.10^{23} \text{ mol}^{-1}$

**Question 3.** Calculer le temps de demi-vie de l'iode 131

On administre à un patient, par voie orale, une gélule contenant de l'iode 131. L'absorption digestive de l'iode est rapide et totale. On étudie ensuite, au moyen d'un compteur, l'évolution dans le temps de l'activité de l'iode 131 présent dans la thyroïde du patient.

La valeur maximale enregistrée est de 412 236 impulsions par minute (ipm) à  $t = +2$  heures post administration.

**Question 4.** Sachant que le rendement global du compteur utilisé est de 2.2% et que la thyroïde de cette personne a fixé 48% de la quantité administrée, quelle était, en kBq, l'activité totale d'iode 131 présente dans la gélule.

**Question 5. On administre à un nouveau patient une gélule de 3700 MBq d'iode 131 qui se fixe entièrement sur la thyroïde. Calculer le temps (en j) au bout duquel l'activité de la thyroïde a diminué de moitié. On donne la période biologique de l'iode  $T_b = 138$  j.**

**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 2018/ 2019**

*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 comportait 6 pages numérotées de 1 à 6*

*J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 5 fascicule(s) numéroté(s) de 1 à 5*

Correcteur : Magali Larger

**UELC Préparation à l'internat 2**  
**Responsable de l'UE : Magali LARGER**



Un médicament doit être administré chez un patient P dans l'objectif d'atteindre une concentration cible de 10 mg/L. Dans le RCP du médicament, les paramètres pharmacocinétiques sont les suivants : modèle mono-compartimental, demi-vie de 8h et volume de distribution de 112L.

**Question 1 :** Quelle dose de charge et quelle vitesse de perfusion doit-on recommander pour atteindre la concentration cible ?

**Question 2 :** Le médicament est commercialisé en flacon de 5mg/mL. Quelle sera la vitesse de perfusion en mL/h ?

**Question 3 :** Le médicament est perfusé chez Monsieur P à la vitesse de 100 mg/h pendant 16 heures (sans administration de dose de charge). Deux heures et quatre heures après l'arrêt de la perfusion, les concentrations chez le patient P sont de 9,4 et 8,5 mg/L respectivement. Quelle était la concentration à l'arrêt de la perfusion chez Monsieur P ?

**Question 4 :** Calculer la demi-vie d'élimination du médicament chez Monsieur P.

**Question 5 :** Calculer le volume de distribution du médicament chez Monsieur P.

**Question 6 :** Si la vitesse de perfusion avait été de 75 mg/h, au bout de combien de temps aurait-on atteint l'état d'équilibre chez Monsieur P ?

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 2018/ 2019**

*Semestre printemps*  
*Session initiale*

---

**FASCICULE n° 5**

---

DUREE DE L'EPREUVE : 2h, comprenant 5 fascicules

Ce fascicule n°5 comprend :

- 1 dossier d'Hématologie

Note

Calculatrice autorisée

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

*J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 5 fascicule(s) numéroté(s) de 1 à 5*

Correcteur : Brigitte Durand

**UELC Préparation à l'internat 2**  
**Responsable de l'UE : Magali LARGER**

MAR... Julie, 29 ans, se présente aux urgences gynécologiques d'un hôpital pour des métrorragies récurrentes qui se sont aggravées la veille. Elle est pâle et ressent une grande fatigue. Le clinicien lui prescrit un hémogramme dont les résultats sont les suivants :

#### NUMERATION GLOBULAIRE

Sg Leucocytes	5,72	G/L
Sg Erythrocytes	4,86	T/L
Hémoglobine	78	g/L
Hématocrite	29,6	%
IDR	21	%
Sg Plaquettes	206	G/L
Sg Réticulocytes	1	%

#### FORMULE LEUCOCYTAIRE

Polynucléaires neutrophiles	0,65
Polynucléaires éosinophiles	0,01
Lymphocytes	0,24
Monocytes	0,10

Sur le frottis, il est noté la présence d'une anisocytose, d'une poïkilocytose modérée et une hypochromie très marquée.

#### Questions

1. Calculer les indices érythrocytaires et interpréter les résultats de l'hémogramme de Julie, en précisant les valeurs usuelles pour chaque paramètre.
2. Définir les termes suivants : anisocytose, poïkilocytose et hypochromie.
3. Compte tenu du contexte clinique, quelle est l'étiologie la plus probable de l'anomalie constatée sur l'hémogramme. Argumentez votre réponse.
4. Quel traitement lui sera vraisemblablement prescrit ?

# ISPB-Faculté de Pharmacie de Lyon

## FASCICULE DE QCM n° 4 (de 1 à 4) EPREUVE DE UELC4 Préparation Internat 4

DFASP1  
Année 2018/2019

*Semestre printemps*  
Session initiale

---

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

### **JEU DE QUESTIONS A**

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

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

Ce fascicule comprend :

➤ 11 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 4 fascicule(s) numéroté(s) de 1 à 4*

**UELC4 Préparation Internat 4**  
**Christelle Machon**

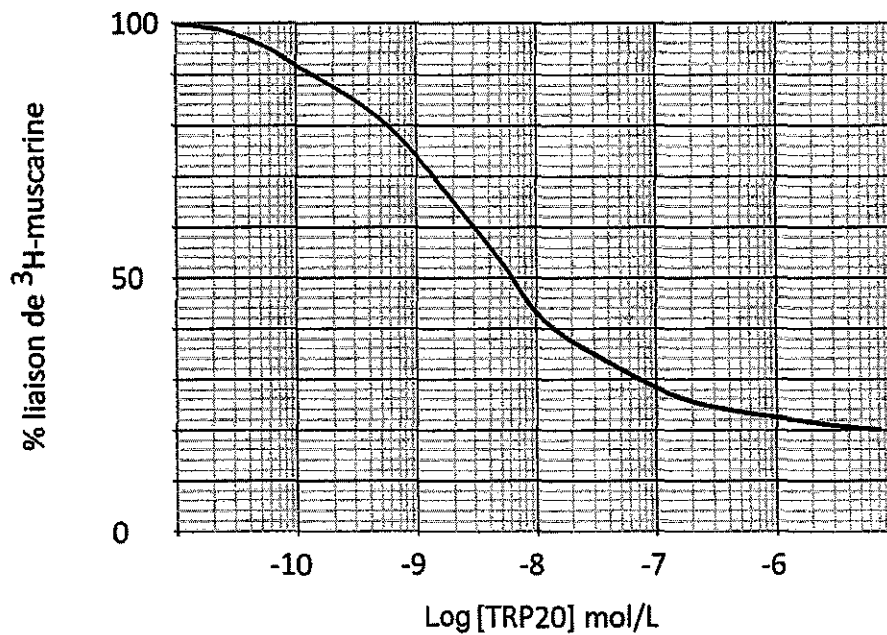
**QCM 1 :** quel est le jeu de question auquel vous répondez ? Voir page de garde de votre fascicule.

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

**QCM 2 :** Concernant le diacide  $H_2A$  ( $pK_{a1} = 3,55$  et  $pK_{a2} = 7,12$ ), indiquez quelle (s) est (sont) la (les) réponse (s) exacte (s) :

- A- Il est possible de fabriquer une solution tampon à pH 9,33 en mélangeant le diacide et du HCl
- B- Il est possible de fabriquer une solution tampon à pH 3,65 en mélangeant le diacide et du HCl
- C- Une solution tampon à pH = 7 fabriquée à partir de ce diacide sera forcément iso-osmolaire au plasma sanguin
- D- L'espèce  $HA^-$  est la forme basique du couple  $H_2A/HA^-$  à  $pK_a = 3,55$
- E- Le titre d'une solution de ce diacide peut être déterminé par une titration volumétrique et en utilisant un pH-mètre

**QCM 3 :** Bob est un jeune pharmacologue qui souhaite étudier la liaison du TRP20 sur les récepteurs muscariniques  $M_3$ . Il choisit de réaliser une expérience de compétition en utilisant 100 nmol/L de muscarine tritiée ( $^3H$ -muscarine) ( $K_D$  pour les  $M_3 = 50$  nmol/L) et des membranes de cellules surexprimant les récepteurs  $M_3$ . Les résultats de son expérience sont présentés sur la figure ci-dessous :



Indiquez quelle (s) est (sont) la (les) réponse (s) exacte (s). D'après ses résultats :

- A- Le TRP20 produit un effet inhibiteur sur les récepteurs  $M_3$
- B- Le TRP20 a une forte affinité pour les récepteurs  $M_3$
- C- Le  $K_I$  du TRP20 pour les  $M_3$  vaut 2 nmol/L
- D- Le  $K_I$  du TRP20 pour les  $M_3$  vaut 1 nmol/L
- E- Le  $K_I$  du TRP20 pour les  $M_3$  vaut 0,67 nmol/L

**L'énoncé suivant concerne les QCM n° 4 et n° 5.**

Mr K, 65 ans, immunodéprimé suite à une chimiothérapie, est admis aux urgences du centre anticancéreux dans lequel il est suivi pour un syndrome fébrile et des céphalées. Il explique que cela fait déjà une semaine qu'il ne se sent pas bien mais que depuis cette nuit, les maux de crâne sont plus intenses et qu'il a même vomi ce matin. Le médecin prescrit un ensemble d'examen et réalise notamment une ponction lombaire. Après deux heures, le laboratoire appelle le médecin pour le prévenir que l'examen direct du LCR met en évidence des petits bacilles à Gram positif. Un diagnostic de méningite est posé.

**QCM 4 :** Parmi les propositions suivantes, quelle(s) est (sont) la(es) proposition(s) exacte(s) ?

- A- La bactérie en cause est vraisemblablement *Haemophilus influenzae*
- B- La présence de 53 globules blancs/ $\mu\text{L}$  et une absence de globules rouges ( $< 100/\mu\text{L}$ ) dans le LCR est en faveur d'un diagnostic de méningite
- C- La formule leucocytaire du LCR a montré une très large prédominance de lymphocytes ( $>90\%$ )
- D- Une hypoprotéinorachie associée à une hypoglycorachie sont mises en évidence lors de l'examen cytochimique
- E- La procalcitonine sera très augmentée dans ce contexte de méningite

**QCM 5 :** Parmi les propositions suivantes, quelle(s) est (sont) la(es) proposition(s) exacte(s) ?

- A- Le traitement de cette méningite repose sur l'administration d'amoxicilline
- B- Lors du traitement de cette méningite, une injection de corticoïdes (dexaméthasone) doit être réalisée de façon concomitante à la 1<sup>ère</sup> injection d'antibiotique
- C- Cette méningite aurait pu être évitée par une vaccination du patient
- D- Une antibioprofylaxie par rifampicine pourra être réalisée pour les sujets contact.
- E- Les hémocultures doivent systématiquement accompagner le diagnostic

**QCM 6 :** Parmi les propositions suivantes, quelle(s) est (sont) la(es) proposition(s) exacte(s) ? Le myélogramme, au diagnostic d'un syndrome myélodysplasique, montre le plus souvent :

- A- Une faible cellularité
- B- Des anomalies morphologiques touchant une ou plusieurs lignées
- C- Une mégalo blastose
- D- Un pourcentage variable de blastes
- E- Une absence de mégacaryocyte

**QCM 7 :** Parmi les propositions suivantes, quelle(s) est (sont) la(es) proposition(s) exacte(s) ?

- A- Un apport protéique modérément majoré permettrait de ralentir l'altération rénale et l'hyperphosphorémie rencontrée chez les sujets insuffisants rénaux chroniques
- B- Substituer une carence en calcium permet de limiter l'hyperphosphorémie rencontrée chez les sujets insuffisants rénaux chroniques
- C- Substituer une carence en vitamine D permet de limiter l'augmentation de la PTH rencontrée chez les sujets insuffisants rénaux chroniques
- D- Substituer une carence en vitamine D permet de corriger une hypocalcémie vraie et une hypophosphorémie
- E- Les diurétiques thiazidiques permettent de corriger une hypocalcémie vraie légère en augmentant la calciurie

**QCM 8 :** Parmi les propositions suivantes, quelle(s) est (sont) la(es) proposition(s) exacte(s) ? Concernant le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase :

- A- C'est le plus fréquent des déficits enzymatiques héréditaires du globule rouge
- B- Il atteint essentiellement les femmes
- C- Il se traduit par une anémie hémolytique à bilirubine libre
- D- Le test à l'antiglobuline est négatif
- E- Le diagnostic de confirmation est réalisé par dosage spectrophotométrique de l'activité enzymatique intra-érythrocytaire

**QCM 9 :** Parmi les propositions suivantes, quelle(s) est (sont) la(es) proposition(s) exacte(s) ? A propos du syndrome néphrotique :

- A- La présence d'une hypoprotéïnémie à 58 g/L est compatible avec ce diagnostic
- B- La présence d'une hypoalbuminémie à 28 g/L est compatible avec ce diagnostic
- C- La protéinurie (> 3g/24h) est due à une altération de la perméabilité du glomérule rénal
- D- Il est peut être secondaire à une autre pathologie comme le diabète
- E- La fuite des facteurs de la coagulation dans les urines est responsable d'un risque hémorragique accru

**L'énoncé suivant concerne le QCM n° 10.**

Un patient de 70 ans consulte son médecin. Il décrit de la fatigue, une constipation, une tendance à avoir soif plus souvent et d'avoir une diurèse augmentée. A l'examen clinique, le médecin note une petite hausse de sa tension artérielle. Un ionogramme est effectué dont les résultats sont présentés ci-dessous.

		Valeurs usuelles
<b>Ionogramme plasmatique : aspect normal</b>		
Sodium :	142 mmol/L	135 – 145
Potassium :	3,9 mmol/L	3,5 – 4,5
Chlore :	101 mmol/L	95 – 105
Bicarbonates :	24 mmol/L	23 – 27
Protéines plasmatiques totales :	75 g/L	65 – 80
Calcium :	2,83 mmol/L	2,20 – 2,60
Phosphore :	0,68 mmol/L	0,8 – 1,4
Glucose :	4,8 mmol/l	3,9 – 5,5
Urée	5,1 mmol/L	2,5 – 7,5
Créatinine :	64 µmol/L	60 – 115
Estimation DFG (CKD-EPI)	93 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	>90

**QCM 10 :** A propos de ce cas clinico-biologique, quelle(s) est (sont) la(es) proposition(s) exacte(s) ?

- A- Le patient présente des signes cliniques liés à sa calcémie
- B- Le patient présente une fausse hypercalcémie
- C- Les anomalies de calcémie et phosphorémie peuvent être la conséquence d'un surdosage en vitamine D.
- D- Les anomalies de calcémie et phosphorémie peuvent être la conséquence d'une hyperparathyroïdie primaire.
- E- Les anomalies de calcémie et phosphorémie peuvent être la conséquence d'une sécrétion tumorale de peptide PTH-like appelé aussi PTH related peptide (PTHrp).

**QCM 11 :** Parmi les propositions suivantes, quelle(s) est (sont) la(es) proposition(s) exacte(s) ? A propos de l'insuffisance rénale chronique :

- A- La présence d'une hyperphosphorémie est un critère de chronicité de l'insuffisance rénale
- 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 nécessite une mesure précise du DFG, son calcul par la formule du CKD-EPI n'étant pas suffisant
- D- La présence d'une hypocalcémie 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



# ISPB-Faculté de Pharmacie de Lyon

## FASCICULE DE QCM n° 4 (de 1 à 4) EPREUVE DE UELC4 Préparation Internat 4

DFASP1  
Année 2018/2019

*Semestre printemps*  
Session initiale

---

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

### **JEU DE QUESTIONS B**

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

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

Ce fascicule comprend :

➤ 11 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*

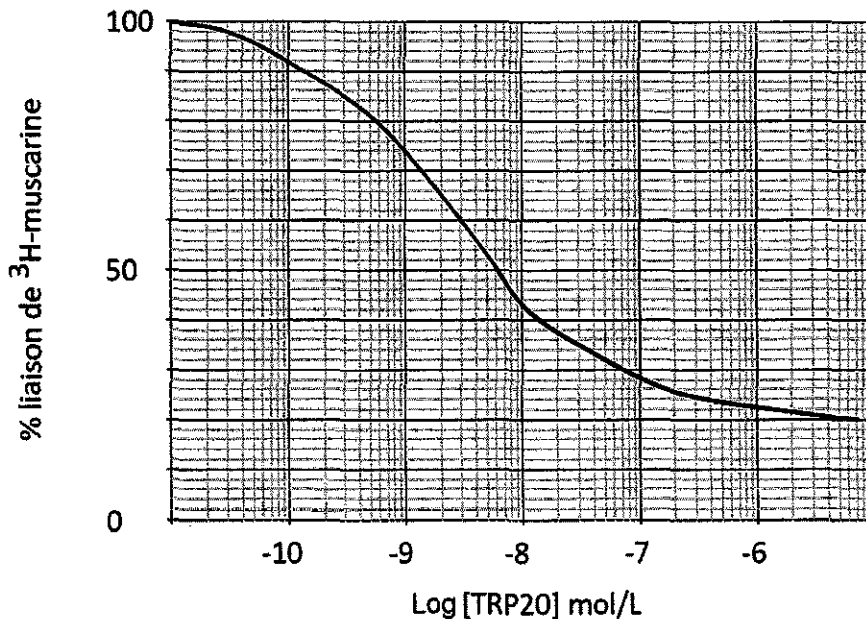
*J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 4 fascicule(s) numéroté(s) de 1 à 4*

**UEL4 Préparation Internat 4**  
**Christelle Machon**

**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 :** Bob est un jeune pharmacologue qui souhaite étudier la liaison du TRP20 sur les récepteurs muscariniques  $M_3$ . Il choisit de réaliser une expérience de compétition en utilisant 100 nmol/L de muscarine tritiée ( $^3\text{H}$ -muscarine) ( $K_D$  pour les  $M_3 = 50 \text{ nmol/L}$ ) et des membranes de cellules surexprimant les récepteurs  $M_3$ . Les résultats de son expérience sont présentés sur la figure ci-dessous :



Indiquez quelle (s) est (sont) la (les) réponse (s) exacte (s). D'après ses résultats :

- A- Le TRP20 produit un effet inhibiteur sur les récepteurs  $M_3$
- B- Le TRP20 a une forte affinité pour les récepteurs  $M_3$
- C- Le  $K_I$  du TRP20 pour les  $M_3$  vaut 2 nmol/L
- D- Le  $K_I$  du TRP20 pour les  $M_3$  vaut 1 nmol/L
- E- Le  $K_I$  du TRP20 pour les  $M_3$  vaut 0,67 nmol/L

**QCM 3 :** Concernant le diacide  $\text{H}_2\text{A}$  ( $\text{p}K_{a1} = 3,55$  et  $\text{p}K_{a2} = 7,12$ ), indiquez quelle (s) est (sont) la (les) réponse (s) exacte (s) :

- A- Il est possible de fabriquer une solution tampon à pH 9,33 en mélangeant le diacide et du HCl
- B- Il est possible de fabriquer une solution tampon à pH 3,65 en mélangeant le diacide et du HCl
- C- Une solution tampon à pH = 7 fabriquée à partir de ce diacide sera forcément iso-osmolaire au plasma sanguin
- D- L'espèce  $\text{HA}^-$  est la forme basique du couple  $\text{H}_2\text{A}/\text{HA}^-$  à  $\text{p}K_a = 3,55$
- E- Le titre d'une solution de ce diacide peut être déterminé par une titration volumétrique et en utilisant un pH-mètre

- QCM 4 :** Parmi les propositions suivantes, quelle(s) est (sont) la(es) proposition(s) exacte(s) ?
- A- Un apport protéique modérément majoré permettrait de ralentir l'altération rénale et l'hyperphosphorémie rencontrée chez les sujets insuffisants rénaux chroniques
  - B- Substituer une carence en calcium permet de limiter l'hyperphosphorémie rencontrée chez les sujets insuffisants rénaux chroniques
  - C- Substituer une carence en vitamine D permet de limiter l'augmentation de la PTH rencontrée chez les sujets insuffisants rénaux chroniques
  - D- Substituer une carence en vitamine D permet de corriger une hypocalcémie vraie et une hypophosphorémie
  - E- Les diurétiques thiazidiques permettent de corriger une hypocalcémie vraie légère en augmentant la calciurie

**QCM 5 :** Parmi les propositions suivantes, quelle(s) est (sont) la(es) proposition(s) exacte(s) ? Le myélogramme, au diagnostic d'un syndrome myélodysplasique, montre le plus souvent :

- A- Une faible cellularité
- B- Des anomalies morphologiques touchant une ou plusieurs lignées
- C- Une mégalo blastose
- D- Un pourcentage variable de blastes
- E- Une absence de mégacaryocyte

**L'énoncé suivant concerne les QCM n° 6 et n° 7.**

Mr K, 65 ans, immunodéprimé suite à une chimiothérapie, est admis aux urgences du centre anticancéreux dans lequel il est suivi pour un syndrome fébrile et des céphalées. Il explique que cela fait déjà une semaine qu'il ne se sent pas bien mais que depuis cette nuit, les maux de crâne sont plus intenses et qu'il a même vomi ce matin. Le médecin prescrit un ensemble d'examen et réalise notamment une ponction lombaire. Après deux heures, le laboratoire appelle le médecin pour le prévenir que l'examen direct du LCR met en évidence des petits bacilles à Gram positif. Un diagnostic de méningite est posé.

- QCM 6 :** Parmi les propositions suivantes, quelle(s) est (sont) la(es) proposition(s) exacte(s) ?
- A- La bactérie en cause est vraisemblablement *Haemophilus influenzae*
  - B- La présence de 53 globules blancs/ $\mu\text{L}$  et une absence de globules rouges ( $< 100/\mu\text{L}$ ) dans le LCR est en faveur d'un diagnostic de méningite
  - C- La formule leucocytaire du LCR a montré une très large prédominance de lymphocytes ( $>90\%$ )
  - D- Une hypoprotéinorachie associée à une hypoglycorachie sont mises en évidence lors de l'examen cytochimique
  - E- La procalcitonine sera très augmentée dans ce contexte de méningite

- QCM 7 :** Parmi les propositions suivantes, quelle(s) est (sont) la(es) proposition(s) exacte(s) ?
- A- Le traitement de cette méningite repose sur l'administration d'amoxicilline
  - B- Lors du traitement de cette méningite, une injection de corticoïdes (dexaméthasone) doit être réalisée de façon concomitante à la 1<sup>ère</sup> injection d'antibiotique
  - C- Cette méningite aurait pu être évitée par une vaccination du patient
  - D- Une antibioprophylaxie par rifampicine pourra être réalisée pour les sujets contact.
  - E- Les hémocultures doivent systématiquement accompagner le diagnostic

**QCM 8 :** Parmi les propositions suivantes, quelle(s) est (sont) la(es) proposition(s) exacte(s) ? A propos du syndrome néphrotique :

- A- La présence d'une hypoprotéïnémie à 58 g/L est compatible avec ce diagnostic
- B- La présence d'une hypoalbuminémie à 28 g/L est compatible avec ce diagnostic
- C- La protéinurie (> 3g/24h) est due à une altération de la perméabilité du glomérule rénal
- D- Il est peut être secondaire à une autre pathologie comme le diabète
- E- La fuite des facteurs de la coagulation dans les urines est responsable d'un risque hémorragique accru

**L'énoncé suivant concerne le QCM n° 9.**

Un patient de 70 ans consulte son médecin. Il décrit de la fatigue, une constipation, une tendance à avoir soif plus souvent et d'avoir une diurèse augmentée. A l'examen clinique, le médecin note une petite hausse de sa tension artérielle. Un ionogramme est effectué dont les résultats sont présentés ci-dessous.

		<b>Valeurs usuelles</b>
<b>Ionogramme plasmatique : aspect normal</b>		
Sodium :	142 mmol/L	135 – 145
Potassium :	3,9 mmol/L	3,5 – 4,5
Chlore :	101 mmol/L	95 – 105
Bicarbonates :	24 mmol/L	23 – 27
Protéines plasmatiques totales :	75 g/L	65 – 80
Calcium :	2,83 mmol/L	2,20 – 2,60
Phosphore :	0,68 mmol/L	0,8 – 1,4
Glucose :	4,8 mmol/l	3,9 – 5,5
Urée	5,1 mmol/L	2,5 – 7,5
Créatinine :	64 µmol/L	60 – 115
Estimation DFG (CKD-EPI)	93 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	>90

**QCM 9 :** A propos de ce cas clinico-biologique, quelle(s) est (sont) la(es) proposition(s) exacte(s) ?

- A- Le patient présente des signes cliniques liés à sa calcémie
- B- Le patient présente une fausse hypercalcémie
- C- Les anomalies de calcémie et phosphorémie peuvent être la conséquence d'un surdosage en vitamine D.
- D- Les anomalies de calcémie et phosphorémie peuvent être la conséquence d'une hyperparathyroïdie primaire.
- E- Les anomalies de calcémie et phosphorémie peuvent être la conséquence d'une sécrétion tumorale de peptide PTH-like appelé aussi PTH related peptide (PTHrp).

**QCM 10 :** Parmi les propositions suivantes, quelle(s) est (sont) la(es) proposition(s) exacte(s) ? Concernant le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase :

- A- C'est le plus fréquent des déficits enzymatiques héréditaires du globule rouge
- B- Il atteint essentiellement les femmes
- C- Il se traduit par une anémie hémolytique à bilirubine libre
- D- Le test à l'antiglobuline est négatif
- E- Le diagnostic de confirmation est réalisé par dosage spectrophotométrique de l'activité enzymatique intra-érythrocytaire

**QCM 11 :** Parmi les propositions suivantes, quelle(s) est (sont) la(es) proposition(s) exacte(s) ? A propos de l'insuffisance rénale chronique :

- A- La présence d'une hyperphosphorémie est un critère de chronicité de l'insuffisance rénale
- 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 nécessite une mesure précise du DFG, son calcul par la formule du CKD-EPI n'étant pas suffisant
- D- La présence d'une hypocalcémie 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

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : UELC4 Préparation Internat 4

N° de PLACE :

Réservé au  
Secrétariat

**ÉPREUVE DE UELC4 Préparation Internat 4**

**DFASP1**  
**Année 2018/ 2019**

*Semestre printemps*  
Session initiale

---

**FASCICULE n° 1 ( de 1 à 4)**

---

DUREE DE L'ÉPREUVE : 2 heures, comprenant 4 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 4 fascicule(s) numéroté(s) de 1 à 4.*

**UEL C4 Préparation Internat 4**  
**Christelle Machon**

**Correcteur : David Kryza**

## ENONCE

L'accident de la centrale Fukushima Daiichi a entraîné des rejets d'éléments radioactifs dans l'atmosphère lors des opérations de dépressurisation des enceintes de confinement des réacteurs. Parmi ceux-ci, l'isotope 132 du tellure ( $Z = 52$ ) décroît pour produire de l'iode 132 ( $Z = 53$ ) ; la période radioactive de la désintégration est  $T_{1/2} = 3,25$  jours.  
 $N_A = 6,02 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$   $1 \text{ u} = 931,5 \text{ MeV}/c^2$

### QUESTION 1

Ecrire l'équation de la réaction mise en jeu lors de cette transformation.

A la suite des opérations, on prélève un mètre cube d'air au voisinage de la centrale. On mesure une activité ambiante de  $6 \cdot 10^4 \text{ Bq/m}^3$ .

### QUESTION 2

Quelle est le nombre de noyaux de tellure 132 rejetés par mètre cube d'air ?

### QUESTION 3

Quelle est la masse de tellure 132 contenu dans le mètre cube d'air 13 jours après le prélèvement ?

Lorsqu'un aérosol de tellure-132 est absorbé sur des poussières de l'air, il se fixe sur des cellules de l'arbre respiratoire ; on se trouve en présence d'un véritable générateur, *in situ*, d'iode 132. A chaque inspiration, ce sont environ 350 ml qui pénètrent dans les alvéoles. Un adulte au repos peut ventiler approximativement chaque minute 4,2 litres d'air. La masse pulmonaire d'un humain est de 1 kg.

### QUESTION 4

En supposant que l'activité ait été constante sur la journée, quel est le nombre de noyaux de tellure inhalés en 24 heures par un adulte au repos ?

L'iode 132 produit par décroissance de tellure est dans un état isomérique ( $^{132m}\text{I}$ ). Les excès de masse de ces deux états isomérique de l'iode impliqués dans cette désexcitation sont :

$$\Delta(^{132}\text{I}) = -85,6999 \text{ MeV}$$

$$\Delta(^{132m}\text{I}) = -85,5799 \text{ MeV}$$

### QUESTION 5

Expliquer la notion d'isomère métastable.

### QUESTION 6

Quels sont les processus d'interaction du rayonnement émis avec la matière ?

### QUESTION 7

L'énergie libérée lors de cette désexcitation est égale à 120 keV.

En supposant que toute l'énergie libérée dans la réaction est emportée par le photon, quelle est la dose efficace reçue en une journée ?

On donne  $W_R = 1$  pour les photons et  $W_{T(\text{poumons})} = 0,12$

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : UELC4 Préparation Internat 4

N° de PLACE :

Réservé au  
Secrétariat

**EPREUVE DE UELC4 Préparation Internat 4**

**DFASP1**  
**Année 2018/ 2019**

*Semestre printemps*  
Session initiale

---

**FASCICULE n° 2 ( de 1 à 4)**

---

DUREE DE L'EPREUVE : 2 heures, comprenant 4 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 4 fascicule(s) numéroté(s) de 1 à 4.*

**UEL4 Préparation Internat 4**  
**Christelle Machon**

**Correcteur : Jordan Téoli**



## ENONCE

Dans le cadre d'une étude concernant une maladie M, 100 hommes (âgés de plus de 18 ans) atteints de M sont sélectionnés au hasard dans la population d'étude et catégorisés en maladie M mineure, modérée ou majeure selon un score de gravité. Différents paramètres sont mesurés, les résultats sont retranscrits dans le tableau ci-dessous :

Gravité de la maladie M	Majeure Score $\geq 20$	Modérée $10 \leq \text{Score} < 20$	Mineure Score $< 10$
Effectif	52	20	28
Age moyen à la 1 <sup>ère</sup> hospitalisation $\pm$ écart-type s (en années)	$6,5 \pm 3,7$	$11,7 \pm 3,8$	$12,9 \pm 4,4$
Nombre de sujets <u>avec</u> délétion associée du gène Z	34	10	8
Nombre de sujets <u>sans</u> délétion associée du gène Z	18	10	20

### QUESTION 1

Calculer l'intervalle de confiance à 95% de la moyenne de l'âge à la première hospitalisation chez les patients avec une maladie M « Majeure ».

### QUESTION 2

Peut-on dire que la gravité de la maladie M est indépendante de la délétion du gène Z au risque 5% ? (Pour répondre à cette question, un seul test statistique est nécessaire).

### QUESTION 3

Chez les patients atteints d'une maladie M de gravité « Modérée », peut-on dire que l'âge moyen à la première hospitalisation est supérieur à 10 au risque alpha de 5% ?

### QUESTION 4

Chez les 100 patients, le coefficient de corrélation linéaire entre le score de gravité de la maladie M (variable X) et l'âge (en années) des patients à la première hospitalisation (variable Y) est estimé à :  $r = -0,6$ .

Existe-t-il une relation linéaire entre les variables X et Y au risque 5% ?

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : UELC4 Préparation Internat 4

N° de PLACE :

Réservé au  
Secrétariat

**EPREUVE DE UELC4 Préparation Internat 4**

**DFASP1**  
**Année 2018/ 2019**

*Semestre printemps*  
Session initiale

---

**FASCICULE n° 3 ( de 1 à 4)**

---

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 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.*

**UEL C4 Préparation Internat 4**  
**Christelle Machon**

**Correcteur : Anthony Fourier**

## ENONCE

On étudie l'activité enzymatique de la glucokinase contenue dans un homogénat d'hépatocytes. La constante de Michaelis de la glucokinase pour son substrat le glucose, est connue :  $K_m = 1 \cdot 10^{-2}$  mol/L.

Dans des conditions expérimentales fixées pour la définition de l'Unité Internationale de cette enzyme, une série de mesures préliminaires permet de déterminer sur cet homogénat une Vitesse maximale de 0,1 micromole de glucose transformé par minute et par mg de protéine (activité spécifique).

## QUESTION

On effectue une série de mesures de l'activité enzymatique de cet homogénat dans les mêmes conditions d'incubation mais en présence de concentrations variables en glucose.

Calculer la vitesse initiale prévisible :

- a) avec  $4 \cdot 10^{-3}$  mol/L de glucose (correspondant à une glycémie à jeun),
- b) avec  $7 \cdot 10^{-3}$  mol/L de glucose (correspondant à une glycémie post-prandiale)

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : *UELC Technologies Pharmaceutique et Cosmétique Niveau 1*

N° de PLACE :

Réservé au  
Secrétariat

**EPREUVE DE L'UELC**  
**Technologies Pharmaceutique et Cosmétique - Niveau 1**

**DFASP1**  
**Année 2018/ 2019**

*Semestre printemps*  
Session initiale

---

**FASCICULE n° 1 ( de 1 à 2 )**

---

DUREE DE L'EPREUVE : 1.5 H, comprenant 2 fascicule

Ce fascicule n°1 comprend :

- 2 QROC

Note

Calculatrice : autorisée

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

*J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 2 fascicules numérotés de 1 à 2*

**UELC Technologie Pharmaceutique et cosmétique Niveau 1**  
**Responsable : E. ALMOUAZEN**

**QUESTION 1 : Préformulation et formulation des formes solides (S. Briançon, S. Bourgeois) (6 points)**

On souhaite développer des comprimés à base d'ibuprofène IBU. Deux qualités de principe actif IBU sont disponibles : avant broyage (IBU) et après broyage (IBU20).

La distribution de taille des poudres de principe actif a été mesurée par granulométrie laser, la surface spécifique par adsorption d'azote (méthode BET), les masses volumiques vrac et tassée par volumétrie, l'angle de repos  $\alpha_r$  par la méthode standard. Les résultats sont regroupés dans le tableau ci-après :

Poudre	Diamètre inférieur D(0,1) ( $\mu\text{m}$ )	Diamètre moyen D(0,5) ( $\mu\text{m}$ )	Diamètre supérieur D(0,9) ( $\mu\text{m}$ )	$\alpha_r$ ( $^\circ$ )	Masse volumique $\rho$ vrac ( $\text{g}/\text{cm}^3$ )	Masse volumique $\rho$ tassée ( $\text{g}/\text{cm}^3$ )	Surface spécifique ( $\text{m}^2/\text{g}$ )
IBU	10	42,3	98,5	62,6	0,27	0,44	$0,36 \pm 0,01$
IBU20	1,1	2,7	6,0	37,8	0,12	0,21	$2,02 \pm 0,2$

IBU : avant broyage – IBU20 : après broyage

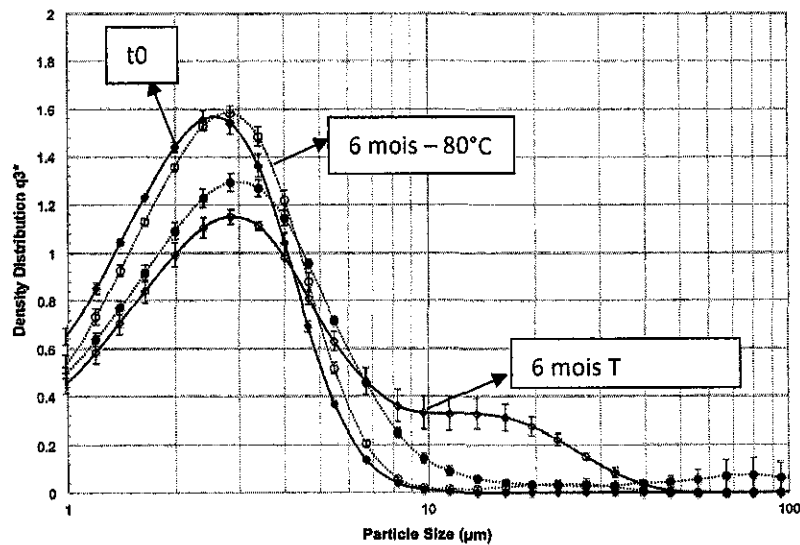


Figure 1 : distribution granulométriques des poudres IBU20 immédiatement après broyage (losanges pleins) et après 6 mois de stockage à température ambiante (losanges vides) ou à  $-80^\circ\text{C}$  (ronds vides).

1.1 : Calculer le facteur de compressibilité et le rapport Hausner de chaque poudre. Caractériser les propriétés d'écoulement des poudres.

**1.2 :** Quelle est l'influence du broyage sur les propriétés d'écoulement et sur la surface spécifique ?

**1.3 :** La figure 1 représente les distributions de taille des poudres broyées avant et après stockage pendant 6 mois, soit à température ambiante soit à  $-80^{\circ}\text{C}$ . Commenter l'évolution des distributions de taille en fonction de la température de stockage. Quels mécanismes peuvent intervenir ? Proposer des hypothèses.

Les comprimés d'IBU que l'on souhaite développer doivent être gastro-résistants.

**1.4** A l'aide d'un schéma définir ce qu'est un comprimé gastro-résistant. Pour quelles raisons peut-on être amené à développer un comprimé gastro-résistant ? Quelle serait la raison la plus probable dans ce cas ?

**1.5** Proposer une démarche de formulation pour développer le comprimé gastro-résistant d'IBU : choix des excipients (donner des exemples) et étapes de fabrication à mettre en œuvre.

**Question 2 : Les formes injectables (S. Briançon et E. Almouazen) (3 points)**

**Formulation d'un principe actif X thermosensible dont la solubilité est de 700µg/mL.  
Vous devez développer une forme injectable par voie intraveineuse dosée à 1mg/mL**

**Détaillez votre stratégie de formulation en précisant :**

- **le choix des excipients et leur rôle galénique (proposer un exemple dans chaque famille)**
- **le schéma de production en citant les opérations pharmaceutiques mises en œuvre**
- **les contrôles que vous devrez effectuer.**



**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : *UELC Technologie Pharmaceutique et cosmétique Niveau 1* N° de PLACE :

Réservé au  
Secrétariat

**EPREUVE DE L'UELC**  
**Technologie Pharmaceutique et cosmétique Niveau 1**

**DFASP1**  
**Année 2018/ 2019**

*Semestre printemps*  
Session initiale

---

**FASCICULE n° 2 ( de 1 à 2)**

---

DUREE DE L'EPREUVE : 1.5 H, comprenant 2 fascicule

Ce fascicule n°2 comprend :

- 2 QROC

Note

Calculatrice : autorisée

*J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 9 pages numérotées de 1 à 9*

*J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 2 fascicules numérotés de 1 à 2*

**UELC Technologie Pharmaceutique et cosmétique Niveau 1**  
**Responsable : E. ALMOUAZEN**

**Question 3 : La formulation cosmétique (M.A. Bolzinger) (8 points)**

**3-1 LA PEAU**

**3.1.1 Quelle est la composition en lipides du ciment intercellulaire ?**

**3-1-2 Comment s'appelle la cellule dendritique que l'on retrouve seulement dans la couche basale de l'épiderme?**

**3-1-3 Quelle est sa fonction ?**

## **3-2 Les EMULSIONS**

**3-2-1 Comment formule-t-on une nanoémulsion par procédé PIT avec des tensioactifs nonioniques ?**

**3.2-2 Quelles sont les erreurs à éviter quand on formule une émulsion ?**

### **3.2.3 Quels sont les contrôles d'une émulsion w/o ?**

#### **3-3 LES PRODUITS D'HYGIENE**

**WATER - SODIUM LAUROYL SARCOSINATE - GLYCERIN - COCOGLUCOSIDE - LAURYL BETAINE - BENZOIC ACID - CAPRYLYL GLYCOL - CITRIC ACID - DISODIUM EDTA FRAGRANCE - SODIUM CHLORIDE - XANTHAN GUM**

**3-3-1 Ce produit est qualifié de « détergence douce » : Pourquoi ?**

**3-3-2 A quoi sert le chlorure de sodium dans cette formule ?**

**Question 4 : Les formes semi-solides (G. Degobert) (3 points)**

Ci-dessous une spécialité pharmaceutique indiquée dans le traitement des dermatites irritative

	<i>p tube</i>
<i>Calamine</i>	<i>4 g</i>
<i>Oxyde de zinc</i>	<i>4 g</i>

*Excipients : chlorure de benzalkonium, hydroxyéthylcellulose sodique, glycérol, eau purifiée.*

**4-1: Déterminer le rôle galénique des excipients.**

chlorure de benzalkonium :

hydroxyéthylcellulose sodique :

glycérol :

4-2 : Ci-dessous l'évolution de la viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement pour différents pourcentages en hydroxyéthylcellulose sodique (4 %, 5%, 6%, 7%) et à 20°C (Fig. 1), expliquer ce graphique en précisant l'évolution du comportement rhéologique et indiquer son impact sur la formulation.

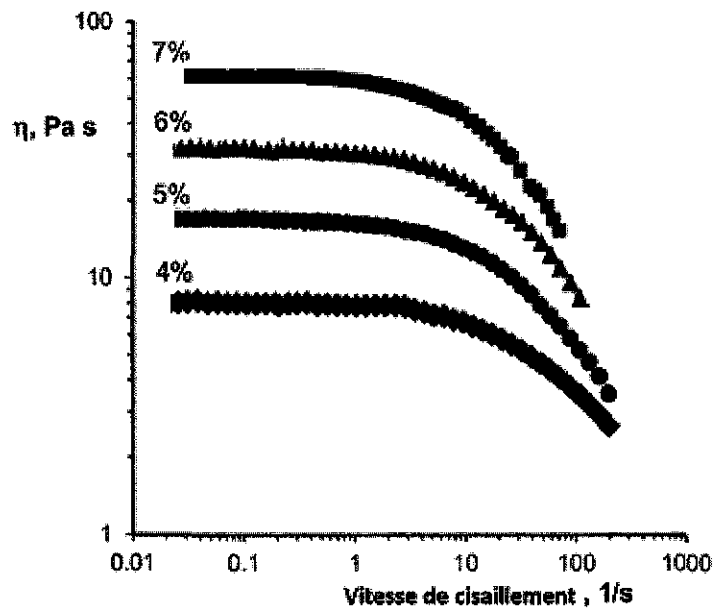


Figure 1 : l'évolution de la viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement pour différents pourcentages en hydroxyéthylcellulose sodique.

4-3 : le comportement d'une préparation aqueuse d'hydroxyéthylcellulose sodique à 4 % et à 20°C sous une vitesse de cisaillement de  $250\text{s}^{-1}$  et en absence de cisaillement possède le comportement ci-dessous (Fig 2) :

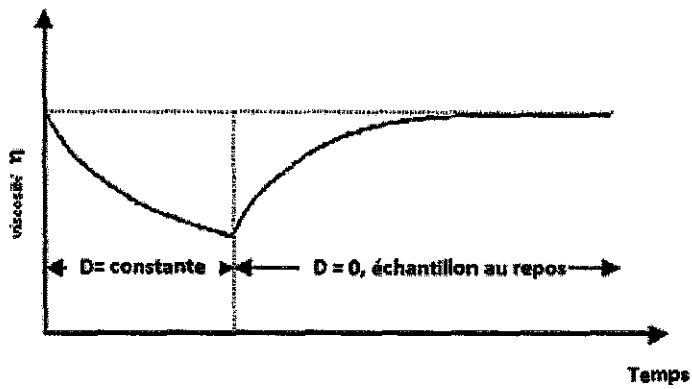


Figure 2 : l'évolution de la courbe viscosité temps ( $D$  = la vitesse de cisaillement)

- Comment appelle-t-on ce type de comportement ?
  
  
  
  
  
  
  
  
  
  
- Quelle est son intérêt pour une application cutanée ?

**4-4 : Quelles sont les différentes étapes à suivre pour la fabrication d'un gel à l'échelle industrielle ?**



**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC STI**

N° de PLACE :

Réservé au  
Secrétariat

**EPREUVE DE UELC** *Stratégies Thérapeutiques en Infectiologie*

**DFGSP3**  
**Année 2018/ 2019**

*Semestre printemps*  
Session initiale

---

**FASCICULE n° 1 (de 1 à 2)**

---

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

Ce fascicule n°1 comprend :

- 1 dossier clinique

Note

Calculatrice : autorisée  
Tous documents papiers autorisés  
Documents et matériels électroniques (ordinateur, tablette, téléphone) interdits  
Stabilos autorisés

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

*J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 2 fascicules numérotés de 1 à 2*

**UELC Stratégies Thérapeutiques en Infectiologie**  
**Pr Sylvain Goutelle**

## Dossier clinique 1

Monsieur B., retraité âgé de 79 ans, 1,65m, 63 kg, consulte son médecin au mois de janvier 2019 pour une toux sèche d'apparition brutale, avec fièvre à 39°C et une grande fatigue. Il rapporte que deux de ses amis présentent les mêmes symptômes depuis 2 jours. Ils ont tous participé à un concours de belote la semaine précédente.

Le patient est en bonne santé par ailleurs. Il a uniquement comme antécédent de l'hypertension artérielle traitée par hydrochlorothiazide + valsartan et des antécédents de goutte traitée par allopurinol. Il prend aussi du calcium et de la vitamine D en comprimé suite à une fracture il y a 4 ans.

Le médecin lui prescrit du paracétamol, 1g trois fois par jour, et une prescription de lévofloxacine 500 mg/jour à ne débuter qu'en cas de non-amélioration ou d'aggravation de son état au bout de 5 jours, et après l'avoir appelé pour confirmation.

1/ Quelle infection et pathogène peut-on suspecter en priorité devant ce tableau ? Quel élément manque-t-il dans l'histoire du patient pour confirmer votre hypothèse ?

.....

.....

.....

.....

.....

2/ L'attitude du médecin vous paraît-elle justifiée ? Pourquoi ?

.....

.....

.....

.....

Cinq jours plus tard, le patient rappelle son médecin. Son état ne s'est pas amélioré. Il tousse plus gras, avec des crachats purulents. Il décrit également des douleurs thoraciques. Le médecin lui indique de débuter l'antibiotique.

3/ Sur la base de ces éléments, quelle pathologie peut-on suspecter ? Quels sont les principaux pathogènes responsables ?

.....

.....

.....

.....

.....

4/ Discuter l'intérêt potentiel de faire un prélèvement biologique (dire lequel) pour confirmer le diagnostic dans le contexte du patient.

.....

.....

.....

.....

.....

5/ Faut-il hospitaliser le patient (justifier votre réponse) ?

.....

.....

.....

.....

.....

6/ Quel est le traitement antibiotique recommandé dans cette indication compte-tenu des caractéristiques du patient ? Justifier cette recommandation sur le plan microbiologique.

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

7/ Commenter le choix de l'antibiotique fait par le médecin. Quels arguments pourraient justifier ce choix chez ce patient ?

.....

.....

.....

.....

.....

8/ Quel paramètre physiologique influence la posologie de lévofloxacine ? Pour quelle raison ? Indiquer une formule permettant d'estimer ce paramètre en routine clinique. Pouvez-vous faire cette estimation dans le cas présent (justifier) ?

.....

.....

.....

.....

.....

9/ Y-a-t-il des interactions médicamenteuses potentielles entre la lévofloxacine et le traitement habituel du patient ? Expliquer.

.....

.....

.....

.....

.....

10/ Expliquer le principe de la réévaluation du traitement antibiotique et la conduite à tenir dans cette indication.

.....

.....

.....

.....

.....

11/ Rappeler de façon générale quels sont les principaux critères de recommandation d'un antibiotique pour une infection donnée.

.....

.....

.....

.....

.....

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC STI**

**N° de PLACE :**

Réservé au  
Secrétariat

**EPREUVE DE UELC Stratégies Thérapeutiques en Infectiologie**

**DFGSP3**  
**Année 2018/ 2019**

*Semestre printemps*  
Session initiale

**FASCICULE n° 2 (de 1 à 2)**

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

Ce fascicule n°2 comprend :

- 1 dossier clinique

Note

Calculatrice : autorisée

Tous documents papiers autorisés

Documents et matériels électroniques (ordinateur, tablette, téléphone) interdits

Stabilos autorisés

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

*J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 2 fascicules numérotés de 1 à 2*

**UELC Stratégies Thérapeutiques en Infectiologie**  
**Pr Sylvain Goutelle**

## Dossier clinique 2

Votre ami Arnaud, 20 ans, veut profiter des vacances universitaires pour partir en vacances pendant 1 mois en Afrique en voyage itinérant. Il prévoit de partir d'ici 6 mois et de visiter le Burkina Faso, le Bénin et le Ghana.

Arnaud n'a pas d'antécédent particulier et ne prend pas de traitement. Il est sportif et pratique notamment la plongée sous-marine pendant ses voyages. Il est à jour de ses vaccinations contre diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche, *Haemophilus influenzae*, rougeole, oreillon, rubéole, tuberculose.

Il vous demande des conseils sur les précautions à prendre en vue de son voyage.

1/ Quelles vaccinations sont à envisager pour Arnaud compte-tenu de sa destination ?

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

2/ Quelles sont les précautions à prendre sur place concernant la rage ? Que faut-il faire sur place en cas d'exposition suspectée ou avérée ?

.....

.....

.....

.....

.....

3/ Les médicaments recommandés pour la prophylaxie du paludisme dans cette zone géographique sont atovaquone/proguanil, ou méfloquine, ou doxycycline.

Quel est le principal facteur déterminant la prophylaxie médicamenteuse du paludisme recommandée selon les pays ?

.....

.....

4/ Quel est le schéma de prise de la méfloquine (délai d'instauration avant le voyage, posologie, poursuite au retour) dans cette indication et quelles sont les raisons de ce schéma ?

.....  
.....  
.....  
.....  
.....

5/ Arnaud ne souhaite pas prendre d'atovaquone-proguanil car il en a déjà pris lors d'un voyage il y a deux ans et l'a mal toléré.

- Entre la méfloquine et la doxycycline, quel médicament semble le plus adapté pour Arnaud (justifier) ?

.....  
.....  
.....

- Quel est le schéma de prise de ce médicament pour la prophylaxie du paludisme (délai d'instauration avant le voyage, posologie, poursuite au retour) ?

.....  
.....  
.....  
.....

- Quels sont les principaux effets indésirables de ce médicament et quels sont les conseils à donner pour en éviter certains ?

.....  
.....  
.....  
.....

6/ Quelles sont les mesures les plus efficaces pour éviter les piqûres de moustiques vecteurs du paludisme sur place ?

.....  
.....  
.....  
.....  
.....

7/ Expliquer ce qu'est le DEET, les modalités d'emploi et les précautions à prendre avec les produits qui en contiennent en général (pas uniquement dans le cas de Arnaud)

.....  
.....  
.....  
.....

8/ Quel(s) antibiotique(s) (sur prescription médicale) Arnaud peut-il emporter avec lui et prendre en cas de diarrhée aiguë bactérienne présumée ? Vous indiquerez la classe pharmacologique et les principaux effets indésirables.

.....  
.....  
.....  
.....  
.....

9/ Quels sont les deux types de syndromes diarrhéiques aigus d'origine bactérienne ? Expliquer les différences en termes de signes cliniques et de physiopathologie entre les deux et citer les principaux pathogènes responsables pour chaque type.

.....  
.....  
.....  
.....  
.....

10/ Citer quelques autres médicaments et produits de santé que Arnaud devrait emmener dans sa trousse à pharmacie pour le séjour sur place.

.....  
.....  
.....  
.....  
.....



**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : *UELC Règlementation, qualité et sécurité des produits de santé en démarche RSE – Niveau 1*

N° de PLACE :

Réservé au  
Secrétariat

**EPREUVE DE L'UELC**  
*Règlementation, qualité et sécurité des produits de santé en démarche RSE – Niveau 1*

**Année 2018/ 2019**

*Semestre printemps*

Session initiale

---

**FASCICULE n° 1 (de 1 à 4)**

---

DUREE DE L'EPREUVE : 1h30, comprenant 4 fascicules

Ce fascicule n°1 comprend :

- 2 QROC

**Note**

Calculatrice : non autorisée  
Documents : non autorisés

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

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

**Responsable : Marie-Emmanuelle MILLION**  
**Correcteur : Didier BLAHA**

**Question 1 (2 points – D. Blaha):**

En secteur industriel, les BPF indiquent que le service du contrôle qualité a possibilité de réaliser des contrôles particuliers en ZAC dans 2 situations différentes. Indiquez ces 2 situations et leur particularité.

**Question 2 (1 point – D. Blaha) :**

Pour identifier la source de la contamination on utilise la règle des 5 M, indiquez quelle est la source principale en microorganismes dans l'industrie et quelles sont les 2 types d'émission de ces microorganismes.

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC Règlementation, qualité et sécurité des produits de santé en démarche RSE – Niveau 1**  
N° de PLACE :

Réservé au  
Secrétariat

**EPREUVE DE l'UELC**  
**Règlementation, qualité et sécurité des produits de santé en démarche RSE – Niveau 1**

**Année 2018/ 2019**

*Semestre printemps*  
Session initiale

**FASCICULE n° 2 (de 1 à 4)**

DUREE DE L'EPREUVE : 1h30, comprenant 4 fascicules

Ce fascicule n°2 comprend :

- 5 QROC et des annexes

**Note**

Calculatrice : non autorisée  
Documents : non 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 de 4 fascicule(s) numéroté(s) de 1 à 4*

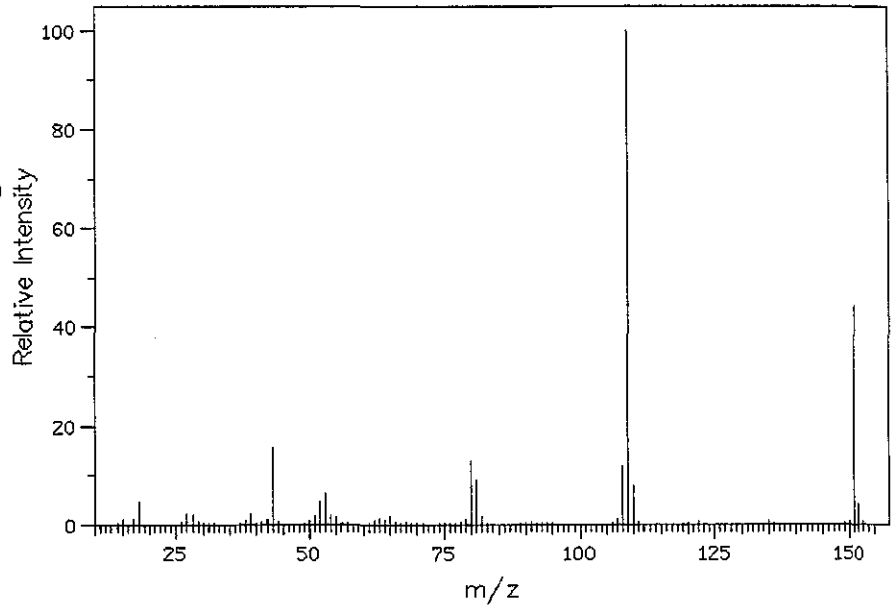
**Responsable : Marie-Emmanuelle MILLION**  
**Correcteurs : Laurent ETTOUATI et Thierry LOMBERGET**

**Question 1. Déterminer en la justifiant la structure d'un principe actif de formule brute  $C_8H_9NO_2$  à partir des spectres de masse (A), d'infrarouge (B), et de RMN du  $^1H$  (C) :**

(A)

Spectre de masse (m/z, %)

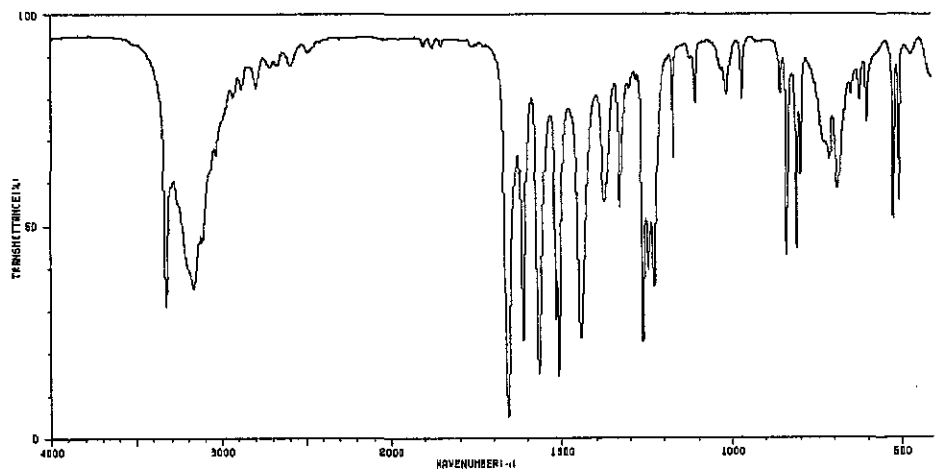
15.0	1.0	80.0	12.7
17.0	1.0	81.0	9.1
18.0	4.7	82.0	1.7
27.0	2.2	107.0	1.0
28.0	1.8	108.0	11.6
39.0	2.1	109.0	100.0
42.0	1.1	110.0	8.0
43.0	15.4	151.0	44.1
51.0	1.7		
52.0	4.7		
53.0	6.3		
54.0	1.8		
55.0	1.5		
63.0	1.3		
65.0	1.5		
79.0	1.0		



(B)

Spectre IR ( $\nu$   $cm^{-1}$ , %)

3326	30	1261	21
3165	33	1244	37
3149	37	1238	46
3114	44	1228	34
3036	64	1108	77
2930	77	970	77
2796	79	858	79
1667	15.4	839	41
1624	60	809	42
1611	21	797	60
1567	14	729	66
1516	26	716	62
1509	15	689	57
1444	22	650	79
1373	63	626	77
1329	52	605	72

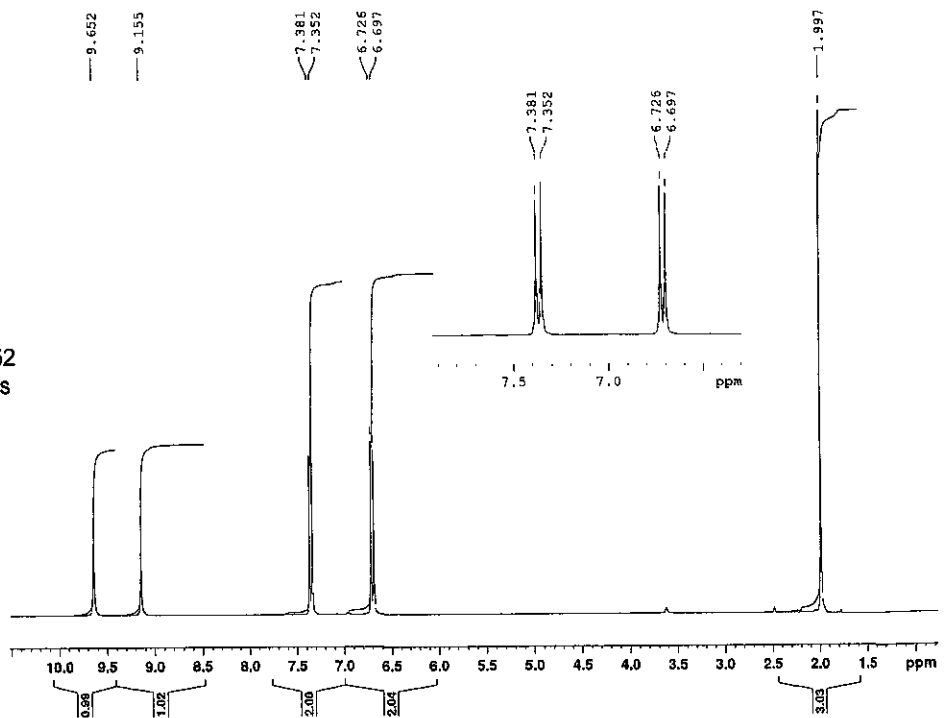


(C)

Spectre de RMN  $^1H$   
(300 MHz, DMSO- $d_6$ )

$\delta$ ppm	Aspect	intégrale
9.652	s	1
9.155	s	1
7.370	d	2
6.710	d	2
1.997	s	3

Remarque : signaux à 9.652 et 9.155 ppm échangeables avec  $D_2O$



**Question 2. La méthode de Karl Fisher : principes et applications.**

**Question 3.** Vous donnerez la définition de la teneur massique d'un principe actif. Vous expliquerez comment on détermine les valeurs numériques de chacune des parties de cette formule.

**Question 4.** Au cours de la synthèse industrielle d'un Principe Actif « chimique », des impuretés peuvent apparaître. Vous indiquerez les différentes provenances possibles de ces impuretés.

**Question 5.** Quelles sont les deux méthodes de recherche de solvants résiduels dans le principe actif « chimique » communément utilisées ? Sont-elles des méthodes qualitatives et/ou quantitatives ?

## ANNEXES

### Calcul du nombre de degré d'insaturation (NDI)

Formule simplifiée pour une molécule contenant du carbone, de l'hydrogène, de l'azote et de l'oxygène  $C_aH_bN_cO_d$  :

On va tenir compte uniquement du nombre de carbone (a), d'hydrogène (b) et d'azote (c).

$$NDI = 1 + a - \frac{b}{2} + \frac{c}{2}$$

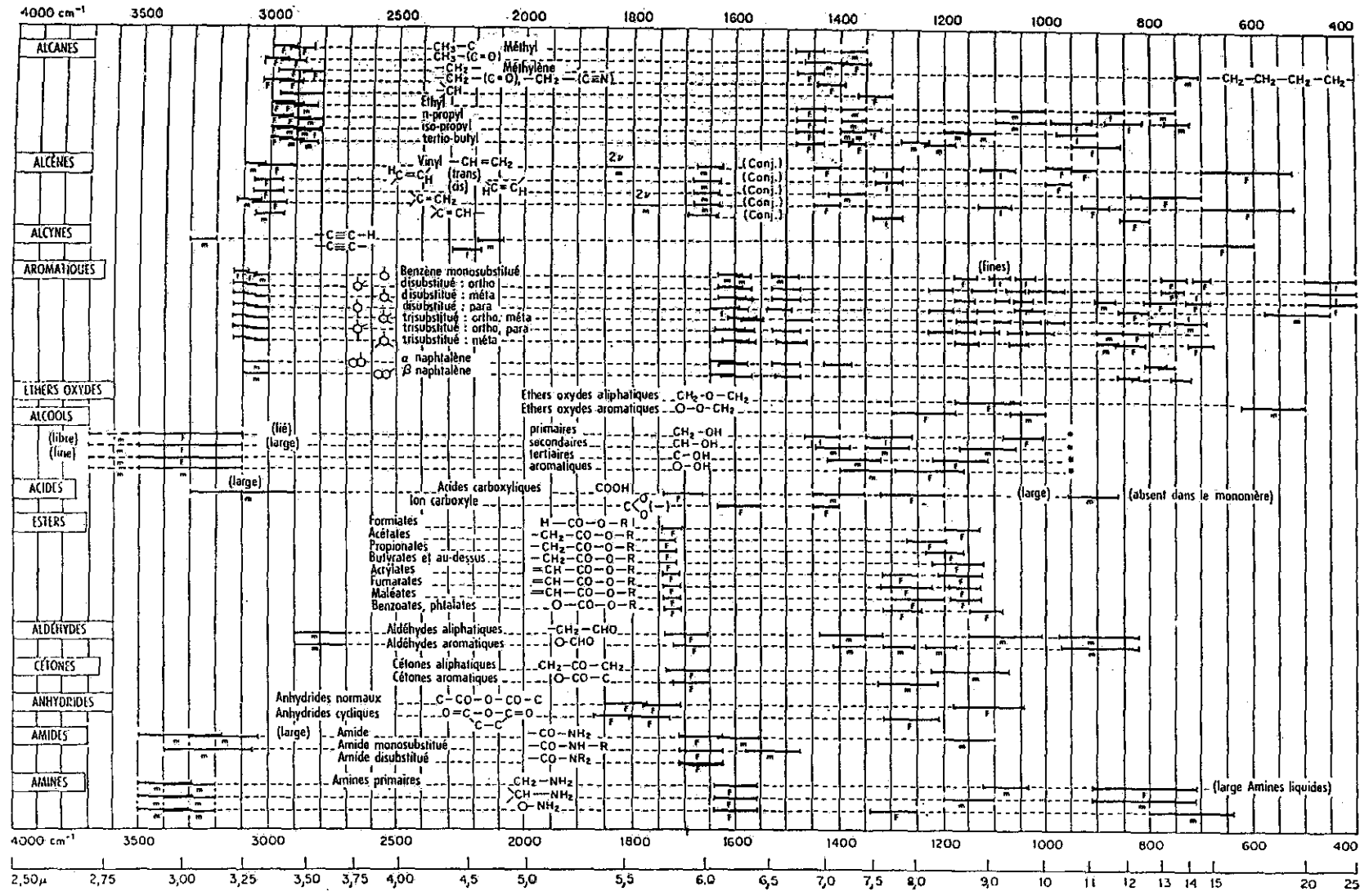
Remarque : un cycle correspond à un degré d'insaturation.

### La règle de l'azote

Seuls les composés possédant un nombre impair d'azote auront un ion parent de masse impaire. Les composés avec un nombre pair d'azote (y compris 0) auront toujours des ions parents de masse paire.



F : fort f : faible m : moyen



\* (l'absence de liaison H abaisse la fréquence)

# Déplacements chimiques en RMN <sup>1</sup>H

Fragments caractéristiques	δ ppm	Groupes méthyles -suite:δ ppm	
R-CH <sub>2</sub> M (organométallique)	-1,2 - 0,1	CH <sub>3</sub> -CO-NR <sub>2</sub>	2,20 - 2,35
CH <sub>3</sub> -Si	0 - 0,2	CH <sub>3</sub> -NR <sub>2</sub>	2,20 - 2,35
-CH <sub>2</sub> - (cyclopropane)	0,2 - 1	CH <sub>3</sub> -Ar	2,1 - 2,5
C-CH <sub>3</sub>	0,6 - 1,5	CH <sub>3</sub> -S	2,2 - 2,8
X-C-C-CH <sub>3</sub> (X = hal, OH, OR, N)	0,8 - 1,4	CH <sub>3</sub> -CO-Ar	2,45 - 2,6
X-C-CH <sub>3</sub> (X = hal, OH, OR, N)	1,0 - 2,0	CH <sub>3</sub> -O-R	3,2 - 3,5
-CH <sub>2</sub> - (saturés)	1,2 - 1,5	CH <sub>3</sub> -O-Ar	3,7 - 3,95
C-H (saturés)	1,4 - 1,8	<b>Protons liés à des hétéroatomes :</b>	
-C=C-CH <sub>3</sub>	1,5 - 2	R-OH (sol. très diluée sans liaison H)	≈ 0,50
-CO-CH <sub>3</sub>	1,9 - 2,5	R-OH (dans le diméthylsulfoxyde)	4,0 - 6,0
-C=C-CO-CH <sub>3</sub>	≈ 2,30	Ar-OH (sol. très diluée sans liaison H)	≈ 4,50
-CO-CH <sub>2</sub> -, -C=C-CH <sub>2</sub> -	2,5 - 3,0	Ar-OH (dans le diméthylsulfoxyde)	9,0 - 12,0
Ar-CH <sub>3</sub>	2,1 - 2,5	C=C-OH	15 - 17
Ar-CH <sub>2</sub> -	≈ 2,8	R-COOH (avec liaison H)	9,6 - 13,3
-S-CH <sub>3</sub>	2,2 - 2,8	R-NH <sub>2</sub> , R <sub>2</sub> -NH (sol. diluée, solv. inerte)	0,5 - 1,5
=N-CH <sub>3</sub>	2,2 - 2,3	Ar-NH <sub>2</sub> , Ar-NHR, Ar <sub>2</sub> NH (sol. diluée, solv. inerte)	2,5 - 4,0
-C≡C-H (non conjugué)	2,4 - 2,7	R <sub>3</sub> NH <sup>+</sup> , R <sub>2</sub> NH <sup>+</sup> <sub>2</sub> , RNH <sup>+</sup> <sub>3</sub> (CF <sub>3</sub> COOH)	7,0 - 8,0
-C≡C-H (conjugué)	2,7 - 3,1	Ar <sub>3</sub> NH <sup>+</sup> , Ar <sub>2</sub> NH <sup>+</sup> <sub>2</sub> , ArNH <sup>+</sup> <sub>3</sub> (CF <sub>3</sub> COOH)	8,5 - 9,5
-CH <sub>2</sub> -X (X = halogène)	2,0 - 4,0	R-SH	1,0 - 1,6
-O-CH <sub>3</sub>	3,4 - 4,0	Ar-SH	3,0 - 4,0
C=C-CH	3,0 - 4,0	CHCl <sub>3</sub>	7,24
-O-CH <sub>2</sub> -	≈ 4,2	H <sub>2</sub> O	4,7
C=CH <sub>2</sub> (non conjugué)	4,5 - 5,0		
C=CH- (non conjugué)	5,1 - 5,8		
C=CH <sub>2</sub> (conjugué)	5,3 - 5,8		
C=CH- (conjugué)	5,8 - 6,6		
Ar-H	6,5 - 8,0		
R-CHO, C=C-CHO	9,4 - 9,7		
Ar-CHO	9,7 - 10		
<b>Groupes méthyles :</b>			
CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -C	0,9 - 1,0		
CH <sub>3</sub> -C-C=C	1,05 - 2,0		
CH <sub>3</sub> -C-Ar	1,05 - 2,0		
CH <sub>3</sub> -C-CO-	1,05-1,25		
CH <sub>3</sub> -C-N	1,05- 1,25		
CH <sub>3</sub> -C-O	1,2 - 1,45		
CH <sub>3</sub> -C=C, CH <sub>3</sub> -C-S	1,55-1,70		
CH <sub>3</sub> -C-Cl, CH <sub>3</sub> -C-Br	1,55-1,70		
CH <sub>3</sub> -CO-R	2,10-2,35		

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : *UELC Règlementation, qualité et sécurité des produits de santé en démarche RSE – Niveau 1*  
N° de PLACE :

Réservé au  
Secrétariat

**EPREUVE DE L'UELC**  
*Règlementation, qualité et sécurité des produits de santé en démarche RSE – Niveau 1*

**Année 2018/ 2019**

*Semestre printemps*  
Session initiale

---

**FASCICULE n° 3 (de 1 à 4)**

---

DUREE DE L'EPREUVE : 1h30, comprenant 4 fascicules

Ce fascicule n°3 comprend :

- 1 QROC

**Note**

Calculatrice : non autorisée  
Documents : non autorisés

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

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

**Responsable : Marie-Emmanuelle MILLION**  
**Correcteur : Marie-Françoise KLUCKER**

**Question (3 points) :**

**a- Rappeler la définition des 3 principes instaurés par les guidelines ICH Q3 A&B dédiées aux impuretés ;**

**b- Justifiez, de manière générale, comment se situent leurs seuils les uns par rapport aux autres.**

**c- A quelle exigence réglementaire servent-ils ?**

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : *UELC Règlementation, qualité et sécurité des produits de santé en démarche RSE – Niveau 1*  
**N° de PLACE :**

Réservé au  
Secrétariat

**EPREUVE DE L'UELC**  
*Règlementation, qualité et sécurité des produits de santé en démarche RSE – Niveau 1*

**Année 2018/ 2019**

*Semestre printemps*  
Session initiale

---

**FASCICULE n° 4 (de 1 à 4)**

---

DUREE DE L'EPREUVE : 1h30, comprenant 4 fascicules

Ce fascicule n°4 comprend :

➤ 4 QROC

Note

Calculatrice : non autorisée  
Documents : non autorisés

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

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

**Responsable : Marie-Emmanuelle MILLION**  
**Correcteur : Marie-Emmanuelle MILLION**

**Question 1 (2 points – M.E. Million) :**

Expliquez les différences entre les textes européens suivants : directives, règlements et guidelines. Quel(s) texte(s) constitue(nt) le Code Communautaire des médicaments à usage humain ?

**Question 2 (2 points – M.E. Million) :**

Décrivez brièvement le contenu de la Pharmacopée Européenne. Quel est l'impact de ce texte pour les industries pharmaceutiques souhaitant commercialiser un médicament dans l'UE ?

**Question 3 (2 points – M.E. Million) :**

Décrire le circuit administratif des médicaments remboursables en France.

**Question 4 (1 point – M.E. Million) :**

Que doit démontrer un industriel dans le module 3 du dossier de demande d'AMM ?



**Année universitaire  
2018-2019**

**Université Lyon 1  
Faculté de Pharmacie**

**UELC**

**Session 2**

**Semestres  
Automne et  
Printemps**

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

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

N° de PLACE :

Réservé au  
Secrétariat

**EPREUVE DE UELC complémentaire de M1**

**DFGSP2**  
**Année 2018/ 2019**

*Semestre automne*  
Session de rattrapage

---

**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 stab ilos sont 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 1 fascicule numéroté(s) de 1 à 1*

**UELC complémentaire de M1 (M1-1)**  
**Christelle MOUCHOUX**

1/ Quel est l'objectif de l'étude ?

2/ Quelle est le type d'étude mise en œuvre ? Est-ce cohérent avec la question posée ?

3/ Quelles sont les caractéristiques de la population ?

4/ Quel est le critère de jugement principal ? Comment la mesure est-elle réalisée ? Ce critère de jugement répond-t-il à la question posée ?

5/ Quelle est l'intervention évaluée ?

6/ Commentez les résultats statistiques sur le critère de jugement principal? Qu'est-ce que cela signifie en terme d'efficacité ?

7/ Quels sont les événements indésirables significativement différents entre les 3 groupes de traitement à J7 ?

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : *UELC complémentaire de M1 -2*

N° de PLACE :

**EPREUVE DE UELC complémentaire de M1**

**DFGSP2**  
**Année 2018/ 2019**

*Semestre printemps*  
**2<sup>ème</sup> 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**  
**Tuteur :**

	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									



## BACKGROUND

Medications play an important part in maintaining the health and quality of life of older people with chronic illness; however, adherence to medications is suboptimal.<sup>1</sup> Non-adherence may be intentional (the patient chooses not to take the medication) or unintentional (the patient wants to adhere to the regimen but is unable to do so). There are several factors that contribute to unintentional non-adherence, and one of these is complexity of the medication regimen.<sup>1-6</sup> Accurate adherence to a complex multi-drug regimen can be challenging and may become even more difficult as people get older, because of the increased prevalence of barriers such as cognitive and sensory impairment and reduced manual dexterity in older age.<sup>1,7,8</sup>

Although the complexity of a medication regimen is related to the number of medications prescribed, it is also influenced by a range of regimen-related factors such as the number of dose times, dose forms and special instructions that need to be followed (e.g. dissolve in water, take 60 min before food).<sup>9,10</sup> Medication regimen complexity has been associated with non-adherence, independently of the number of medications prescribed.<sup>10,11</sup>

Hospitalization results in multiple changes to older patients' medication regimens,<sup>12-14</sup> and, often, increased regimen complexity.<sup>12</sup> Therefore, hospitalization may be a good time to review and simplify patients' medication regimens. It has been shown that the discharge medication regimens of many older patients could potentially be simplified without altering the therapeutic intent of the regimen, for example by switching to longer-acting medications or formulations that require fewer dose times per day, consolidating dose times for multiple medications, or switching to medications or dose forms with less complex administration requirements.<sup>12</sup> However, there have been no studies exploring the potential for clinical pharmacists to simplify medication regimens in the hospital setting.

The aims of this study were to explore the feasibility of incorporating medication regimen simplification into routine clinical pharmacist care for older hospital inpatients, describe simplification-related changes to medication regimens initiated by pharmacists and identify barriers to regimen simplification at a major teaching hospital.

for not reviewing regimen complexity was 'lack of time' (24/32, 75.0%). Other reasons were 'discharge on a weekend' and 'not familiar with the patient' (e.g. patient transferred from another ward).

Pharmacists reported identifying 149 potential changes to reduce medication regimen complexity for 79/173 (45.7%) reviewed patients (mean, 0.9 potential changes per patient; range, 0-6). Ninety-four (63.1%) identified changes were successfully implemented, in 54/205 patients (26.3% of the total sample).

Most regimen simplification-related changes (72, 76.6%) were identified at the time of discharge. The most frequently identified changes involved alteration of dose frequency, number of dose units and dose times (Table 2). Change in dose form, cessation of a medication and use of combination products were also common. Drug classes targeted by pharmacists for simplification are listed in Table 3.

Lack of time and non-acceptance of pharmacist recommendations by patients or doctors were the most common reasons for not implementing simplification-related changes (Table 4).

The proportion of patients whose regimen complexity was reviewed did not differ significantly across the subgroups analysed, but significantly more simplification-related regimen changes were identified and implemented in patients discharged from subacute aged care wards (Table 5).

## DISCUSSION

There is evidence that simpler medication regimens lead to better adherence to treatment and better treatment outcomes.<sup>15-18</sup> Older patients who are admitted to medical and aged care wards usually take multiple medications, have multiple changes made to their medication regimen in hospital and are dis-

Table 3. Drugs targeted for regimen simplification

Drug class*	Regimen simplification changes	
	Number identified <sup>b</sup>	Number implemented <sup>b</sup>
Laxatives	29	22
Lipid-modifying agents	20	11
Vitamins	20	11
Cardiovascular system* (excluding lipid-modifying agents)	18	7
Drugs for treatment of bone diseases	13	7
Mineral supplements	11	8
Antithrombotic agents	10	8
Drugs for obstructive airway diseases	8	6
Drugs for acid-related disorders	7	5
Drugs used in diabetes	7	1
Analgesics	6	4
Antiepileptics	3	2
Ophthalmologicals	3	3
Corticosteroids, systemic	2	1
Corticosteroids, dermatological	2	2
Other	8	6

\*World Health Organisation Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system (classified at the 'therapeutic subgroup' level).

<sup>b</sup>Some simplifications involved more than one drug (e.g. switching from alendronate and cholecalciferol to a combination product containing both drugs).

\*Agents acting on the renin-angiotensin system; antiadrenergic agents; beta blocking agents; calcium channel blockers; diuretics; vasodilators.

Table 2. Changes to reduce medication regimen complexity

Type of medication regimen change	Number identified <sup>a</sup>	Number implemented <sup>a</sup>	Examples
Dose frequency	48	28	Potassium chloride 600 mg 1 tablet twice-daily, changed to 2 tablets once-daily Metoprolol 50 mg ½ tablet twice-daily changed to atenolol 50 mg 1 tablet daily Paracetamol 500 mg 2 tablets four times a day, changed to paracetamol extended release 665 mg 2 tablets three times a day (Note: also reduced number of dose units)
Number of dose units	43	25	Eformoterol-budesonide 6 mcg-200 mcg 2 inhalations twice-daily changed to eformoterol-budesonide 12 mcg-600 mcg 1 inhalation twice-daily Omeprazole 20 mg 2 tablets twice-daily, changed to esomeprazole 40 mg 1 tablet once-daily (Note: also reduced dose-frequency)
Dose time	33	19	Rosuvastatin 40 mg 1 tablet at night, switched to rosuvastatin 40 mg 1 tablet in the morning (to coincide with other medications taken by the patient; no other medications taken at night)
Cessation	24	22	Movicol (polyethylene glycol) 1-2 sachets daily dissolved in water when necessary, ceased on discharge because no longer required
Dose form	24	11	Glyceryl trinitrate patch 5 mg topically daily (on 0800, off 2200), changed to isosorbide mononitrate tablet 30 mg once-daily
Combination product	17	10	Amlodipine 5 mg 1 tablet once-daily and atorvastatin 40 mg 1 tablet once-daily, changed to combination amlodipine-atorvastatin 1 tablet once-daily (Note: also reduced number of dose units)
Strength	5	4	Aspirin 300 mg soluble tablet (½ tablet once-daily), changed to 100 mg solid tablet (1 tablet once-daily) (Note: also change of dose form)
Other	3	1	Spirolactone 25 mg ½ tablet daily increased to 1 tablet daily (for congestive heart failure without hyperkalaemia)

<sup>a</sup>Some simplifications involved more than one type of change.

and the patient can be educated and given the opportunity to become familiar with the change, prior to discharge.

Twenty-three percentage of successfully implemented changes involved ceasing a drug (e.g. when there was no indication for its continuation, or unnecessary therapeutic duplication), which suggests that pharmacist medication review focusing on regimen complexity may also help to minimize unnecessary polypharmacy.

The rate of regimen simplification was significantly higher for patients discharged from subacute wards compared to acute wards. This may be because these patients are in hospital for a longer period and have more medication changes made during their hospital stay, providing greater opportunity for regimen simplification,<sup>12</sup> or it may be because the care provided on subacute wards has a greater focus on improving patients' capacity to function independently than on acute wards (which focus more on management of acute illness), and medication regimen simplification is one strategy for assisting patients (and their carers) to manage their medications.

There were trends towards lower rates of regimen simplification in patients who would be receiving support with their medication management after discharge (e.g. assistance from a carer, a dose-administration aid or residential care). Discharge to a residential care facility was mentioned by pharmacists as a reason for not implementing simplification-related changes. It is possible that pharmacists (and doctors) considered regimen simplification to be a lower priority in patients who would be receiving medication supports after discharge. However, regimen simplification is still important in such patients, because regimen complexity contributes to caregiver hassles<sup>21</sup> and could potentially contribute to medication administration errors by informal carers and paid care staff (many of whom have minimal training in medication management), and because patients receiving medication management support may still self-administer some medications, such as inhalers and eye drops.

This study had some limitations. It relied on pharmacist self-reporting and therefore may have under- or over-estimated the true rate of pharmacist review of medication regimen complexity, simplification-related changes and barriers. Doctor-initiated regimen simplifications were not captured. Absence of a control group means that we cannot compare the frequency of pharmacist-initiated regimen simplification and barriers to simplification with and without the educational intervention. We did not assess the appropriateness or clinical outcomes of implemented regimen simplification changes, so we do not know whether the pharmacist-initiated changes resulted in improved patient outcomes (e.g. better medication adherence, fewer medication errors and better therapeutic outcomes after discharge from hospital). In a previous study, 93% of simplification-related recommendations made by clinical pharmacists were deemed by a clinical pharmacologist to be appropriate (i.e. feasible and likely to result in the same or similar therapeutic outcome as the unsimplified regimen).<sup>12</sup> However, further studies are needed to confirm that pharmacist medication review to minimize regimen complexity in hospitalized patients leads to improved adherence and clinical outcomes after discharge.

In conclusion, simplification of older hospital inpatients' medication regimens by clinical pharmacists is feasible when training in regimen simplification is provided. The main barrier to regimen simplification appears to be lack of pharmacist time. Improved staffing levels and training may enhance pharmacists' capacity to simplify medication regimens.

#### ACKNOWLEDGEMENTS

The assistance of Victoria Tran (pharmacy student, Monash University), Dhineh Perera (clinical pharmacist, Austin Health), Dr. Chris O'Callaghan (clinical pharmacologist, Austin Health), Dr. Johnson George (Lecturer, Monash University) and the ward pharmacists who participated in the study is acknowledged. No funding was received for this study.

#### REFERENCES

- Steinman MA, Hanlon JT. Managing medications in clinically complex elders: 'There's got to be a happy medium'. *JAMA*, 2010;304:1592-1601.
- Ingersoll KS, Cohen J, Ingersoll KS, Cohen J. The impact of medication regimen factors on adherence to chronic treatment: a review of literature. *J Behav Med*, 2008;31:213-224.
- Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*, 2001;23:1296-1310.
- Choudhry NK, Fischer MA, Avorn J et al. The implications of therapeutic complexity on adherence to cardiovascular medications. *Arch Intern Med*, 2011;171:814-822.
- Col N, Fanale JE, Kronholm P. The role of medication noncompliance and adverse drug reactions in hospitalizations of the elderly. *Arch Intern Med*, 1990;150:841-845.
- Vik SA, Hogan DB, Patten SB et al. Medication nonadherence and subsequent risk of hospitalisation and mortality among older adults. *Drugs Aging*, 2006;23:345-356.
- Hilmer SN, McLachlan AJ, Le Couteur DG. Clinical pharmacology in the geriatric patient. *Fundam Clin Pharmacol*, 2007;21:217-230.
- Elliott RA, Marriott JL. Standardised assessment of patients' capacity to manage medications: a review of published instruments. *BMC Geriatrics*, 2009;9:27.
- George J, Phun YT, Bailey MJ, Kong DC, Stewart K. Development and validation of the medication regimen complexity index. *Ann Pharmacother*, 2004;38:1369-1376.
- Carsonello A, Pedone C, Lattanzio F et al. Regimen complexity and medication non-adherence in elderly patients. *Ther Clin Risk Manag*, 2009;5:209-216.
- Centre for Home Care Policy and Research. Medication regimen complexity in home health care. New York: Visiting Nurse Service of New York, 2010. Available from <http://toolkit.technadaging.org/2011/03/08/medication-regime-complexity-in-home-health-care/> (Accessed 16/1/12).
- Elliott RA, O'Callaghan CJ. Impact of hospitalisation on the complexity of older patients' medication regimens and potential for regimen simplification. *J Pharm Pract Res*, 2011;41:21-25.
- Mansur NJ, Weiss A, Belonosky Y. Relationship of in-hospital medication modifications of elderly patients to postdischarge medications, adherence, and mortality. *Ann Pharmacother*, 2008;42:783-789.
- Vikil KK, Blix HS, Moger TA, Reikvam A. Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems. *Br J Clin Pharmacol*, 2006;63:187-195.
- Kripalani S, Yao X, Haynes RB. Interventions to enhance medication adherence in chronic medical conditions: a systematic review. *Arch Intern Med*, 2007;167:540-549.
- Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med*, 2007;120:713-719.
- Richter A, Anton SE, Koch P et al. The impact of reducing dose frequency on health outcomes. *Clin Ther*, 2003;25:2307-2335.
- Barat I, Andreasen F, Damsgaard EMS. Drug therapy in the elderly: what doctors believe and patients actually do. *Br J Clin Pharmacol*, 2001;51:615-622.
- O'Leary KM, Stuchbery P, Taylor G. Clinical pharmacist staffing levels needed to deliver clinical services in Australian hospitals. *J Pharm Pract Res*, 2010;40:217-221.
- Woodward MC. Deprescribing: achieving better health outcomes for older people through reducing medications. *J Pharm Pract Res*, 2003;33:323-328.
- Travis SS, McAuley WJ, Dmochowski J et al. Factors associated with medication hassles experienced by family caregivers of older adults. *Patient Ed Counsel*, 2007;66:51-57.

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : *UELC complémentaire de M1* -2

N° de PLACE :

Réservé au  
Secrétariat

**EPREUVE DE *UELC complémentaire de M1***

**DFGSP2**  
**Année 2018/ 2019**

*Semestre printemps*  
**2<sup>ème</sup> 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**  
**Tuteur :**

	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									

## 1. Introduction

Malaria poses a major public health threat, especially in developing countries, where it has huge economic and social costs, with an estimated 207 million cases of infection and 627,000 deaths worldwide in 2012 [1]. In Africa alone, ~90% of malaria deaths occur, with the vast majority of them being young children under the age of five years [2]. Among Plasmodium species that cause disease in humans, *Plasmodium falciparum* is most fatal and responsible for majority of deaths. The major obstacle in the control of malaria is resistance of *P. falciparum* to common antimalarials including quinolines, antifolates, and artemisinin and its semi synthetic derivatives, potentially limiting the ability of artemisinin-based combination therapy (ACT) to contribute importantly to control and eventually eradicate the disease [3–8]. Thus, the synthesis of new antimalarials with the ability to overcome *P. falciparum* resistance is an urgent priority.

Since the discovery of quinine, the quinoline based drugs continued as the mainstay in the fight against malaria for many years. Among quinolines, chloroquine (CQ) has immense

significance and extensively utilized in malaria chemotherapy due to its excellent clinical efficacy, limited host toxicity, simple and cost effective synthesis [9]. Unfortunately, emergence of resistant strains of *P. falciparum* to CQ led to its replacement by ACTs for the treatment of falciparum malaria [10,11]. However, recent studies have revealed that the resistance to CQ seems compound specific [12], and certain synthetic modifications around the quinoline nucleus have yielded many quinolines active against CQ-resistant parasites [13–17].

The quinoline hybridization strategy may allow us to circumvent quinoline resistance. The strategy involves covalently linking a quinoline nucleus with other drugs to result in a single hybrid molecule with improved efficacy compared to the parent drugs [18–21]. The potential of the hybridization strategy in malaria chemotherapy can be exemplified with the recent success of ferroquine (FQ) (7-chloroquinoline–ferrocene conjugate) and trioxaquine (7-chloroquinoline–trioxane conjugate). The hybrid FQ is an organometallic molecule active against CQ-sensitive as well as CQ-resistant strains of *P. falciparum* [22,23], and it has recently completed phase IIb clinical trials for the treatment of malaria [24]. Based on the success of FQ, a variety of ferrocenyl analogues of CQ have been synthesized [23,25] due to its favourable properties such as stability in aqueous and aerobic media and lipophilicity to

the basis of spectral data and analytical evidence. For example, **7c** showed a molecular ion peak  $[M]^+$  at 513.1813 in its mass spectrum, while the  $^1\text{H}$  NMR spectrum showed the presence of multiplets at  $\delta$  1.87 and 3.45 due to four methylene protons of the butyl diamine of chloroquinoline along with a singlet at  $\delta$  4.58 corresponding to methylene ether protons, and the characteristic quinoline ring protons. The presence of the required number of carbons in the  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum along with two carbonyls at  $\delta$  162.0 and 187.9 further confirmed the assigned structure.

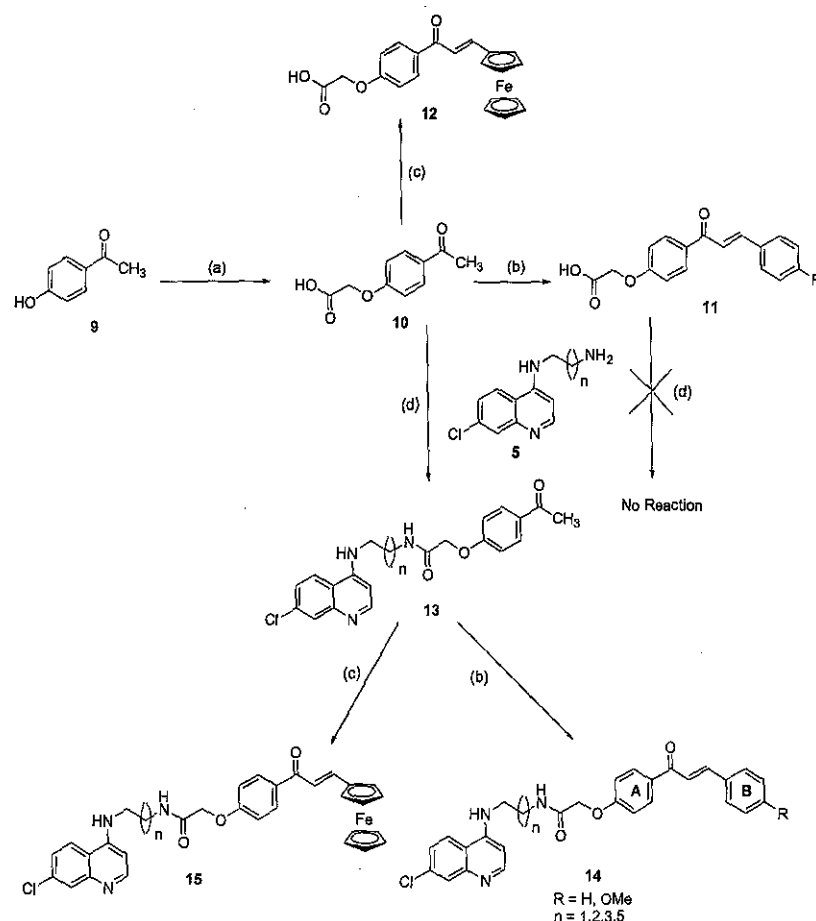
The approach was then extended using 4-hydroxyacetophenone **9** as the starting material. The initial treatment of **9** with bromoacetic acid led to the isolation of corresponding (4-Acetyl-phenoxy)-acetic acid **10**, which upon DCC-HOBt promoted coupling with 4-diamino-7-chloroquinolines **5** and subsequent aldol condensation with variedly substituted aldehydes led to the synthesis of 7-chloroquinoline-chalcone conjugates **14** and **15** in good to excellent yields (Scheme 2). Amide coupling was also attempted between **5** and chalcones **11** and **12**, but without success, likely due to solubility issues. The structures of the synthesized hybrids were assigned on the basis of spectral data and analytical evidence, discussed in detail in the experimental section, while some salient features include the appearance of two doublets at  $\delta$  7.86 and 8.15 with a  $J$  value of 15.7 Hz, corresponding to the *trans* protons of

chalcone, confirming the structure assigned to the desired product **15b**.

## 2.2. *In vitro* antiplasmodial activity

The synthesized conjugates were assayed for their antimalarial activities against the CQ-resistant W2 strain of *P. falciparum* (Table 1). The synthesized conjugates were not as active as artemisinin, and few of the conjugates showed activity comparable to that of chloroquine. The substituted chalcones **3**, **11** and their ferrocenyl counterparts **4**, **12** were ineffective in inhibiting the growth of *P. falciparum* even at the highest tested concentrations. The precursors **6a–6d** with a 7-chloroquinoline nucleus, exhibited antimalarial activity dependent upon the length of the alkyl chain introduced as a linker. The conjugate **6b**, with propyl linker, proved to be the most potent of these precursors, exhibiting an  $\text{IC}_{50}$  of 73.4 nM. Activity decreases substantially with increase in chain length.

Analysing the activity profiles among conjugates **7a–7h** revealed an interesting structure–activity relationship, with activity showing marked dependence upon the length of the alkyl chain as well as the nature of the substituent present. The conjugates **7a–7d** ( $\text{R}=\text{H}$ ) showed improvement in activity profiles with



Reagent and Conditions: (a)  $\text{BrCH}_2\text{COOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , reflux, 3–5 h; (b) 40%  $\text{KOH}$ , Benzaldehyde/4-Methoxybenzaldehyde,  $\text{EtOH}$ , rt, 0.5–2 h; (c) 40%  $\text{KOH}$ , ferrocenecarboxaldehyde,  $\text{EtOH}$ , rt, 0.5–2 h; (d) **5**, HOBt, DCC,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{DCM}:\text{DMF}$  (20:80) mix., rt, 10–12 h

**Scheme 2.** Synthesis of amide-tethered 7-chloroquinoline chalcone conjugates **14a–14h** and 7-chloroquinoline ferrocenylchalcone conjugates **15a–15d**.

**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 2018/ 2019**

*Semestre automne*  
*Session de rattrapage*

**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 11 pages numérotées de 1 à 11*

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

**UELC COMPL M1-3**

**Noms du responsable enseignant de l'UELC : Audrey Janoly-Duménil**



	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									

## Article C. Marminon, examen 2ème session 2018-2019

### Questions

1. Pourquoi est-il nécessaire de développer de nouveaux antipaludéens ?
2. Comment le motif imidazopyridazine a-t-il été mis en évidence ? Comment les auteurs justifient-ils que ce motif semble prometteur ?
3. Quelles sont les 2 séries développées par les auteurs ?
4. L'accès à ces composés est-il aisé ?
5. Comment est évaluée l'activité antipaludéenne *in vitro* (lignées, composés de références) ? Donner rapidement les conclusions de cette évaluation.
6. Quelle série présente la meilleure stabilité métabolique ? Quels produits ressortent ? Qu'en est-il de leur solubilité (de cette série) ?
7. Sur quelles souris ont été réalisées les études *in vivo* ? Quels en sont les résultats marquants ?
8. Pourquoi les auteurs ont-ils également évalué ce composé sur le modèle *in vivo* SCID ?

**Mots clés (3) :**

**Titre :**

**Résumé (250 mots) :**

---

Malaria remains a major concern for public health, especially in tropical and subtropical areas and affects 207 million people worldwide.<sup>1</sup> The disease is transmitted by female mosquitoes and is caused by five different species of the protozoan *Plasmodium* parasite, namely, *falciparum*, *vivax*, *malariae*, *ovale*, and *knowlesi* that infect and destroy red blood cells leading to high fever, anemia, cerebral malaria, and possibly death.<sup>1</sup> Of these, *falciparum* is the most prevalent species in sub Saharan Africa and the most lethal, being responsible for over 627 000 deaths a year,<sup>1</sup> especially among young children and pregnant women.

Malaria may be cured if diagnosed in time and treated with proper medicines. However, the rapid development of drug resistance has compromised the use of previously effective drugs such as chloroquine, sulfadoxine/pyrimethamine, and

signs of artemisinin resistance have started to emerge in southeast Asia.<sup>2,3</sup> To overcome this, various types of drug combinations with independent modes of action have been gradually introduced; however, these present only a temporary solution.<sup>4</sup> The development of new antimalarial agents is thus urgently needed to counter the ever-increasing spread of drug-resistant malaria. In this regard, phenotypic whole cell high throughput screening (HTS) has been a powerful tool for identifying novel antimalarial chemotypes.<sup>5</sup>

Using an image-based assay,<sup>6</sup> HTS of a BioFocus DPI SoftFocus kinase library<sup>7</sup> identified a number of chemotypes

---

Table 1. Exploration of the 6-Position with the 3-Position Fixed as a Pyridyl




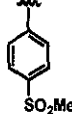

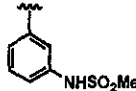
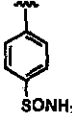
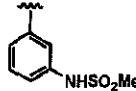
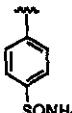
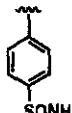



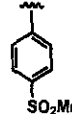

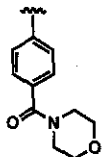
Compd	R <sub>2</sub>	<sup>a</sup> Pf IC <sub>50</sub> (nM)		Compd	R <sub>2</sub>	Pf IC <sub>50</sub> (nM)		Compd	R <sub>2</sub>	Pf IC <sub>50</sub> (nM)	
		K1	NF54			K1	NF54			K1	NF54
Chloroquine <sup>b</sup>		194	16	13		183	202	23		1247	739
Artesunate <sup>b</sup>		3.0	4.0	14		192	223	24		1425	1876
1		14	16	15		203	272	25		1490	2242
2		15	16	16		246	283	26		1606	1629
8		28	46	17		415	496	27		1670	2146
9		97	95	18		412	603	28		> 2798	> 2798
10		118	146	19		491	335	29		> 2854	> 2854
11		122	137	20		588	289	30		> 3181	> 3181
12		138	186	21		873	964				
				22		980	1061				

<sup>a</sup>Mean from *n* values of  $\geq 2$  independent experiments. <sup>b</sup>Data from Gonzalez Cabrera et al.<sup>8c</sup>

The in vitro antiplasmodial activities of the compounds, as indicated by their IC<sub>50</sub> values, are summarized in Table I. In general, all analogues were equipotent against both strains (K1 and NF54). Among the 25 evaluated compounds, seven of them (1, 2, 8–12) showed higher potency than chloroquine (CQ) against resistant strain K1 with an IC<sub>50</sub> < 140 nM.

Compounds (1, 2, 8, and 9) exhibited high antiplasmodial activity with IC<sub>50</sub> values < 100 nM, whereas the mean value for CQ in the same experiment was 194 nM; compounds 1 (IC<sub>50</sub> 16 nM) and 2 (IC<sub>50</sub> 16 nM) showed comparable activity to chloroquine (IC<sub>50</sub> 16 nM) against NF54.

Table 3

Compd	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Pf IC <sub>50</sub> (nM)		E <sub>H</sub> values Human
			K1	NF54	
56			1072	1273	-
57			>2854	>2854	-
58			76	93	0.75
59			20	18	0.42
60			>2328	>2328	-
61			>2059	>2059	-
62			668	764	< 0.28
63			732	763	0.59

**In Vitro Metabolic Stability.** Metabolic stability of the most active compounds was assessed in vitro in human (and rat) microsomal preparations<sup>15</sup> to help in guiding the choice toward metabolically stable substituents. The microsome-predicted hepatic extraction ratios ( $E_H$ ) are summarized in the Supporting Information (Table ST1). In general, the metabolic stability values were consistent across rat and human microsomes. The results showed that none of the pyridyl derivatives of the first library were metabolically stable except 29. This is not surprising because the pyridine nitrogen of these compounds is likely to be oxidized to the N-oxide in liver

microsomes. Among the second library where the 3-position was set as a 4-methylsulfonylphenyl, nine compounds (33, 35, 38, 41, 42, 43, 44, 46, 48) were found to have good metabolic stability ( $E_H$  values <0.28). Very encouraging were compounds 33, 35, and 38, which showed both high potency ( $IC_{50} \leq 10$  nM) along with good metabolic stability ( $E_H$  value <0.28).

**Physicochemical Properties.** Physicochemical properties of the most active compounds were assessed using a combination of in silico and experimental techniques. Most of the compounds displayed poor kinetic solubility at pH 6.5 but increased solubility under acidic conditions, consistent with

following oral administration (p.o.) of 50 mg/kg/day for 4 days. The results are summarized in Table 4.

Compounds 33 and 38 were ineffective *in vivo* with less than 40% reduction in parasitemia compared to untreated infected animals. Mouse exposure studies after po dosing showed very low blood levels for these two compounds suggesting poor oral absorption and/or high clearance. 40 showed a reduction in parasitemia of 79% with a mean survival time of 7 days. Interestingly, 35 showed a 98% suppression of parasitemia at this dose level with a mean survival time of 7 days. Efficacy of 35 was evaluated at lower doses in *P.berghei*-infected mice and the effective doses where 50% and 90% reduction in parasitemia was observed were 1.4 and 15 mg/kg, respectively.

Even though 35 displayed high potency *in vitro* versus *P. falciparum*, this did not translate into high potency *in vivo* versus *P. berghei*. This is despite the plasma concentrations being maintained at quite high levels (Table 5). The *in vivo*

**Table 5. Plasma Concentrations after First Oral Administration of 50 mg/kg in *P.berghei* Mouse Model (Total Dosing Regimen Was 4 × 50 mg/kg)**

	dose (mg/kg)	app. AUC (μM·h)	app. C <sub>max</sub> (μM)	app. C <sub>24h</sub> (μM)
35	50	27.8	2.2	1.2
33	50	c.n.c.	0.02	c.n.c.
38	50	c.n.c.	0.01	c.n.c.

efficacy of 35 was also assessed against *P. falciparum* in a SCID mouse model.<sup>16</sup> The compound was found to be very potent (ED<sub>90</sub> = 1.5 mg/kg) and comparable to marketed antimalarial drugs (Table ST3 in Supporting Information). This result appears to be more consistent with the *in vitro* activity, and therefore, the *P.berghei* data are likely to reflect a parasite strain difference.

**In Vivo Pharmacokinetic Studies.** The rat pharmacokinetic profile of compound 35 was determined following dosing at 3.6 mg/kg *iv* and *po*. The results are shown in Figure 5 and Table 6. Compound 35 showed good oral bioavailability in rats (78%) and a relatively long half-life (7 h). The *in vivo* plasma clearance in rats after *iv* dosing was low (5.8 mL/min/kg) with a volume of distribution of 3.0 L/kg.

## CONCLUSION

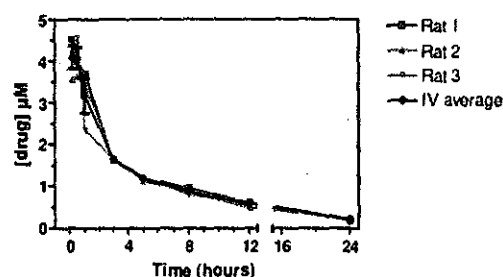
A novel class of compounds has been identified that combines good *in vitro* potency against *P. falciparum* with oral efficacy *in vivo* in a *P. berghei* mouse model. Despite the high rat oral bioavailability and microsomal stability, *in vivo* efficacy of the lead compound 35 in the *P. berghei* mouse model remains weak (MSD = 7). However, the *in vivo* activity was found to be high against *P. falciparum* in the SCID mouse model, which is more consistent with the *in vitro* activity and suggesting a parasite strain difference.

The lead optimization campaign is focused on addressing this disconnect partly through SAR studies aimed at improving solubility to address low blood levels and *in vivo* clearance in the mouse model and partly through exploring other routes of clearance.

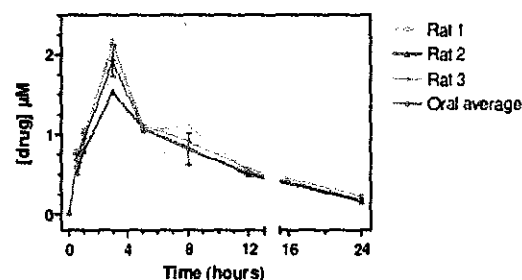
## EXPERIMENTAL SECTION

All commercially available chemicals were purchased from either Sigma-Aldrich or Combi-Blocks. All solvents were dried by appropriate techniques. Unless otherwise stated, all solvents were anhydrous. <sup>1</sup>H

### 1. 35 *iv* administration



### 2. 35 *po* administration



**Figure 5.** Pharmacokinetics data of 35 in Sprague-Dawley rats after *iv* and *po* administration.

**Table 6. Pharmacokinetics Data of 35 in Sprague-Dawley Rats**

	IV	Oral
Dose (mg/mL)	3.6	3.6
Apparent t <sub>1/2</sub> (h)	7.15	7.08
Plasma CL <sub>total</sub> (mL/min/kg)	5.77	-
V <sub>ss</sub> (L/kg)	3.01	-
AUC <sub>0-∞</sub> (μM·h)	24.3	18.9
C <sub>max</sub> (μM)	-	1.90
T <sub>max</sub> (h)	-	3.0
BA (%)	-	77.7

NMR spectra were recorded on a Varian Mercury spectrometer at 300 MHz or a Varian Unity spectrometer at 400 MHz with Me<sub>4</sub>Si as internal standard. <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded at 75 MHz on a Varian Mercury spectrometer or at 100 MHz on Varian Unity spectrometer with Me<sub>4</sub>Si as internal standard. High-resolution mass spectra were recorded on a VG70 SEQ micromass spectrometer.

3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 169.4, 151.4, 140.1, 139.0, 136.9, 135.8, 134.9, 134.0, 129.3, 128.7, 128.2, 127.8, 126.8, 126.5, 125.9, 116.3, 55.8, 47.6, 45.9, 44.5, 42.2. MS (EI+):  $m/z = 475.1$  (exact mass = 475.1678). mp = 215 °C.

**6-(3-(Methylsulfonyl)phenyl)-3-(4-(methylsulfonyl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazine (35).** Column DCM/MeOH (98:2, 95:5), recrystallization in DCM/MeOH, 48%.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.44 (d, 1H;  $J = 1.6$ ); 8.27 (d, 2H;  $J = 8.6$ ); 8.24 (d, 1H;  $J = 8.4$ ); 8.10 (s, 1H); 8.08 (d, 1H;  $J = 9.6$ ); 7.99, 7.93 (m, 3H); 7.69 (dd, 1H;  $J = 8.0$ ,  $J = 8.4$ ); 7.65 (d, 1H;  $J = 9.6$ ); 3.04 – 3.02 (2s, 2 × 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 150.2, 141.9, 140.2, 139.4, 136.9, 135.2, 133.7, 131.9, 130.4, 128.8, 127.9, 126.9, 125.9, 115.9, 44.5, 44.4. MS (EI+):  $m/z = 427.0$  (exact mass = 427.0660). mp = 135 °C.

**3-(3-(4-(Methylsulfonyl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)phenyl(piperidin-1-yl)methanone (36).** Column DCM/MeOH (98:2, 95:5), recrystallization in DCM/MeOH, 48%.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.39 (d, 2H;  $J = 8.7$ ); 8.22 (s, 1H); 8.15 (d, 1H;  $J = 9.3$ ); 8.10, 8.02 (m, H;  $J = 8.7$ ); 8.03 (m, 4H); 7.63 (dd, 1H;  $J = 9.3$ ); 7.59, 5.5 (m, 1H); 3.13 (s, 3H); 3.87, 3.64 (m, 2H); 3.57, 3.29 (m, 2H); 1.84, 1.47 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$ ): 169.3, 151.5, 140.3, 139.1, 137.5, 135.7, 134.8, 134.0, 129.3, 128.5, 127.9, 127.8, 126.8, 126.5, 125.6, 116.4, 44.5, 43.2, 26.5, 25.6, 24.4. MS (EI+):  $m/z = 460.0$  (exact mass = 460.1569).

**6-(3-(Cyclopropanesulfonamido)phenyl)-3-(4-(methylsulfonyl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazine (37).** Column DCM/MeOH (99:1, 98:2), recrystallization in DCM/MeOH, 50%.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.43 (d, 2H;  $J = 8.7$ ); 8.23 (s, 1H); 8.15 (d, 1H;  $J = 9.3$ ); 8.12, 8.09 (m, 3H); 7.79 (ddd, 1H;  $J = 1.2$ ,  $J = 1.6$ ,  $J = 7.8$ ); 7.62 (d, 1H;  $J = 9.3$ ); 7.53 (t, 1H;  $J = 7.8$ ); 7.33 (ddd, 1H;  $J = 1.2$ ,  $J = 1.8$ ,  $J = 7.8$ ); 6.62 (s, 1H); 3.13 (s, 3H); 2.64, 2.51 (m, 2H); 1.32, 1.22 (m, 2H); 1.06, 0.96 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 151.6, 138.8, 136.0, 133.6, 129.8, 127.5, 126.8, 125.7, 122.6, 122.2, 118.8, 116.8, 43.9, 29.7, 5.0. MS (EI+):  $m/z = 467.9$  (exact mass = 468.0926).

**3-(3-(4-(Methylsulfonyl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)phenyl(piperazin-1-yl)methanone (38).** Suzuki reaction was performed with homemade boc-protected [3-(1-piperazinylcarbonyl)phenyl]-boronic acid, pinacol ester. After deprotection following the Boc deprotection procedure, compound 38 was obtained. Column DCM/MeOH (95:5, 90:10), recrystallization in DCM/MeOH, 90%.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.52 (d, 2H;  $J = 8.7$ ); 8.34 (s, 1H); 8.26, 8.22 (m, 2H); 8.18 (s, 1H); 8.12 (d, 2H;  $J = 8.7$ ); 7.95 (d, 1H;  $J = 9.6$ ); 7.71 (t, 1H;  $J = 7.8$ ); 7.63 (d, 1H;  $J = 7.8$ ); 3.92, 3.49 (m, 4H); 3.21 (s, 3H); 3.06, 2.82 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{dmsO}-d_6$ ): 169.2, 151.5, 140.6, 139.7, 136.4, 135.9, 133.8, 130.0, 129.4, 129.0, 130.0, 127.2, 126.9, 126.6, 126.4, 117.6, 44.1, 43.1. MS (EI+):  $m/z = 460.9$  (exact Mass = 461.1522).

**3-(3-(4-(Methylsulfonyl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)phenyl)methanesulfonamide (39).** Column AcOEt/MeOH (1:0, 9:1), recrystallization MeOH/AcOEt, 40%.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 8.65 (d, 2H;  $J = 7.6$ ); 8.58 (s, 1H); 8.41 (d, 1H;  $J = 9.6$ ); 8.14 (s, 1H); 8.12 (d, 2H;  $J = 7.6$ ); 7.96 (d, 1H;  $J = 9.6$ ); 7.87 (d, 1H;  $J = 7.6$ ); 7.59 (t, 1H;  $J = 7.6$ ); 7.39 (d, 1H;  $J = 7.6$ ); 3.31 (s, 3H); 3.12 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 150.9, 140.0, 139.6, 139.0, 135.9, 135.1, 133.2, 130.0, 127.2, 126.4, 126.1, 125.8, 122.0, 121.1, 117.3, 116.4, 43.4, 38.4. MS (EI+):  $m/z = 441.9$  (exact mass = 442.0769). mp = 135 °C.

**6-(4-Methyl-3-(trifluoromethyl)phenyl)-3-(4-(methylsulfonyl)phenyl)imidazo[1,2-b]pyridazine (40).** Column DCM/MeOH (98:2), recrystallization DCM/MeOH, 63%.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.41 (d, 2H;  $J = 8.4$ ); 8.24 (d, 1H;  $J = 6.0$ ); 8.23 (s, 1H); 8.16 (d, 1H;  $J = 9.6$ ); 8.13, 8.08 (m, 1H); 8.12 (d, 2H;  $J = 8.7$ ); 7.63 (d, 1H;  $J = 9.6$ ); 7.50 (d, 1H;  $J = 8.1$ ); 3.13 (s, 3H); 2.60 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 151.0, 147.6, 140.5, 139.4, 135.7, 135.2, 134.2, 133.4, 133.2, 130.3, 130.1, 128.1, 127.0, 126.9, 124.6, 124.6, 123.0, 116.2, 44.8, 19.5. MS (EI+):  $m/z = 431.0$  (exact mass = 431.0915).

**In Vitro *P. falciparum* Assay and in Vivo Antimalarial Efficacy Studies.** Compounds were screened against multidrug resistant (K1) and sensitive (NF54) strains of *P. falciparum* in vitro as described by

González Cabrera et al.<sup>8c</sup> In vivo efficacy was conducted as previously described,<sup>8c</sup> with the modification that mice ( $n = 3$ ) were infected with a GFP-transfected *P. berghei* ANKA strain (donated by A. P. Waters and C. J. Janse, Leiden University, The Netherlands) and parasitemia determined using standard flow cytometry techniques. Compounds were dissolved or suspended in a nonsolubilizing, standard suspension vehicle called HPMC (0.5% [wt/vol] hydroxypropylmethylcellulose, 0.5% [vol/vol] benzyl alcohol, 0.4% [vol/vol] Tween 80, and 0.9% [wt/vol] sodium chloride in water). Blood samples for the quadruple-dose regimens were collected on day 4 (96 h after infection).

## ■ ASSOCIATED CONTENT

### Supporting Information

Additional details of the characterization of selected compounds and the procedures used for the in vitro and in vivo antimalarial studies as well as PK and metabolism studies. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

## ■ AUTHOR INFORMATION

### Corresponding Author

\*

+27-21-6502557.

### Notes

The authors declare no competing financial interest.

## ■ ACKNOWLEDGMENTS

We thank Medicines for Malaria Venture (MMV) for financial support of this research (Project MMV09/0002). The University of Cape Town, South African Medical Research Council, and South African Research Chairs Initiative of the Department of Science and Technology, administered through the South African National Research Foundation are gratefully acknowledged for support (K.C). We thank Christian Scheurer, Petros Papastogiannidis and Jolanda Kamber for assistance in performing antimalarial assays. We also thank GlaxoSmithKline (Tres Cantos, Spain) for the *Plasmodium falciparum* SCID mouse in vivo efficacy studies.

## ■ ABBREVIATIONS USED:

HTS, high throughput screening; SAR, structure–activity relationships; ADME, absorption, distribution, metabolism, and excretion; CQ, chloroquine; po, oral administration; iv, intravenous administration; MSD, mean survival days; PK, pharmacokinetics; NMR, nuclear magnetic resonance; TLC, thin layer chromatography; MMV, Medicines for Malaria Ventures

## ■ REFERENCES

- (1) *World Malaria Report 2013*, World Health Organization
- (2) Burrows, N. J.; Chibale, K.; Wells, T. N. C. The state of the art in anti-malarial drug discovery and development. *Curr. Top. Med. Chem.* 2011, 11, 1226–1254.
- (3) Dondorp, A. M.; Nosten, F.; Yi, P.; Das, D.; Phyto, A. P.; Tarning, J.; Lwin, K. M.; Ariey, F.; Hanpithakpong, W.; Lee, S. J.; Ringwald, P.; Silamut, K.; Imwong, M.; Chotivanich, K.; Lim, P.; Herdman, T.; An, S. S.; Yeung, S.; Singhsivanon, P.; Day, N. P.; Lingsgard, N.; Socheat, D.; White, N. J. Artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. *N. Engl. J. Med.* 2009, 361, 455–467.
- (4) Pink, R.; Hudson, A.; Mouries, M. A.; Bendig, M. Opportunities and challenges in antiparasitic drug discovery. *Nat. Rev. Drug Discovery* 2005, 4, 727–740.

---

---

## 1. Introduction

Obesity has been identified as a risk factor for emergency contraceptive (EC) failure. Pooled analyses of prior randomized controlled studies

★ Funding Source: The Society of Family Planning funded this project, and was not involved in the design, conduct, analysis, interpretation of results, writing of the report or decision to submit the article for publication. The project also received support from the Southern California Clinical and Translational Science Institute (NIH/NCRR/NCATS) Grant # UL1TR000130 and NIH Grant No. GM 24211.

★★ Financial Disclosures: Anita L. Nelson receives Grants/Research support through Agile Pharmaceutical, ContraMed, Estetra SPRL, Evofem Inc, FHI (MonaLisa), Merck; receives Honoraria and serves on Speakers Bureau for Allergan, Bayer, Merck; serves as a Consultant/Advisory Board member for Agile, AMAG Pharma, Bayer, ContraMed, Merck PharmaNest. William J. Jusko has been a recent consultant for Novartis, Boehringer Ingelheim, Reveragen, and Bayer Healthcare Products. Frank Z. Stanczyk serves as a consultant for Agile Therapeutics, TherapeuticsMD, Pantarhei Bioscience, and Mithra Pharmaceuticals.

\* Corresponding author.

E-mail address: natavio@usc.edu (M. Natavio).

designed to assess levonorgestrel (LNG) efficacy have shown a decrease in efficacy of LNG-EC with increasing body weight and body mass index (BMI) [1–3]. Gemzell-Danielsson contended that there was no evidence to support the hypothesis of loss of EC efficacy in subjects with high BMI or bodyweights [4].

Two studies have examined the pharmacokinetics of 1.5 mg doses of LNG in relation to obesity. Praditpan et al. assessed the PK of 1.5 mg doses of LNG in 16 normal and 16 obese women and found that the  $C_{max}$  and  $AUC$  of LNG were nearly half the normal values in the obese women [5]. Calculated values of free LNG were also lower. Edelman et al. found similar differences for  $C_{max}$  in obesity, but a curtailed PK sampling over 2.5 h was performed and thus other PK parameters could not be calculated [6]. While the FDA has numerous Guidances that provide advice on performing PK and PD studies in subjects with altered physiology, there is no Guidance for obesity and thus no indication of what changes in PK and efficacy would be clinically important.

We assessed the pharmacokinetics of levonorgestrel (LNG) after 1.5 mg oral doses in women with normal, obese and extremely obese



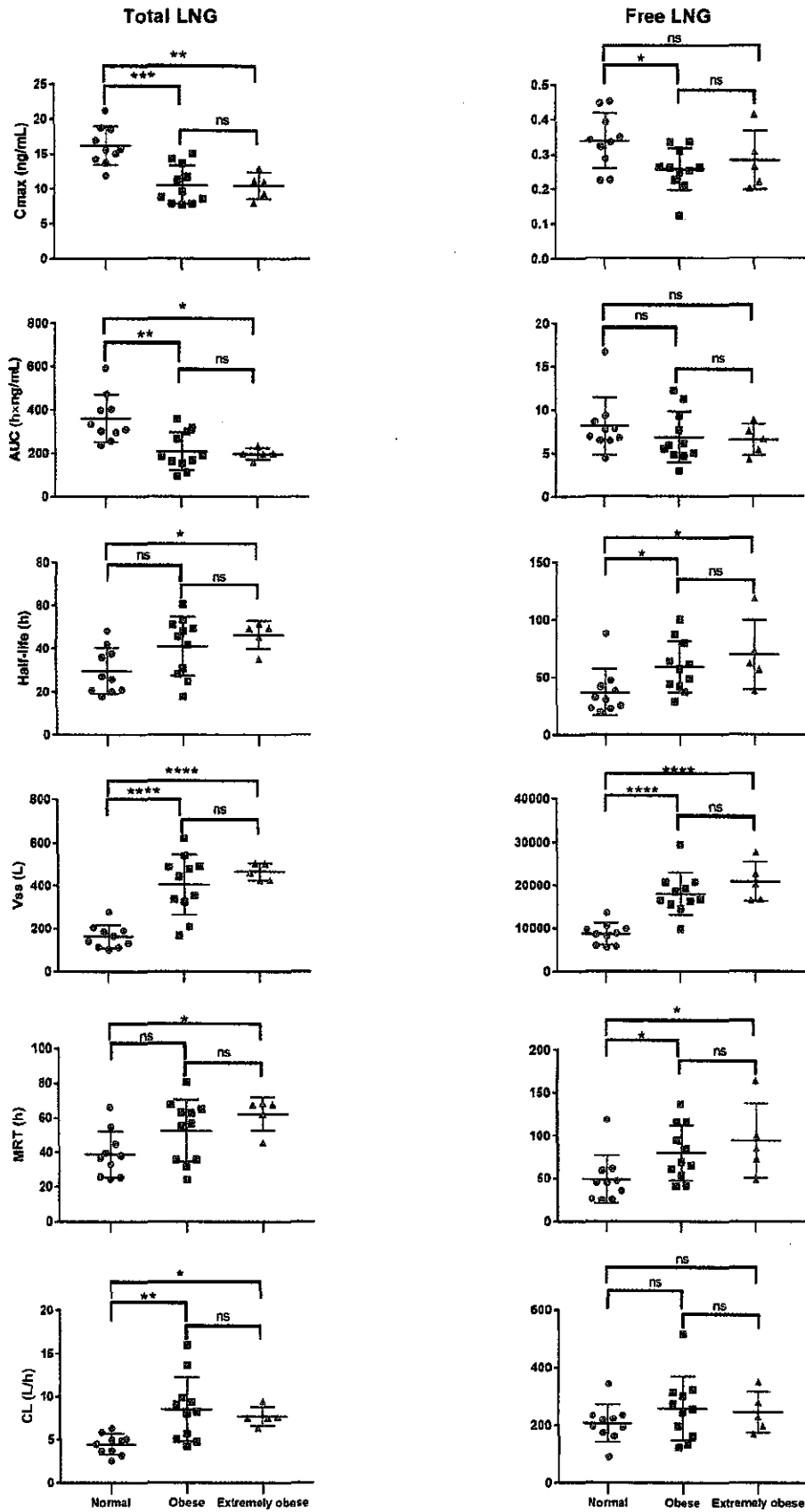
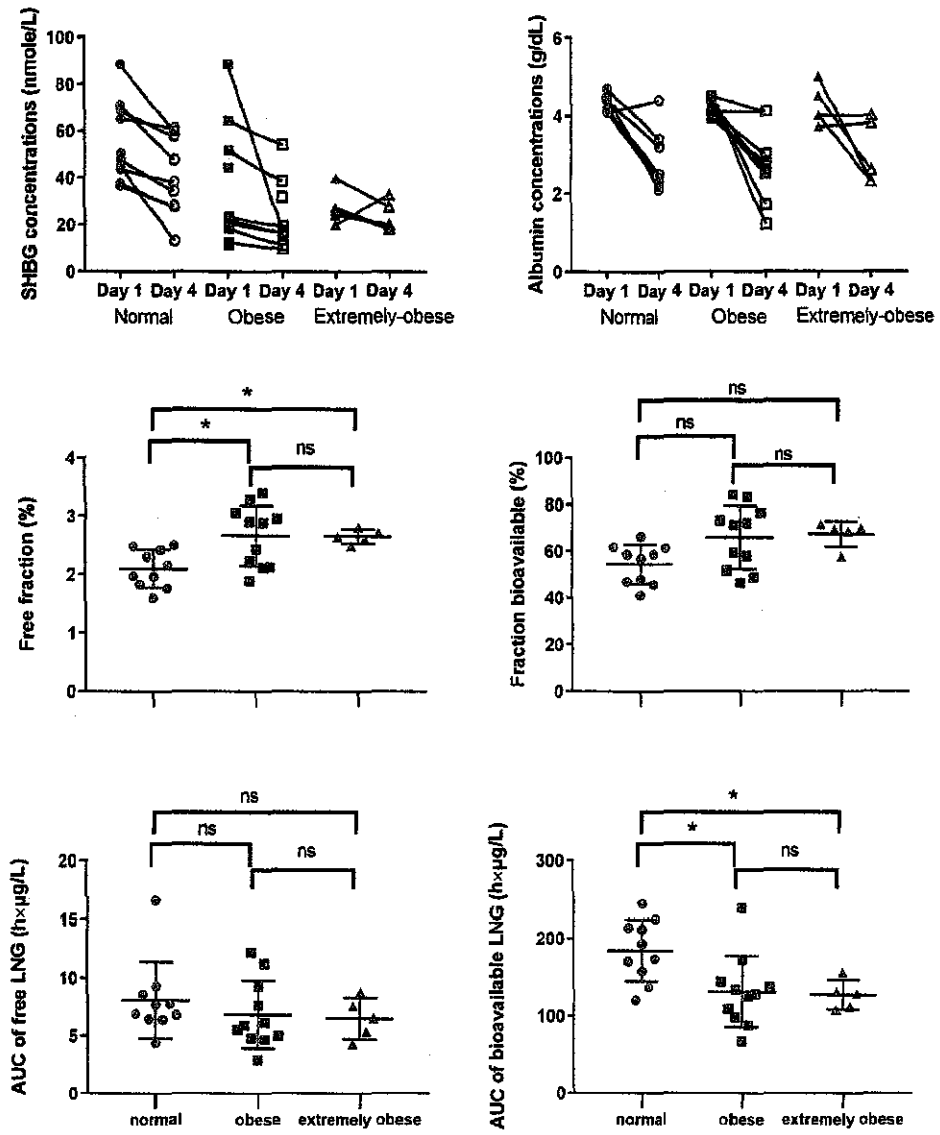


Fig. 2. Comparison of the mean noncompartmental PK parameters for total and free LNG by BMI group. Normal BMI (18.5–24.9 kg/m<sup>2</sup>), obese BMI (30–39.9 kg/m<sup>2</sup>), extremely obese BMI (≥ 40 kg/m<sup>2</sup>). PK parameters include maximum concentration (*C*<sub>max</sub>), the time to *C*<sub>max</sub> (*T*<sub>max</sub>), the area under the concentration versus time curve (*AUC*), half-life (*t*<sub>1/2</sub>), clearance (*CL*), mean residence time (*MRT*), and volume of distribution at steady-state (*V*<sub>ss</sub>). Horizontal bars depict statistical comparisons (\**p*<.05, \*\**p*<.01, \*\*\**p*<.001, \*\*\*\**p*<.0001).



**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC COMPL M1-4**

N° de PLACE :

Réservé au  
Secrétariat

**EPREUVE DE UELC COMPL M1-4/M1-6**

**DFGSP3 et DFASP1**  
**Année 2018/ 2019**

*Semestre printemps*  
*Session de rattrapage*

---

**FASCICULE n° 1 (1 sur 2 fascicules)**

---

DUREE DE L'EPREUVE : 2 heures

Ce fascicule n°1 comprend :

- 1 question
- Des pages vierges pour composer

L'article est sur fascicule séparé (fascicule n°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 8 pages numérotées de 1 à 8*

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

**UELC COMPL M1 (3 et 4 A)**

**Noms du responsable enseignant de l'UELC : Audrey Janoly-Duménil**

Question : Analyse et synthèse des résultats de l'article scientifique.

**Contrôle de session 2 de Thermodynamique de l'Ingénieur. Composer sur l'énoncé.**

Durée : 2 heures – Tous documents autorisés.

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 est donné par la relation suivante :

$$\begin{aligned} \ln(\gamma_2) &= -\frac{v_2^*}{RT} \Phi_1^2 (\delta_1 - \delta_2)^2 \\ v &= x_1 v_1^* + x_2 v_2^* \quad (1) \\ \Phi_1 &= \frac{x_1 v_1^*}{v} \end{aligned}$$

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 (constituant 2) pure solide et une solution liquide contenant la morphine et le solvant (constituant 1). Les solvants utilisés sont caractérisés par leur paramètre de solubilité donné par la relation :

$$\delta_1 = \sqrt{\frac{\Delta u_{lv,1}^*}{v_1^*}} \quad (2)$$

Dans le cadre de ce modèle, ces paramètres sont considérés constants et évalués à 25 °C en général.

a) Dans le cas du toluène considéré à 25 °C, la valeur de  $\delta_1 = 8,9 \text{ (cal.cm}^{-3}\text{)}^{\frac{1}{2}}$  est indiquée dans l'article. Retrouver ce résultat à partir des données fournies dans la section **Propriétés, notations, hypothèses** (on pourra utiliser les données à 300 K).

**Démarche :**

**Réponse :**  $\delta_1 =$  \_\_\_\_\_ à 300 K

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

**Réponse :**

c) En déduire l'expression de  $Ln(\gamma_2 x_2)$  (se reporter à la section **Propriétés, notations, hypothèses**).

**Démarche :**

**Réponse :**  $Ln(\gamma_2 x_2) =$

d) Donner alors l'expression de  $Ln(x_2)$  dans l'hypothèse où le modèle des solutions régulières est utilisé.

**Démarche :**

**Réponse :**  $Ln(x_2) =$

e) Dans l'hypothèse où le modèle des solutions régulières s'applique, quelle condition doit satisfaire  $\delta_1$  vis à vis de  $\delta_2$  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  $\gamma_2$  dans ce cas ?

**Démarche :**

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

La figure 1 représente  $Ln(x_2)$  en fonction du paramètre de solubilité  $\delta_1$  de divers solvants à 35 °C. On constate que la solubilité de la morphine passe bien par un maximum.

f) A l'aide de la figure 1, évaluer  $\delta_2$ , le paramètre de solubilité de la morphine.

**Réponse :**  $\delta_2 \approx$

g) 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 :  $\ln(x_2^{id}) =$

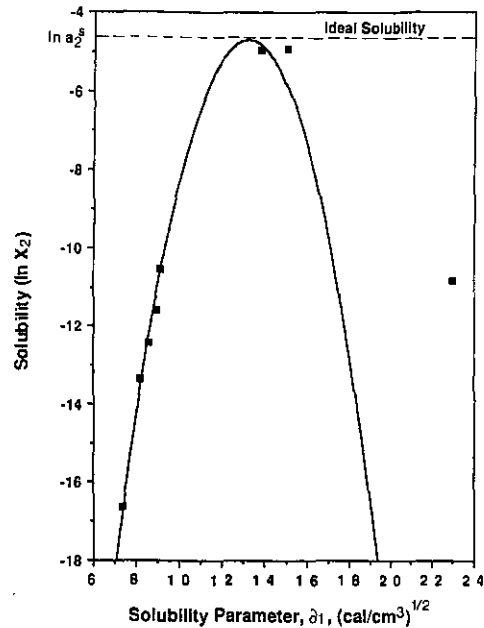


Figure 1 : solubilité de la morphine dans divers solvants à 35 °C (extraite de Roy et Flynn (1988), *Pharmaceutical Research*, 5(9), 580 – 586) : les points sont des données expérimentales et la courbe continue correspond au modèle des solutions régulières

h) Ce résultat correspond-il à la valeur indiquée sur la figure 1 (ligne horizontale « ideal solubility ». Ne pas tenir compte de l'indication  $\ln(a_2^s)$ ).

Réponse :

Propriétés, notations, hypothèses :

- 1 cal = 4,18 J,  $R = 8,314 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$  ;
- $x_i$  : fraction molaire du constituant  $i$  ;
- $\Phi_i$  : fraction volumique du constituant  $i$  ;
- $v$  : volume molaire de la phase liquide ;
- $v_i^*$  : volume molaire du constituant  $i$  liquide pur ;
- $\delta_i$  : paramètre de solubilité du constituant  $i$  ;
- $\Delta u_{iv,1}^*$  : énergie interne de vaporisation du solvant 1 ;
- pour le soluté 2, on supposera que :  $\mu_{2s}^* - \mu_{2l}^* \approx -\frac{\Delta h_{sl,2}^*}{R} \left( \frac{1}{T} - \frac{1}{T_{sl,2}^*} \right)$  ;
- enthalpie et température de fusion de la morphine (Roy et Flynn (1988), *Pharmaceutical Research*, 5(9), 580 – 586) :  $\Delta h_{sl,2}^* = 6,90 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ ,  $T_{sl,2}^* = 255 \text{ °C}$  ;
- données concernant l'équilibre liquide-vapeur du toluène (Perry *et al.* (1997), *Chemical Engineers Handbook*, McGraw-Hill).

**TABLE 2-349 Saturated Toluene\***

T, K	P, bar	$v_f, m^3/kg$	$v_g, m^3/kg$	$h_f, kJ/kg$	$h_g, kJ/kg$
270	0.0076	1.127-3	34.9	316.7	745.7
280	0.0139	1.138-3	19.1	333.0	756.1
290	0.0246	1.150-3	10.6	349.6	768.8
300	0.0418	1.162-3	6.46	366.5	777.8
310	0.0682	1.175-3	4.08	383.7	789.2
320	0.1072	1.188-3	2.67	401.3	800.9
330	0.1633	1.201-3	1.80	419.6	812.9
340	0.2416	1.215-3	1.25	437.4	825.2
350	0.3480	1.230-3	0.891	456.0	837.8
360	0.4894	1.245-3	0.698	475.1	850.7
370	0.6736	1.261-3	0.481	494.6	863.8
380	0.9090	1.277-3	0.364	514.4	877.2
390	1.2049	1.294-3	0.279	534.7	890.9
400	1.5713	1.312-3	0.218	555.4	904.8
420	2.5589	1.350-3	0.137	598.1	933.1
440	3.965	1.393-3	9.00-2	642.3	962.0
460	5.892	1.443-3	6.11-2	688.1	991.3
480	8.451	1.499-3	4.26-2	735.5	1021.1
500	11.76	1.567-3	3.03-2	784.4	1051.3
520	15.96	1.651-3	2.19-2	834.9	1081.4
540	21.99	1.761-3	1.58-2	887.3	1109.6
560	27.65	1.919-3	1.13-2	942.8	1132.1
580	35.56	2.213-3	7.59-3	1005.6	1142.3
590	40.16	2.650-3	5.28-3	1050.2	1128.1
591.8°	41.04	3.432-3	3.43-3	1084.9	1084.9



# ISPB-Faculté de Pharmacie de Lyon

## FASCICULE DE QCM

EPREUVE UELC Histoire de la Pharmacie et des Sciences Biomédicales

DFGSP2/3

Année 2018/2019

Session de rattrapage

---

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

### Jeu de question A

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

DUREE DE L'EPREUVE : 45mm (1 fascicule)

Ce fascicule comprend :

➤ 31 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 8 pages numérotées de 1 à 8*

*J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 1 fascicule numéroté(s) de 1 à 8*

UELC Histoire de la Pharmacie et des Sciences Biomédicales

**Responsables : Anne Doléans-Jordheim**

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

- A. Le papyrus Ebers date du XIX<sup>e</sup> siècle.
- B. Le papyrus Ebers date d'environ 1550 ans avant J.C.
- C. Le papyrus Ebers tient son nom du lieu où il a été découvert.
- D. Le papyrus Ebers tient son nom de l'archéologue allemand Georg Ebers qui l'a découvert.
- E. Le papyrus Ebers décrit l'utilisation de nombreux composés d'origine végétale et chimique.

**QCM 6.** Parmi les propositions suivantes laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. Antoine Laurent de Lavoisier est un célèbre alchimiste ayant vécu au Moyen-Âge.
- B. Antoine Laurent de Lavoisier a été un promoteur acharné de l'homéopathie.
- C. Antoine Laurent de Lavoisier a établi la loi de conservation de la masse en chimie.
- D. Antoine Laurent de Lavoisier a découvert les propriétés de l'eau de Javel.
- E. Antoine Laurent de Lavoisier est à l'origine d'une nouvelle nomenclature chimique à la fin du XVIII<sup>e</sup> siècle.

**QCM 7.** Dans quel pays a été rapporté le premier cas de tuberculose ultrarésistante causée par *Mycobacterium tuberculosis* ?

- A. Russie
- B. Chine
- C. Thaïlande
- D. Afrique du sud
- E. Portugal

**QCM 8.** Les premiers vaccins (1800-1930s) :

- A. Ont été produits avec pour principale motivation de lutter contre des problèmes de santé publique majeurs.
- B. Ont représenté un avantage à une époque où les échanges commerciaux s'intensifiaient.
- C. Ont permis de maintenir les processus de quarantaine.
- D. Leur diffusion était complexe, avec des intérêts et des considérations diverses.
- E. Furent essentiellement produits par l'Institut Mérieux et l'Institut des Maladies Infectieuses de Robert Koch.

**QCM 13.** La fin du Golden Age :

- A. Date de la fin des années 1980.
- B. Est liée à des modifications importantes des politiques mondiales impactant les politiques de santé publique.
- C. Se caractérise par une convergence entre les besoins en santé publique et le développement vaccinal.
- D. Se caractérise par le rejet des techniques de manipulation de l'ADN pour la conception de vaccins.
- E. Se caractérise par un discrédit du secteur public dans la production de vaccins.

**QCM 14.** Parmi les propositions suivantes laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. Au XVII<sup>e</sup> siècle, on utilise l'écorce de quinquina pour ses propriétés antipaludiques.
- B. Au XVII<sup>e</sup> siècle, la préparation antipaludique à base de quinquina est aussi appelée poudre des jésuites.
- C. Lors "de la maladie de Calais", Mazarin autorise l'administration de mercure.
- D. Lors "de la maladie de Calais", Mazarin autorise l'administration de tartrate d'antimoine.
- E. Au XVII<sup>e</sup> siècle, on utilise les opiacées pour lutter contre la douleur.

**QCM 15.** L'épidémie de peste de Marseille en 1720 a fait en Provence :

- A. 500 victimes
- B. 10 000 victimes
- C. 50 000 victimes
- D. Entre 90 000 et 120 000 victimes
- E. Plus de 1 millions de victimes

**QCM 16.** Vers 1711 - 1712, la famille royale de France a été décimée par :

- A. Des accidents de chasse
- B. La variole et la rougeole
- C. La syphilis
- D. La grippe
- E. Les poisons

**QCM 22.** L'examen d'accession à la maîtrise d'apothicaire :

- A. Etait variable suivant les villes concernées.
- B. Comportait une vérification de la connaissance du latin.
- C. Comportait une épreuve de grec.
- D. Comportait une épreuve appelée Acte des herbes.
- E. Ne comportait pas d'épreuve pratique.

**QCM 23.** Les constitutions de Melfi :

- A. Avaient cours en Allemagne.
- B. Etaient rédigées en grec.
- C. Furent rédigées à la demande de Frédéric II Hohenstaufen.
- D. Constituent la première réglementation de la fabrication et du commerce des médicaments.
- E. Interdisaient le compérage.

**QCM 24.** La déclaration royale d'avril 1777 :

- A. Supprimait les maîtres apothicaires.
- B. Créait les maîtres en pharmacie.
- C. Organisait des cours et démonstrations publiques pour les élèves en pharmacie.
- D. Créait les facultés de pharmacie.
- E. Interdisait la pratique de la pharmacie aux épiciers.

**QCM 25.** Parmi les propositions suivantes laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A. L'ergot de seigle est un champignon.
- B. "C'est la dose qui fait le poison" est une citation de Voltaire.
- C. La célèbre empoisonneuse du XVIII<sup>e</sup> S est la marquise de Pompadour.
- D. La morphine est une molécule extraite de la fève de Calabar.
- E. Le poison utilisé par Marie Besnard est la ciguë.

**QCM 26.** Historiquement, les conflits entre apothicaires lyonnais et l'Hôtel Dieu étaient liés :

- A. A l'absence d'apothicaire à l'Hôtel Dieu.
- B. A l'absence de médecin à l'Hôtel Dieu
- C. Au rôle particulier des sœurs dans l'apothicairerie de l'Hôtel Dieu.
- D. Au fait que l'apothicairerie de l'Hôtel Dieu vendait des médicaments pour les malades soignés chez eux.
- E. aucune bonne réponse

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC Pathologies Tropicales**

N° de PLACE :

Réservé au  
Secrétariat

**EPREUVE DE** *Pathologies Tropicales*

**DFGSP2 / DFGSP3**  
**Année 2018/ 2019**

*Semestre printemps*  
2<sup>ème</sup> Session

**FASCICULE n° 1**

DUREE DE L'EPREUVE : 1h, comprenant 1 fascicule

Ce fascicule n°1 comprend :

- 4 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 de 1 à 5*

**UELC Pathologies Tropicales**

*Responsables de l'UELC : Veronica Rodriguez-Nava et Anne Doléans-Jordheim*

## **PARTIE A : PARASITOLOGIE**

### **Question 1 :**

**Cinq grandes maladies parasitaires ont été traitées en cours. Citez ces parasitoses et donnez les familles de parasites auxquelles appartiennent les agents pathogènes responsables de ces maladies.**

### **Question 2 :**

**Maladie de Chagas : définition, répartition géographique, vecteur et modes de transmission**

**PARTIE B : VIROLOGIE**

**Question 3 :**

**Préciser les principaux modes de transmission et de prévention pour les différents virus des hépatites :**

**Question 4 :**

**Préciser comment peut évoluer une infection par le virus de l'hépatite B :**



**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

Épreuve de : **UELC PED**

N° de **PLACE** :

Reservé au  
Secrétariat

## ÉPREUVE DE PHARMACIENS ET PAYS EN DÉVELOPPEMENT

**UELC**  
**Année 2018-2019**

*Semestre automne*  
**2<sup>ème</sup> Session**

---

DUREE DE L'ÉPREUVE : 1 h

Ce fascicule comprend :

- 4 questions rédactionnelles

Note

Calculatrice : non autorisée  
Documents : non autorisés

*J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 7 pages numérotées de 1 à 7*

*UELC Pharmaciens et pays en développement*

*Responsable : S. AZZOUZ-MAACHE*

*Enseignant(s) de l'UE : E. BLOND, C. DUSSARD, A. DOLEANS-JORDHEIM, S.  
AZZOUZ-MAACHE*

**Question 1 : Donnez les définitions de pays en développement, pays moins avancés, nouveaux pays industrialisés en donnant 3 critères de définitions.**

**Question 2 : Explicitez l'importance de lister les médicaments essentiels dans les pays en développement ; et discutez les problèmes liés à l'utilisation des faux médicaments dans ces pays.**

**Question 3 : Plusieurs problèmes liés à l'hygiène peuvent rencontrés un voyageur aux pays en développement, quels sont ces problèmes ? L'eau est un de ces problèmes, quelles sont les précautions à prendre et les éventuels traitements à suivre pour éviter les complications de santé causées par une eau non potable ?**

**Question 4 : Donner la définition du péril fécal. A travers deux exemples de bactéries, citer les modes de transmission, les facteurs de risques, les prises en charge des patients et les modes de prévention des pathologies en lien avec ce péril**

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC Préparation Internat 1**

N° de PLACE :

**EPREUVE DE UELC Préparation Internat 1**

**DFGSP3**  
**Année 2018 / 2019**

*Semestre automne*  
Session de rattrapage

**FASCICULE n° 1 (de 1 à 4)**

DUREE DE L'EPREUVE : 1 heure 40 minutes, comprenant 4 fascicules

Ce fascicule n°1 comprend :

- 1 exercice de pharmacocinétique

**Note**

Calculatrice autorisée  
Documents non autorisés  
Stabilos 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 fascicule(s) numéroté(s) de 1 à 4*

Correcteur : Magali Larger

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

Un médicament est administré par intraveineuse bolus à la dose de 100mg. L'évolution des concentrations au cours du temps suit l'équation suivante :  $C = 7,14 \times e^{-0,173 \times t}$ , avec t en heures et C en mg/L.

Question 1 : A combien de compartiment cette cinétique correspond-elle ?

Question 2 : Calculer la 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 : Calculer la concentration plasmatique 20 minutes après l'administration de 250 mg en intraveineuse bolus.

**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 2018 / 2019**

*Semestre automne*  
Session de rattrapage

**FASCICULE n° 2 (de 1 à 4)**

DUREE DE L'EPREUVE : 1 heure 40 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 comportait 4 pages numérotées de 1 à 4*

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

Correcteur : Lars Peter Jordheim

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



Pour préparer une solution tampon d'acide benzoïque/benzoate ( $pK_a = 4,2$ ), on introduit dans une fiole de 100 ml, 25 ml d'acide benzoïque ( $0,33 \text{ mol.L}^{-1}$ ) et 107 mg de NaOH ( $M_m 40 \text{ g.mol}^{-1}$ ) avant de compléter jusqu'au trait de jauge avec de l'eau distillée.

**Question 1**

Ecrire la réaction chimique qui se produit dans la fiole en précisant l'avancement de la réaction.

**Question 2**

Calculer le pH de la solution tampon préparée.

**Question 3**

Calculer le pH de la solution après ajout de 10 ml de HCl 0,5 mol.L<sup>-1</sup>

**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 2018 / 2019**

*Semestre automne*  
Session de rattrapage

**FASCICULE n° 3 (de 1 à 4)**

DUREE DE L'EPREUVE : 1 heure 40 minutes, comprenant 4 fascicules

Ce fascicule n°3 comprend :

- 1 exercice de biophysique

Note

Calculatrice autorisée  
Documents non autorisés  
Stabilos non autorisés

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

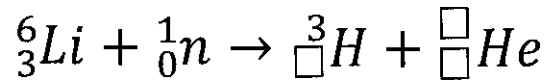
*J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 4 fascicule(s) numéroté(s) de 1 à 4*

Correcteur : David Kryza

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

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

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



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

On donne les numéros atomiques des éléments suivants :

$Z = 2$  : hélium

$Z = 3$  : lithium

$Z = 4$  : béryllium

**Question 3 :** Calculer, en keV, l'énergie maximale du  $\beta^-$  émis.

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

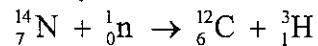
**Question 4 :** Quelle est la probabilité (exprimée en pourcentage) pour qu'un noyau de tritium se transforme pendant l'année ?

**Question 5 :** Soit une source de tritium d'activité égale à 1,00 MBq.

a) Quelle masse de tritium correspond à cette activité ?

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

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



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

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

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC Préparation Internat 1**

N° de PLACE :

Réservé au  
Secrétariat

**EPREUVE DE UELC Préparation Internat 1**

**DFGSP3**  
**Année 2018 / 2019**

*Semestre automne*  
Session de rattrapage

**FASCICULE n° 4 (de 1 à 4)**

DUREE DE L'EPREUVE : 1 heure 40 minutes, comprenant 4 fascicules

Ce fascicule n°4 comprend :

- 1 exercice d'enzymologie

**Note**

Calculatrice autorisée  
Documents non autorisés  
Stabilos non autorisés

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

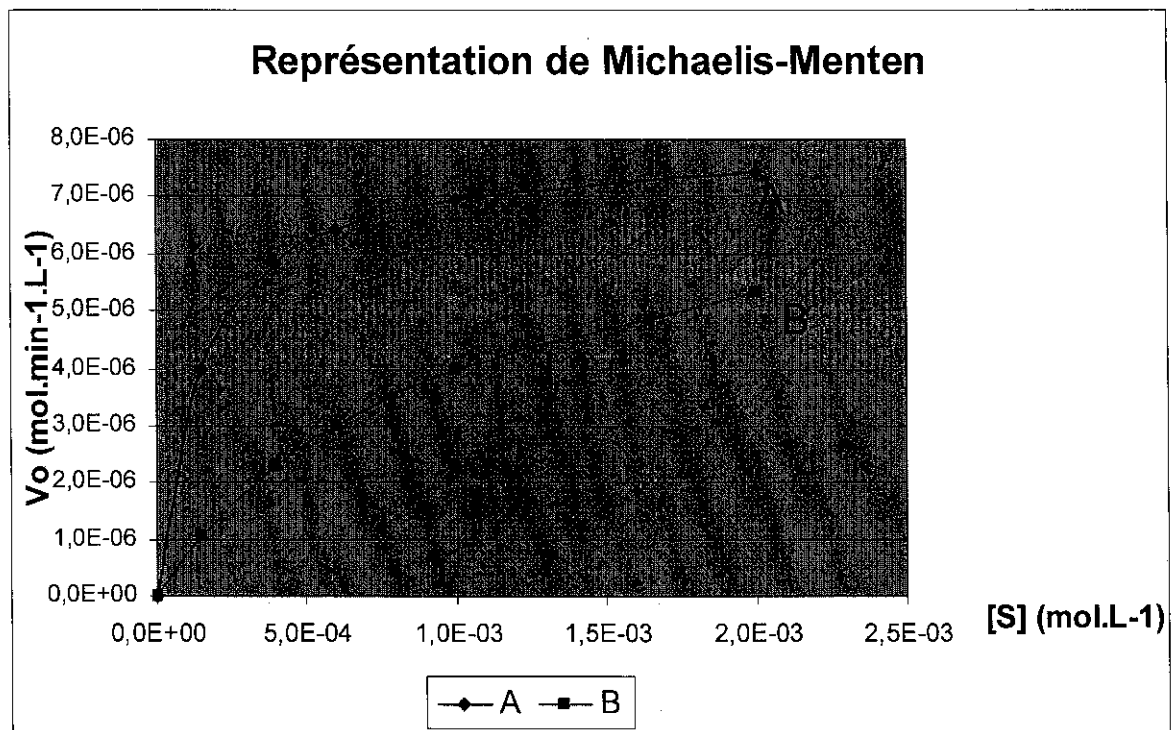
*J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 4 fascicule(s) numéroté(s) de 1 à 4*

Correcteur : Karim Chikh

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

L'étude cinétique de l'activité d'une enzyme sur un substrat est réalisée dans des conditions bien définies. Le tableau ci-dessous montre la vitesse initiale  $V_0$  en fonction de la concentration en substrat  $[S]$  en l'absence (expérience A) et en présence (expérience B) d'un inhibiteur I. Le  $K_M$  du couple enzyme-substrat est de  $1,50 \times 10^{-4}$  mol/L. La concentration en inhibiteur utilisée dans l'expérience B est  $[I] = 5.67 \times 10^{-5}$  mol/L.

[S] ( $\times 10^{-4}$ mol/L)	Expérience A $V_0$ ( $\times 10^{-6}$ mol.min $^{-1}$ .L $^{-1}$ )	Expérience B $V_0$ app ( $\times 10^{-6}$ mol.min $^{-1}$ .L $^{-1}$ )
0	0	0
1,50	4,00	1,04
4,00	5,82	2,29
6,00	6,40	3,00
10,00	6,96	4,00
20,00	7,44	5,33



Représentation graphique (selon Michaelis-Menten) des données de cinétique enzymatique obtenues lors des expériences A et B.

Explication sur l'expression des valeurs chiffrées de la représentation graphique : par exemple  $0,0E+00$  signifie 0 ;  $8,0E-06$  signifie  $8,0 \times 10^{-6}$  ;  $2,5E-03$  signifie  $2,5 \times 10^{-3}$

Question 1 : A partir de la représentation graphique ci-dessus et plus particulièrement de la courbe A, faire une évaluation de  $V_{max}$ . Vérifiez que votre approximation est acceptable à l'aide du tableau présentant les valeurs numériques.

Question 2 : A l'aide du tableau de valeurs, calculer les pourcentages d'inhibition obtenus avec cette concentration d'inhibiteur pour chacune des concentrations en substrat. Qu'en déduisez-vous sur le type d'inhibiteur utilisé dans l'expérience B ?

Question 3 : Connaissant le type d'inhibiteur utilisé ici, déterminer le  $K_m$  app de l'enzyme en présence de l'inhibiteur à partir de la courbe B. Vérifiez que votre approximation est acceptable à l'aide du tableau présentant les valeurs numériques.

Question 4 : Calculer la constante d'inhibition  $K_i$  caractérisant le couple inhibiteur - enzyme.



**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 2018/ 2019**

*Semestre printemps*  
Session de rattrapage

---

**FASCICULE n° 1**

---

DUREE DE L'EPREUVE : 2h, comprenant 5 fascicules

Ce fascicule n°1 comprend :

- 1 exercice de Pharmacocinétique

**Note**

Calculatrice autorisée

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

*J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 5 fascicule(s) numéroté(s) de 1 à 5*

Correcteur : Magali Larger

**UELC Préparation à l'internat 2**  
**Responsable de l'UE : Magali LARGER**

Un médicament est administré en IV bolus à la dose de 200 mg. Les concentrations plasmatiques retrouvées 2h et 12h après l'injection sont de 1090 et 330  $\mu\text{g/L}$  respectivement. La cinétique suit un modèle à un compartiment. La dose de médicament retrouvée sous forme inchangée dans les urines est de 82%. La liaison aux protéines plasmatiques est de 75%.

- a) Calculer la constante d'élimination
- b) Calculer la concentration extrapolée au temps  $t=0$
- c) Déterminer la biodisponibilité
- d) Calculer le volume de distribution
- e) Calculer la clairance totale.
- f) Déterminer le mécanisme d'excrétion rénale.
- g) Calculer la concentration maximale à l'équilibre si l'on administre ce médicament à la dose de 200mg 3 fois par jour.
- h) Le médicament est perfusé à la vitesse de 80 mg/h. Calculer la concentration retrouvée au bout de 10 heures de perfusion, ainsi que la concentration à l'équilibre.

**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 2018/ 2019**

*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 comportait 6 pages numérotées de 1 à 6*

*J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 5 fascicule(s) numéroté(s) de 1 à 5*

Correcteur : Wael Zeinyeh

**UELC Préparation à l'internat 2**  
**Responsable de l'UE : Magali LARGER**

Nous souhaitons doser un principe actif dans un médicament, par spectrométrie UV. Pour cela, nous préparons une solution mère en dissolvant 3 comprimés du médicament dans 100mL d'eau. Ensuite, 2mL de cette solution mère sont prélevés et dilués dans une fiole jaugée de 250mL en complétant avec de l'eau jusqu'au trait de jauge.

Parallèlement, une gamme d'étalonnage externe est préparée à partir du principe actif pur.

Les absorbances obtenues sont dans le tableau suivant.

(Note : Les excipients n'interfèrent pas dans ce dosage)

	<b>Concentration (mg/L)</b>	<b>Absorbance</b>
<b>Gamme d'étalonnage</b>	50	0,125
	100	0,252
	150	0,373
	200	0,489
<b>Solution fille</b>	?	0,320

**Question 1 :** Les points de cette droite d'étalonnage sont-ils bien alignés ? Sur quel critère vous basez-vous ?

**Question 2 :** Déterminer la concentration du principe actif dans la solution fille.

**Question 3 :** Déterminer la quantité du principe actif dans un comprimé du médicament, en mg et en mmol (la masse molaire du médicament est de 206 g/mol).

**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 2018/ 2019**

*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 comportait 6 pages numérotées de 1 à 6*

*J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 5 fascicule(s) numéroté(s) de 1 à 5*

Correcteur : Karim Chikh

**UELC Préparation à l'internat 2**  
**Responsable de l'UE : Magali LARGER**

Un laboratoire a pour but de purifier de la chymotrypsine à partir de sécrétions digestives. A chaque étape de la purification on dose la concentration catalytique (U/mL) à l'aide d'un substrat chromogène de cette sérine protéase et la concentration en protéines totales. Les résultats sont reportés ci-dessous.

Etape de purification	volume (mL)	protéines (mg/ml)	concentration catalytique (U/mL)
Sécrétions digestives	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 les rendements et degrés de purification du processus global de purification.

Le  $K_m$  de la chymotrypsine pour son substrat chromogène est de 0,50 mM. Pour mesurer les concentrations catalytiques du tableau ci-dessus, chaque fraction est préalablement diluée au 1/1000ème, 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  $[(ES)/(E)t = 0,9]$  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 :** 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  $V_{max}$ ?

**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 2018/ 2019**

*Semestre printemps*  
Session de rattrapage

---

**FASCICULE n° 4**

---

DUREE DE L'EPREUVE : 2h, comprenant 5 fascicules

Ce fascicule n°4 comprend :

- 1 exercice de biophysique

**Note**

Calculatrice autorisée

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

*J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 5 fascicule(s) numéroté(s) de 1 à 5*

Correcteur : David Kryza

**UELC Préparation à l'internat 2**  
**Responsable de l'UE : Magali LARGER**

L'iode 123 ( $^{123}\text{I}$ ) et l'iode 131 ( $^{131}\text{I}$ ) sont deux isotopes radioactifs de l'iode utilisés en médecine nucléaire.

$$N_A = 6.02 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$$

1) Ecrire les équations de transformation de

- $^{131}\text{I}$  sachant qu'il s'agit d'une transformation  $\beta^-$  avec émission de photons  $\gamma$
- $^{123}\text{I}$  sachant qu'il s'agit d'une transformation par capture électronique avec émission de photons  $\gamma$ .

On donne les numéros atomiques des éléments suivants :

Elément	Sb	Te	I	Xe	Cs
Numéro atomique	51	52	53	54	55

2) Calculer l'énergie cinétique maximale des  $\beta^-$  émis lors de la transformation de  $^{131}\text{I}$  sachant que l'énergie totale disponible ( $Q_{\beta^-}$ ) est égale à 970 keV et que les photons  $\gamma$  émis ont une énergie de 364 keV.

3) Calculer les constantes radioactives de  $^{123}\text{I}$  et  $^{131}\text{I}$  (en  $\text{h}^{-1}$ ) sachant que leurs périodes respectives sont 13 heures et 8 jours.

4) Les sources d' $^{123}\text{I}$  et  $^{131}\text{I}$  ont des activités initiales respectivement égales à 5,0 MBq et 3,0 MBq. Calculer les masses d' $^{123}\text{I}$  et  $^{131}\text{I}$  correspondantes.

5) Calculer le temps au bout duquel l'activité en  $^{123}\text{I}$  sera égale à 1% de l'activité en  $^{131}\text{I}$ .



**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 2018/ 2019**

*Semestre printemps*  
Session de rattrapage

**FASCICULE n° 5**

DUREE DE L'EPREUVE : 2h, comprenant 5 fascicules

Ce fascicule n°5 comprend :

- 1 dossier d'hématologie

Note

Calculatrice autorisée

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

*J'ai bien vérifié qu'en début d'épreuve, je suis bien en possession de 5 fascicule(s) numéroté(s) de 1 à 5*

Correcteur : Brigitte Durand

**UELC Préparation à l'internat 2**  
**Responsable de l'UE : Magali LARGER**

Un homme de 29 ans est hospitalisé pour des lésions cutanées suppurées récurrentes sur le membre inférieur gauche. Il est fébrile. L'hémogramme réalisé à l'admission dans le service hospitalier montre les résultats suivants :

Erythrocytes :	4,1	T/L
Hémoglobine :	130	g/L
Hématocrite :	39	%
IDR :	14	%
Leucocytes :	26	G/L
Thrombocytes :	170	G/L
Réticulocytes :	1,5	%

Formule leucocytaire :

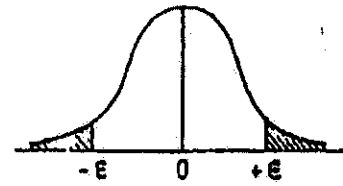
Polynucléaires neutrophiles :	0,80
Polynucléaires éosinophiles :	0,01
Lymphocytes :	0,12
Monocytes :	0,07

**Questions :**

1. Calculer les indices érythrocytaires et interpréter les résultats de l'hémogramme en précisant les valeurs usuelles.
2. Devant ces résultats, le clinicien prescrit une antibiothérapie au patient. Quelle en est la raison ?
3. Après 3 jours de traitement par un antibiotique, le patient est toujours fébrile et l'hémogramme effectué révèle une agranulocytose. Que signifie avoir une agranulocytose ? Quel risque encourt ce patient ? Quelle pourrait-être la cause de cette agranulocytose ? Quel traitement éventuel pourrait-être prescrit au patient pour limiter le risque encouru ?

### Table de l'écart-réduit (loi normale) (\*).

La table donne la probabilité  $\alpha$  pour que l'écart-réduit égale ou dépasse, en valeur absolue, une valeur donnée  $\epsilon$ , c'est-à-dire la probabilité extérieure à l'intervalle  $(-\epsilon, +\epsilon)$ .



$\alpha$	0,00	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,07	0,08	0,09
0,00	$\infty$	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  $\alpha$  s'obtient par addition des nombres inscrits en marge.

*Exemple :* pour  $\epsilon = 1,960$  la probabilité est  $\alpha = 0,00 + 0,05 = 0,05$ .

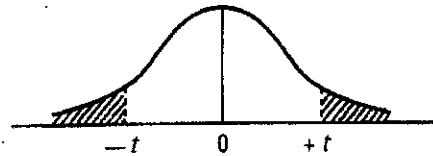
### Table pour les petites valeurs de la probabilité.

$\alpha$	0,001	0,000 1	0,000 01	0,000 001	0,000 000 1	0,000 000 01	0,000 000 001
$\epsilon$	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  $\alpha$  pour que  $t$  égale ou dépasse, en valeur absolue, une valeur donnée, en fonction du nombre de degrés de liberté (d.d.l.).



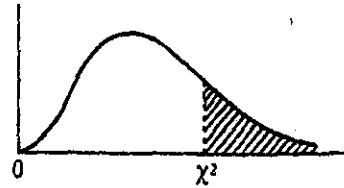
d.d.l. \ $\alpha$	0,90	0,50	0,30	0,20	0,10	0,05	0,02	0,01	0,001
1	0,158	1,000	1,963	3,078	6,314	12,706	31,821	63,657	636,619
2	0,142	0,816	1,386	1,886	2,920	4,303	6,965	9,925	31,598
3	0,137	0,765	1,250	1,638	2,353	3,182	4,541	5,841	12,924
4	0,134	0,741	1,190	1,533	2,132	2,776	3,747	4,604	8,610
5	0,132	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
$\infty$	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 $\chi^2$ (\*).

La table donne la probabilité  $\alpha$  pour que  $\chi^2$  égale ou dépasse une valeur donnée, en fonction du nombre de degrés de liberté (d.d.l.).



d.d.l. \ $\alpha$	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

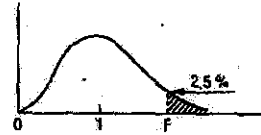
Exemple : avec d.d.l. = 3, pour  $\chi^2 = 0,584$  la probabilité est  $\alpha = 0,90$ .

Quand le nombre de degrés de liberté est élevé,  $\sqrt{2} \chi^2$  est à peu près distribué normalement autour de  $\sqrt{2(d.d.l.)} - 1$  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 égalée ou dépassée), en fonction des nombres de degrés de liberté  $l_A$  et  $l_B$ .



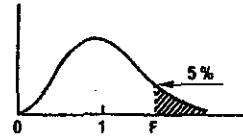
$l_B \backslash l_A$	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	647.8	799.5	864.2	899.6	921.8	937.1	948.2	956.7	963.3
2	38.51	39.00	39.17	39.25	39.30	39.33	39.36	39.37	39.39
3	17.44	16.04	15.44	15.10	14.88	14.73	14.62	14.54	14.47
4	12.22	10.65	9.98	9.60	9.36	9.20	9.07	8.98	8.90
5	10.01	8.43	7.76	7.39	7.15	6.98	6.85	6.76	6.68
6	8.81	7.26	6.60	6.23	5.99	5.82	5.70	5.60	5.52
7	8.07	6.54	5.89	5.52	5.29	5.12	4.99	4.90	4.82
8	7.57	6.06	5.42	5.05	4.82	4.65	4.53	4.43	4.36
9	7.21	5.71	5.08	4.72	4.48	4.32	4.20	4.10	4.03
10	6.94	5.46	4.83	4.47	4.24	4.07	3.95	3.85	3.78
11	6.72	5.26	4.63	4.28	4.04	3.88	3.76	3.66	3.59
12	6.55	5.10	4.47	4.12	3.89	3.73	3.61	3.51	3.44
13	6.41	4.97	4.35	4.00	3.77	3.60	3.48	3.39	3.31
14	6.30	4.86	4.24	3.89	3.66	3.50	3.38	3.29	3.21
15	6.20	4.77	4.15	3.80	3.58	3.41	3.29	3.20	3.12
16	6.12	4.69	4.08	3.73	3.50	3.34	3.22	3.12	3.05
17	6.04	4.62	4.01	3.66	3.44	3.28	3.16	3.06	2.98
18	5.98	4.56	3.95	3.61	3.38	3.22	3.10	3.01	2.93
19	5.92	4.51	3.90	3.56	3.33	3.17	3.05	2.96	2.88
20	5.87	4.46	3.86	3.51	3.29	3.13	3.01	2.91	2.84
21	5.83	4.42	3.82	3.48	3.25	3.09	2.97	2.87	2.80
22	5.79	4.38	3.78	3.44	3.22	3.05	2.93	2.84	2.76
23	5.75	4.35	3.75	3.41	3.18	3.02	2.90	2.81	2.73
24	5.72	4.32	3.72	3.38	3.15	2.99	2.87	2.78	2.70
25	5.69	4.29	3.69	3.35	3.13	2.97	2.85	2.75	2.68
26	5.66	4.27	3.67	3.33	3.10	2.94	2.82	2.73	2.65
27	5.63	4.24	3.65	3.31	3.08	2.92	2.80	2.71	2.63
28	5.61	4.22	3.63	3.29	3.06	2.90	2.78	2.69	2.61
29	5.59	4.20	3.61	3.27	3.04	2.88	2.76	2.67	2.59
30	5.57	4.18	3.59	3.25	3.03	2.87	2.75	2.65	2.57
40	5.42	4.05	3.46	3.13	2.90	2.74	2.62	2.53	2.45
60	5.29	3.93	3.34	3.01	2.79	2.63	2.51	2.41	2.33
120	5.15	3.80	3.23	2.89	2.67	2.52	2.39	2.30	2.22
∞	5.02	3.69	3.12	2.79	2.57	2.41	2.29	2.19	2.11

$l_B \backslash l_A$	10	12	15	20	24	30	40	60	120	∞
1	968.6	976.7	984.9	993.1	997.2	1001	1006	1010	1014	1018
2	39.40	39.41	39.43	39.45	39.46	39.46	39.47	39.48	39.49	39.50
3	14.42	14.34	14.25	14.17	14.12	14.08	14.04	13.99	13.95	13.90
4	8.84	8.75	8.66	8.56	8.51	8.46	8.41	8.36	8.31	8.26
5	6.62	6.52	6.43	6.33	6.28	6.23	6.18	6.12	6.07	6.02
6	5.46	5.37	5.27	5.17	5.12	5.07	5.01	4.96	4.90	4.85
7	4.76	4.67	4.57	4.47	4.42	4.36	4.31	4.25	4.20	4.14
8	4.30	4.20	4.10	4.00	3.95	3.89	3.84	3.78	3.73	3.67
9	3.96	3.87	3.77	3.67	3.61	3.56	3.51	3.45	3.39	3.33
10	3.72	3.62	3.52	3.42	3.37	3.31	3.26	3.20	3.14	3.08
11	3.53	3.43	3.33	3.23	3.17	3.12	3.06	3.00	2.94	2.88
12	3.37	3.28	3.18	3.07	3.02	2.96	2.91	2.85	2.79	2.72
13	3.25	3.15	3.05	2.95	2.89	2.84	2.78	2.72	2.66	2.60
14	3.15	3.05	2.95	2.84	2.79	2.73	2.67	2.61	2.55	2.49
15	3.06	2.96	2.86	2.76	2.70	2.64	2.59	2.52	2.46	2.40
16	2.99	2.89	2.79	2.68	2.63	2.57	2.51	2.45	2.38	2.32
17	2.92	2.82	2.72	2.62	2.56	2.50	2.44	2.38	2.32	2.25
18	2.87	2.77	2.67	2.56	2.50	2.44	2.38	2.32	2.26	2.19
19	2.82	2.72	2.62	2.51	2.45	2.39	2.33	2.27	2.20	2.13
20	2.77	2.68	2.57	2.46	2.41	2.35	2.29	2.22	2.16	2.09
21	2.73	2.64	2.53	2.42	2.37	2.31	2.25	2.18	2.11	2.04
22	2.70	2.60	2.50	2.39	2.33	2.27	2.21	2.14	2.08	2.00
23	2.67	2.57	2.47	2.36	2.30	2.24	2.18	2.11	2.04	1.97
24	2.64	2.54	2.44	2.33	2.27	2.21	2.15	2.08	2.01	1.94
25	2.61	2.51	2.41	2.30	2.24	2.18	2.12	2.05	1.98	1.91
26	2.59	2.49	2.39	2.28	2.22	2.16	2.09	2.03	1.95	1.88
27	2.57	2.47	2.36	2.25	2.19	2.13	2.07	2.00	1.93	1.85
28	2.55	2.45	2.34	2.23	2.17	2.11	2.05	1.98	1.91	1.83
29	2.53	2.43	2.32	2.21	2.15	2.09	2.03	1.96	1.89	1.81
30	2.51	2.41	2.31	2.20	2.14	2.07	2.01	1.94	1.87	1.79
40	2.39	2.29	2.18	2.07	2.01	1.94	1.88	1.80	1.72	1.64
60	2.27	2.17	2.06	1.94	1.88	1.82	1.74	1.67	1.58	1.48
120	2.16	2.05	1.94	1.82	1.76	1.69	1.61	1.53	1.43	1.31
∞	2.05	1.94	1.83	1.71	1.64	1.57	1.48	1.39	1.27	1.00

La valeur cherchée  $F_{l_B}^{l_A}$  est lue à l'intersection de la colonne  $l_A$  et de la ligne  $l_B$ .  
 Exemple : pour les degrés de liberté  $l_A = 6, l_B = 10$ , la limite supérieure de  $F$  est  $F_{10}^6 = 4.07$ .  
 (\*) D'après E. S. Pearson et H. O. Hartley, Biometrika tables for statisticians, vol. I, University Press, Cambridge.

**Table de F (point 5 %) (\*).**

La table donne la limite supérieure de  $F = \frac{s_A^2}{s_B^2}$ , pour le risque 5 % (valeur ayant 5 chances sur 100 d'être égalée 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
$\infty$	3,84	3,00	2,60	2,37	2,21	2,10	2,01	1,94	1,88

$l_B \backslash l_A$	10	12	15	20	24	30	40	60	120	$\infty$
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
$\infty$	1,83	1,75	1,67	1,57	1,52	1,46	1,39	1,32	1,22	1,00

La valeur cherchée  $F_{l_A}^{l_B}$  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  $F_{6,10}^{10} = 3,22$ .

(\*) D'après E.S. Pearson et H.O. Hartley, Biometrika tables for statisticians, vol. I, University Press, Cambridge.

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

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

N° de PLACE :

Réservé au  
Secrétariat

**EPREUVE DE UELC3 Préparation à l'internat**

**DFASP1**  
**Année 2018/ 2019**

*Semestre automne*  
**2<sup>ème</sup> Session**

DUREE DE L'EPREUVE : 2 h

Ce fascicule comprend :

- Exercice 3

Note

Calculatrice : (autorisée)

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

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

**Correcteur : Marie Paule Gustin**



### Exercice de statistiques

Dans le cadre d'une étude sur l'hyperthyroïdie et son traitement, vous êtes amenés à comparer deux groupes de sujets : un groupe de patients avec un fonctionnement normal de la thyroïde et un groupe de patients hyperthyroïdiens après traitement. Pour cela la fraction libre de la T4 (FT4 en ng/L) est dosée dans les 2 groupes.

Les résultats observés sont les suivants :

Sujets normaux       $n_1 = 32$        $m_1 = 16,2$        $s_1 = 2,8$

Sujets traités       $n_2 = 30$        $m_2 = 14,6$        $s_2 = 2,7$

Peut-on dire que les patients après traitement ont un taux de FT4 en moyenne similaire à celui des patients avec un fonctionnement normal de la thyroïde? Vous prendrez un risque d'erreur de 5%.

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

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

**N° de PLACE :**

**Réservé au  
Secrétariat**

**EPREUVE DE UELC3 Préparation à l'internat**

**DFASP1**  
**Année 2018/ 2019**

*Semestre automne*  
**2<sup>ème</sup> Session**

**DUREE DE L'EPREUVE : 2 h**

Ce fascicule comprend :

- Exercice 2

**Note**

Calculatrice : (autorisée)

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

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

**Correcteur : Christelle Machon**

### Exercice de Chimie Analytique

Dans 150 ml d'eau, vous solubilisez 11,5 mg de carbonate de sodium ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) et 5,6 mg d'hydrogénocarbonate de sodium ( $\text{NaHCO}_3$ ).

Données :

$\text{pK}_a(\text{H}_2\text{CO}_3/\text{HCO}_3^-) = 6,4$  et  $\text{pK}_a(\text{HCO}_3^-/\text{CO}_3^{2-}) = 10,3$

$\text{MM}(\text{Na}_2\text{CO}_3) = 106 \text{ g/mol}$  et  $\text{MM}(\text{NaHCO}_3) = 84 \text{ g/mol}$

#### QUESTION 1

Calculer le pH de la solution aqueuse ainsi formée.

#### QUESTION 2

Déterminer le volume de  $\text{KOH}$  0,01M ou  $\text{HCl}$  0,01M à ajouter à cette solution aqueuse pour obtenir une solution de pH égal à 10,3.

#### QUESTION 3

Calculer la molarité de la solution tampon de pH 10,3 formée à la question 2.

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

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

N° de PLACE :

Réservé au  
Secrétariat

**EPREUVE DE UELC3 Préparation à l'internat**

**DFASP1**  
**Année 2018/ 2019**

*Semestre automne*  
**2<sup>ème</sup> Session**

DUREE DE L'EPREUVE : 2 h

Ce fascicule comprend :

- Exercice 1

Note

Calculatrice : (autorisée)

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

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

**Correcteur : Magali Bolon Larger**

### Exercice de pharmacocinétique

Un antibiotique est administré par voie intraveineuse directe à la dose de 500mg. Les concentrations plasmatiques retrouvées 15 minutes et 4 heures après l'administration sont de 23.1 mg/L et 15.0 mg/L respectivement. 48 heures après l'administration, la quantité de médicament retrouvée sous forme inchangée dans les urines est de 400 mg.

Question 1 : Calculer la constante d'élimination.

Question 2 : Ecrire l'équation des concentrations en fonction du temps sachant que la cinétique suit un modèle mono compartimental.

Question 3 : Donner l'allure de la courbe concentration en fonction du temps que l'on aurait obtenue sur papier semi log.

Question 4 : Calculer la clairance totale

Question 5 : La collecte des urines pendant 48 heures est-elle pertinente ? Justifiez votre réponse.

Question 6 : Calculer la clairance hépatique

Question 7 : Si l'on administre ce médicament à la dose de 500 mg toutes les 8 heures par voie intraveineuse, au bout de combien de temps obtiendra-t-on l'état d'équilibre. Calculer la concentration moyenne à l'équilibre.

Question 8 : Un médecin voudrait utiliser ce médicament chez un patient en insuffisance rénale terminale bénéficiant d'une dialyse consistant à épurer le sang des déchets toxiques au travers d'une membrane semi-perméable. Quel paramètre pharmacocinétique doit-il rechercher dans le RCP du médicament pour répondre à cette question ? Justifier votre réponse.

# ISPB-Faculté de Pharmacie de Lyon

**FASCICULE DE QCM n° 1 (de 1 à 4)  
EPREUVE DE UELC4 Préparation Internat 4**

**DFASP1  
Année 2018/2019**

*Semestre printemps  
Session de rattrapage*

---

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 comprend :

➤ 5 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 2 pages numérotées de 1 à 2*

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

**UELC4 Préparation Internat 4  
Christelle Machon**

**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, quelle(s) est (sont) la(es) proposition(s) exacte(s) ? Un syndrome myélodysplasique se révèle le plus fréquemment par :**

- A- Une anémie microcytaire
- B- Une anémie normocytaire
- C- Une anémie macrocytaire
- D- Une thrombopénie
- E- Une lymphopénie

**QCM 3 : Parmi les propositions suivantes, quelle(s) est (sont) la(es) proposition(s) exacte(s) ? Les arguments en faveur d'une Insuffisance Rénale Aigue d'origine organique sont :**

- 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 moins importante de la créatininémie par rapport à l'urémie
- E- La présence d'une atteinte du parenchyme rénal

**QCM 4 : Parmi les propositions suivantes, quelle(s) est (sont) la(es) proposition(s) exacte(s) ? Au sujet de la spectrométrie infrarouge :**

- A- Les protons isochrones présentent tous le même signal sur le spectre
- B- Les longueurs d'onde du rayonnement incident sont de l'ordre de 400 à 800 nm
- C- Cette méthode d'analyse est utilisée en routine dans les laboratoires d'analyse médicale pour doser le sodium plasmatique
- D- Cette méthode d'analyse apporte des informations sur la nature des fonctions chimiques d'une molécule
- E- Cette méthode d'analyse est une méthode séparative

**QCM 5 : Parmi les propositions suivantes, quelle(s) est (sont) la(es) proposition(s) exacte(s) ?**

- A- La CIVD est une complication possible d'une méningite virale
- B- Un bilan associant TP diminué et TCA allongé permet d'exclure la survenue d'un CIVD
- C- Le taux de fibrinogène est généralement effondré lors d'une CIVD
- D- Les taux augmentés de D-Dimères et de PDF sont le signe d'une hyperfibrinolyse.
- E- En l'absence de traitement, la CIVD dans un contexte infectieux régresse spontanément et favorablement

# ISPB-Faculté de Pharmacie de Lyon

## FASCICULE DE QCM n° 1 (de 1 à 4) EPREUVE DE UELC4 Préparation Internat 4

DFASP1  
Année 2018/2019

*Semestre printemps*  
Session de rattrapage

---

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 comprend :

➤ 5 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 2 pages numérotées de 1 à 2*

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

**UEL4 Préparation Internat 4**  
**Christelle Machon**



**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, quelle(s) est (sont) la(es) proposition(s) exacte(s) ? Au sujet de la spectrométrie infrarouge :

- A- Les protons isochrones présentent tous le même signal sur le spectre
- B- Les longueurs d'onde du rayonnement incident sont de l'ordre de 400 à 800 nm
- C- Cette méthode d'analyse est utilisée en routine dans les laboratoires d'analyse médicale pour doser le sodium plasmatique
- D- Cette méthode d'analyse apporte des informations sur la nature des fonctions chimiques d'une molécule
- E- Cette méthode d'analyse est une méthode séparative

**QCM 3 :** Parmi les propositions suivantes, quelle(s) est (sont) la(es) proposition(s) exacte(s) ? Les arguments en faveur d'une Insuffisance Rénale Aigue d'origine organique sont :

- 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 moins importante de la créatininémie par rapport à l'urémie
- E- La présence d'une atteinte du parenchyme rénal

**QCM 4 :** Parmi les propositions suivantes, quelle(s) est (sont) la(es) proposition(s) exacte(s) ?

- A- La CIVD est une complication possible d'une méningite virale
- B- Un bilan associant TP diminué et TCA allongé permet d'exclure la survenue d'un CIVD
- C- Le taux de fibrinogène est généralement effondré lors d'une CIVD
- D- Les taux augmentés de D-Dimères et de PDF sont le signe d'une hyperfibrinolyse.
- E- En l'absence de traitement, la CIVD dans un contexte infectieux régresse spontanément et favorablement

**QCM 5 :** Parmi les propositions suivantes, quelle(s) est (sont) la(es) proposition(s) exacte(s) ? Un syndrome myélodysplasique se révèle le plus fréquemment par :

- A- Une anémie microcytaire
- B- Une anémie normocytaire
- C- Une anémie macrocytaire
- D- Une thrombopénie
- E- Une lymphopénie

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : UELC4 Préparation Internat 4

N° de PLACE :

Réservé au  
Secrétariat

**EPREUVE DE UELC4 Préparation Internat 4**

**DFASP1**  
**Année 2018/ 2019**

*Semestre printemps*  
Session de rattrapage

**FASCICULE n° 2 ( de 1 à 4)**

DUREE DE L'EPREUVE : 2 heures, comprenant 4 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 4 fascicule(s) numéroté(s) de 1 à 4.*

**UELCA Préparation Internat 4**  
**Christelle Machon**

**Correcteur : Christelle Machon**

## ENONCE

La séparation chromatographique de 2 métabolites F et P est réalisée par CLHP sur une colonne de silice greffée C<sub>8</sub>. Les caractéristiques de la colonne sont les suivantes : longueur 10 cm, diamètre interne non connu, diamètre des particules 5 µm, porosité 70%. La phase mobile est composée d'un mélange méthanol/eau (70/30). Le débit de phase mobile est fixé à 0,8 ml/min. Dans ces conditions, le temps mort est de 34 secondes et les résultats sont les suivants :

Composé	Temps de rétention (min)	Largeur à mi-hauteur (min)
F	4	0,24
P	5	0,28

Les pics chromatographiques sont considérés comme gaussiens.

### QUESTION 1

Calculer le facteur de rétention de chaque composé et le nombre de plateaux pour le composé P.

### QUESTION 2

Calculer le diamètre interne de la colonne.

### QUESTION 3

Calculer la résolution entre les pics des composés F et P. Préciser si les séparations sont correctes.

### QUESTION 4

Si on utilise une colonne de 15 cm de longueur, en ne modifiant pas les autres conditions opératoires, quelle sera la résolution entre les pics des composés F et P.

**NOM et Prénoms :** .....

(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : UELC4 Préparation Internat 4

N° de PLACE :

Réservé au  
Secrétariat

**EPREUVE DE UELC4 Préparation Internat 4**

**DFASP1**  
**Année 2018/ 2019**

*Semestre printemps*  
Session de rattrapage

**FASCICULE n° 3 (de 1 à 4)**

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 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.*

**UEL4 Préparation Internat 4**  
**Christelle Machon**

**Correcteur : Magali Bolon Larger**

## ENONCE

Un médicament est administré à la dose de 500 mg par voie intraveineuse bolus à un patient de 70 kg. La cinétique suit un modèle à deux compartiments. La liaison aux protéines plasmatiques est de 40 %. La fraction de la dose retrouvée sous forme inchangée dans les urines est de 10%. Les concentrations plasmatiques retrouvées sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Temps	Concentration (mg/L)
5 minutes	33
30 minutes	22
4 heures	10
6 heures	8

### QUESTION 1

Déterminer l'équation de la courbe concentration en fonction du temps.

### QUESTION 2

Est-il pertinent d'appeler la 1<sup>ère</sup> phase jusqu'au temps t 30 minutes, la phase de distribution ?

### QUESTION 3

Calculer la clairance totale.

### QUESTION 4

Calculer la clairance rénale.

### QUESTION 5

Calculer le volume de distribution  $V_d\beta$ .

### QUESTION 6

Calculer la quantité de médicament restant dans l'organisme 8 heures après l'administration.

### QUESTION 7

Quel est le mécanisme d'excrétion rénale ?

### QUESTION 8

De quel(s) facteur(s) dépend la clairance hépatique ?

**NOM et Prénoms :** .....

(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : UELC4 Préparation Internat 4

N° de PLACE :

Réservé au  
Secrétariat

**EPREUVE DE UELC4 Préparation Internat 4**

**DFASP1**  
**Année 2018/ 2019**

*Semestre printemps*  
Session de rattrapage

**FASCICULE n° 4 (de 1 à 4)**

DUREE DE L'EPREUVE : 2 heures, comprenant 4 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 4 fascicule(s) numéroté(s) de 1 à 4.*

**UEL C4 Préparation Internat 4**  
**Christelle Machon**

**Correcteur : Roger Besançon**

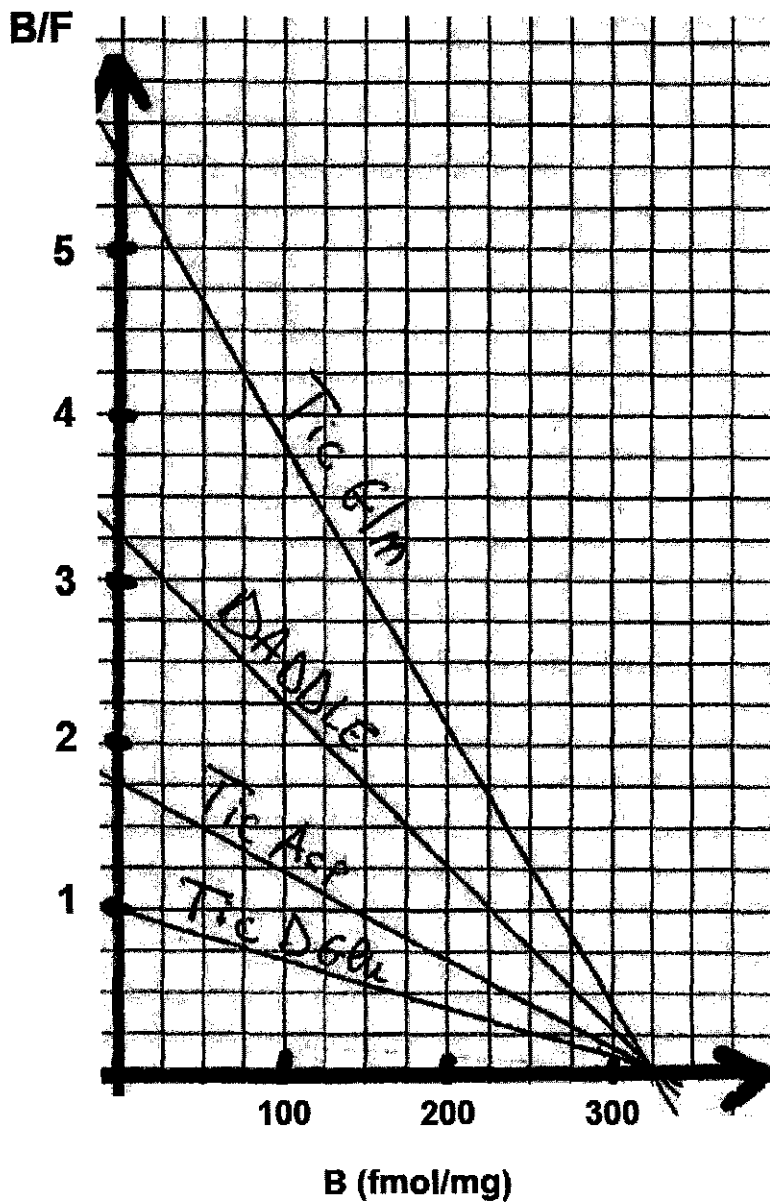
## ENONCE

Cet exercice est inspiré librement de l'article de Vanessa Vezzi et al. J Biol Chem 2013.

Des cellules CHO sont modifiées génétiquement (CHO-DOR) pour sur-exprimer les récepteurs opiacés de type  $\delta$  (DOR).

Le DADDLE est un peptide connu comme étant agoniste entier des récepteurs DOR. Les ligands Tic-DGlu, Tic-Asp, Tic-Gln sont dérivés du DADDLE par remplacement de sa leucine en position 3 par un glutamate, un aspartate ou une glutamine respectivement.

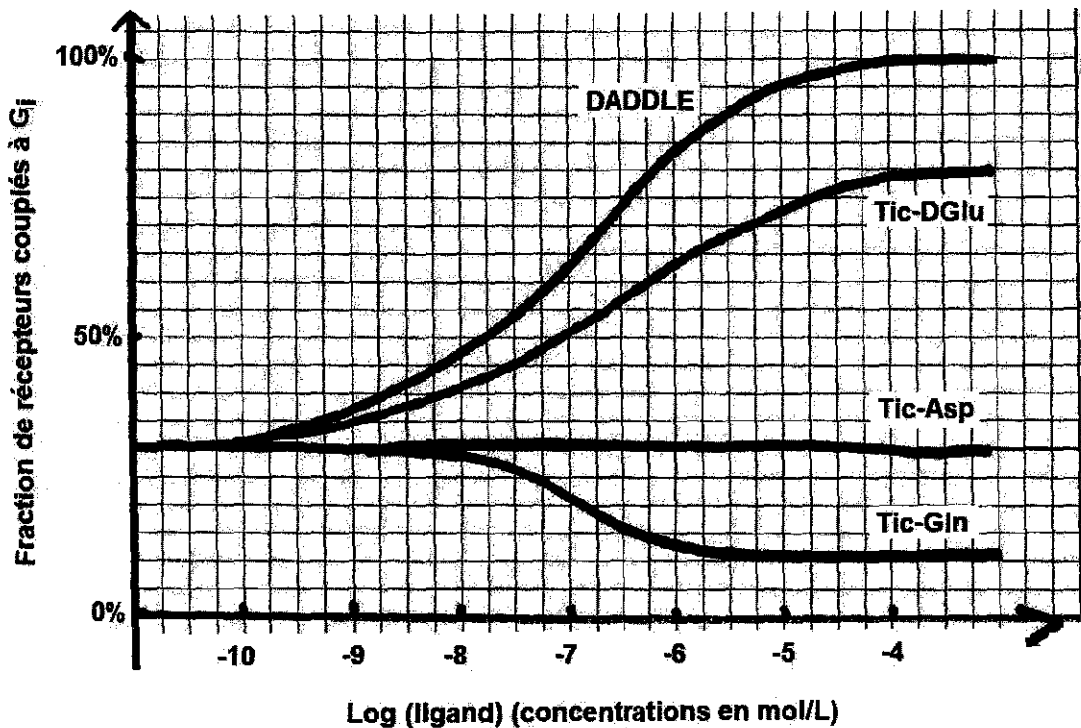
Des membranes de CHO-DOR sont utilisées pour des expériences de liaison à saturation en utilisant des concentrations croissantes de 0,1 à 1000 nmol/L des 4 ligands préparés sous une forme radioactive. Les résultats sont présentés ci-dessous selon la représentation de Scatchard.



### QUESTION 1

Calculez le  $K_D$  de chacun de ces ligands en expliquant brièvement votre démarche. Commentez les valeurs obtenues.

Les récepteurs DOR sont couplés aux protéines  $G_i$ . Des cellules CHO-DOR sont incubées en présence de concentrations croissantes de chacun des 4 ligands. Après incubation, le couplage des récepteurs DOR aux protéines  $G_i$  est mesuré et reporté dans la figure ci-dessous.



### QUESTION 2

Calculez l'efficacité de chacun des ligands et comparez leur puissance si cela est possible. Que peut-on en déduire sur la nature de chacun des ligands.



**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC5 Préparation à l'internat**

N° de PLACE :

**Réservé au  
Secrétariat**

**EPREUVE DE UELC5 Préparation à l'internat**

**DFASP**  
**Année 2018/ 2019**

*Semestre automne*  
**2<sup>ème</sup> Session**

**DUREE DE L'EPREUVE : 2 h**

Ce fascicule comprend :

- Exercice 1

**Note**

Calculatrice : (autorisée)

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

**UELC5 Préparation à l'internat**  
**Responsable-enseignant de l'UELC Internat :**  
**David Kryza**

**Correcteur : David Kryza**

### Exercice de pharmacocinétique

L'iode 123 ( $^{123}\text{I}$ ) et l'iode 131 ( $^{131}\text{I}$ ) sont deux isotopes radioactifs de l'iode utilisés en médecine nucléaire.

$$N_A = 6.02 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$$

1) Ecrire les équations de transformation de

- $^{131}\text{I}$  sachant qu'il s'agit d'une transformation  $\beta^-$  avec émission de photons  $\gamma$
- $^{123}\text{I}$  sachant qu'il s'agit d'une transformation par capture électronique avec émission de photons  $\gamma$ .

On donne les numéros atomiques des éléments suivants :

Elément	Sb	Te	I	Xe	Cs
Numéro atomique	51	52	53	54	55

2) Calculer l'énergie cinétique maximale des  $\beta^-$  émis lors de la transformation de  $^{131}\text{I}$  sachant que l'énergie totale disponible ( $Q_{\beta^-}$ ) est égale à 970 keV et que les photons  $\gamma$  émis ont une énergie de 364 keV.

3) Calculer les constantes radioactives de  $^{123}\text{I}$  et  $^{131}\text{I}$  (en  $\text{h}^{-1}$ ) sachant que leurs périodes respectives sont 13 heures et 8 jours.

4) Les sources d' $^{123}\text{I}$  et  $^{131}\text{I}$  ont des activités initiales respectivement égales à 5,0 MBq et 3,0 MBq. Calculer les masses d' $^{123}\text{I}$  et  $^{131}\text{I}$  correspondantes.

5) Calculer le temps au bout duquel l'activité en  $^{123}\text{I}$  sera égale à 1% de l'activité en  $^{131}\text{I}$ .

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC5 Préparation à l'internat**

N° de PLACE :

Réservé au  
Secrétariat

**EPREUVE DE UELC5 Préparation à l'internat**

**DFASP**  
**Année 2018/ 2019**

*Semestre automne*  
**2<sup>ème</sup> Session**

DUREE DE L'EPREUVE : 2 h

Ce fascicule comprend :

- Exercice 2

Note

Calculatrice : (autorisée)

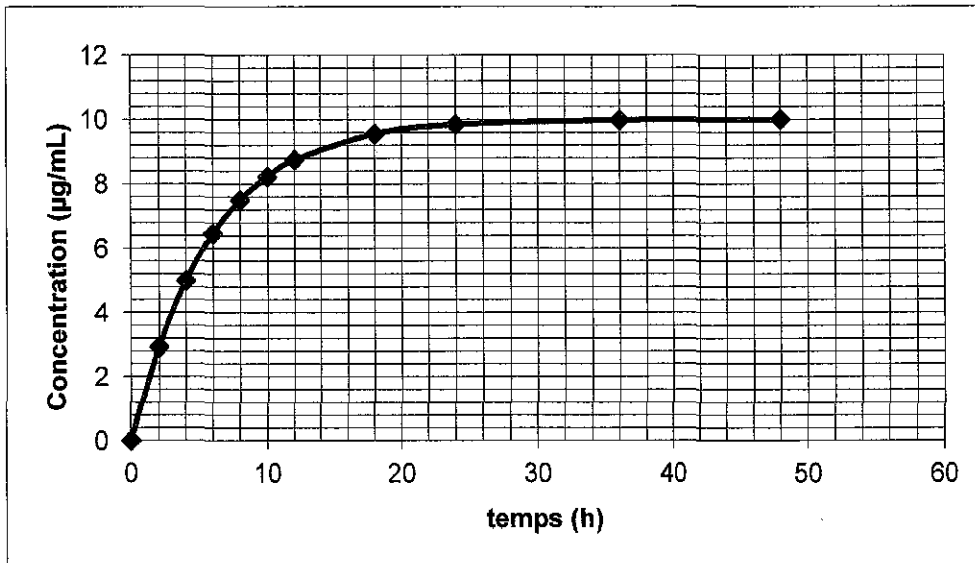
*J'ai bien vérifié que ce fascicule comportait 1 pages numérotées de 1 à 8*

**UELC5 Préparation à l'internat**  
**Responsable-enseignant de l'UELC Internat :**  
**David Kryza**

**Correcteur : Magali Bolon**

### Exercice de pharmacocinétique

Un médicament est perfusé à la vitesse de 14 mg/h. Les concentrations en fonction du temps sont tracées dans le graphe ci-dessous.



- a) Montrer par analyse graphique que la demi-vie d'élimination est de 4 heures
- b) Calculer la clairance totale
- c) Calculer le volume de distribution.
- d) Quelle dose de charge devrait-on administrer pour obtenir d'emblée la concentration à l'équilibre ?
- e) Au bout de combien de temps obtiendra-t-on l'état d'équilibre si on diminue de moitié la vitesse de perfusion ?
- f) Si l'on administrait ce même médicament en IV bolus réitérés, quel serait le rythme posologique (en mg/h) pour avoir une concentration à l'équilibre de 10 µg/mL (arrondir au mg supérieur) ? Calculer les concentrations maximale et minimale à l'équilibre pour une administration 2 fois par jour avec ce rythme posologique.

**NOM et Prénoms :** .....  
(en caractère d'imprimerie)

Epreuve de : **UELC5 Préparation à l'internat**

N° de PLACE :

Réservé au  
Secrétariat

**EPREUVE DE UELC5 Préparation à l'internat**

**DFASP**  
**Année 2018/ 2019**

*Semestre automne*  
**2<sup>ème</sup> Session**

DUREE DE L'EPREUVE : 2 h

Ce fascicule comprend :

- Exercice 3

Note

Calculatrice : (autorisée)

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

**UELC5 Préparation à l'internat**  
**Responsable-enseignant de l'UELC Internat :**  
**David Kryza**

**Correcteur : Christelle Machon**

### Exercice de Chimie Analytique

Les solutions contenant les composés M et P obéissent individuellement à la loi de Beer-Lambert sur une large gamme de concentrations. L'absorbance d'une solution pure de M de concentration  $7,34 \cdot 10^{-4}$  mol/l est égale à 0,104 à 520 nm et à 0,420 à 567 nm. L'absorbance d'une solution pure de P de concentration  $2,62 \cdot 10^{-4}$  mol/l est égale à 0,672 à 520 nm et à 0,087 à 567 nm. Le même modèle de cuve échantillon est utilisé pour toutes les mesures.

#### QUESTION 1

Calculer l'absorbance à 520 nm d'une solution contenant  $5 \cdot 10^{-4}$  mol/l de M et  $7 \cdot 10^{-4}$  mol/l de P.

#### QUESTION 2

Calculer la concentration molaire en M et en P d'une solution ayant une absorbance de 0,357 à 520 nm et de 0,803 à 567 nm.

## UE C1

**2018-2019**

**Sujet d'examen du concours blanc - NOVEMBRE 2018**

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

### JEU DE QUESTIONS A

Cet examen comporte :

- **une série de 61 QCMs** (réponse sur la fiche cartonnée prévue à cet effet) :
  - o 15 à réponse simple
  - o 46 à choix multiple
  
- **à répondre en 90 minutes**

Fascicule numéroté de 1 à 14

S

1 - Concernant votre fascicule (réponse p. 1), s'agit-il du :

- A. Jeu A
- B. Jeu B

S

2 - Concernant l'hémoglobine, quelle(s) est (sont) la (es) proposition(s) exacte(s) ?

- A. l'atome de fer est à l'état ferreux dans la méthémoglobine
- B. l'hémoglobine ayant fixé du CO<sub>2</sub> s'appelle la carbhémoglobine
- C. l'hémoglobine A<sub>2</sub> est alpha<sub>2</sub>gamma<sub>2</sub>
- D. les chaînes alpha de globine sont synthétisées dès la naissance
- E. la température élevée augmente l'affinité de l'hémoglobine pour le dioxygène

S

3 - Parmi les molécules suivantes, laquelle est utilisée en chimioprophylaxie du paludisme à *P. falciparum* ?

- A. Atovaquone
- B. Primaquine
- C. Quinidine
- D. Atovaquone-Proguanil
- E. Chloroquine

S

4 - Cocher la réponse exacte concernant les SASM :

- A. toujours sensibles à l'amoxicilline
- B. toujours résistants à la pénicilline G
- C. toujours sensibles à l'amoxicilline
- D. toujours sensibles aux pénicillines M
- E. toujours résistants à l'amoxicilline + acide clavulanique

S

5 - A quoi correspond le profil virologique suivant ? Cocher la réponse exacte.

Antigènes HBs négatifs, Anticorps anti HBs positifs, Anticorps anti HBc totaux négatifs, Antigènes HBe négatifs, Anticorps anti HBe négatifs, Anticorps anti HCV négatifs

- A. une hépatite B aigüe en cours
- B. une hépatite B chronique
- C. une vaccination hépatite B
- D. une contamination par le virus de l'hépatite C
- E. une hépatite B guérie

S

6 - Parmi les anticancéreux suivants, lequel est un poison du fuseau mitotique ?

- A. Vincristine
- B. Cyclophosphamide
- C. 5-fluorouracile
- D. Oxaliplatine
- E. Rituximab



S

7 - Parmi les propositions suivantes concernant *Aspergillus fumigatus*, laquelle est exacte ?

- A. La culture sur milieu de Sabouraud enrichi en actidione est positive en 24 h
- B. C'est une espèce thermosensible
- C. C'est un champignon qui appartient au groupe des Zygomycètes
- D. Il est systématiquement pathogène chez les sujets VIH+
- E. Il peut être responsable de pathologies allergiques

S

8 - Quelle est ou quelles sont la (les) réponse(s) exacte(s) concernant la réponse primaire ?

- A. Est rapide
- B. Est prolongée
- C. Est d'intensité faible
- D. Est caractérisée par des anticorps de classe IgG
- E. Est caractérisée par des anticorps ayant une grande affinité pour l'antigène

S

9 - Quelle est la technique la plus fiable pour détecter une infection uro-génitale à *Chlamydia* chez Mr Z ?

- A. Sérologie
- B. PCR sur urines mi-jet
- C. PCR sur 1er jet d'urines
- D. Culture sur milieux spécifiques
- E. Immunofluorescence indirecte

S

10 - Parmi les propositions suivantes, laquelle est exacte ? La surveillance de la santé de la population résidant en France constitue l'une des missions de :

- A. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)
- B. L'Agence de la Biomédecine
- C. La Haute Autorité de santé (HAS)
- D. L'Institut de Veille Sanitaire (InVS)
- E. L'Agence Régionale de Santé (ARS)

S

11 - Parmi les propositions suivantes concernant la prévalence en épidémiologie, laquelle est fautive ? La prévalence :

- A. Est le nombre de personnes atteintes d'une maladie dans une population, à un instant donné
- B. Dépend de la durée de la maladie
- C. Se rapporte à tous les cas
- D. Mesure le risque de contracter une maladie
- E. Peut être obtenue par une seule enquête

S

12 - Une jeune femme, diabétique de type 1, envisage une grossesse. Selon les recommandations de l'HAS, quel objectif thérapeutique en HbA1c lui recommander ?

- A. 6%
- B. 6,5%
- C. 7%
- D. 8%
- E. 9%

S

13 - Parmi les propositions suivantes concernant l'anémie ferriprive dans sa forme typique, une seule est fausse, laquelle ?

- A. elle est microcytaire
- B. elle est hypochrome
- C. elle est hyposidérémique, avec augmentation de la capacité totale de fixation de la transferrine
- D. elle est hyposidérémique, avec diminution de la capacité totale de fixation de la transferrine
- E. elle est corrigée par apport de fer par voie orale

S

14 - Parmi les propositions suivantes, indiquer celle qui est exacte. La sécrétion d'aldostérone est stimulée par :

- A. Une déshydratation extracellulaire
- B. Une augmentation de la pression dans l'artéριοle artérielle
- C. Une déshydratation intracellulaire pure
- D. Une hypokaliémie
- E. L'angiotensine I

S

15 - Quelle(s) situation(s) clinique(s) est (sont) compatible(s) avec le bilan biologique suivant : TCA 31 sec (témoin 29 sec), Taux du complexe prothrombinique = 20 %, taux de fibrinogène = 3,4g/L :

- A. une hémophilie A sévère
- B. une maladie de Willebrand de type 3
- C. un déficit en facteurs XIII
- D. un déficit en facteur VII
- E. un déficit en facteur tissulaire

M

16 - Quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) concernant la ciclosporine ?

- A. Elle inhibe la production d'IL-2
- B. Elle peut être responsable d'une insuffisance rénale aigue
- C. Elle n'est pas un substrat du CYP3A4
- D. L'association au dabigatran est contre-indiquée
- E. Elle inhibe la glycoprotéine P

M

**17 - Concernant les infections à *Trichomonas vaginalis*, quelles propositions sont exactes ?**

- A. La femme présente une vulvo-vaginite avec leucorrhée verdâtre
- B. L'homme présente une balanite
- C. La trichomonose est une IST
- D. Le diagnostic parasitologique est fait sur la mise en évidence des kystes
- E. Une association *Trichomonas vaginalis* / *Candida albicans* est fréquemment retrouvée

M

**18 - Un allongement du temps de Quick est observé :**

- A. en cas de traitement équilibré par HBPM
- B. en cas d'insuffisance hépatocellulaire
- C. en cas de déficit en facteurs vitamine K dépendants
- D. en cas de déficit en facteur VII
- E. en cas de déficit en fibrinogène

M

**19 - Les premiers résultats concernant l'analyse de la ponction lombaire du patient X sont les suivants : Aspect macroscopique : « purulent », cytologie : 125 cellules/mm<sup>3</sup> dont 70% de Polynucléaires neutrophiles, protéinorachie = 1,25 g/L, glycorachie = 1,05 mmol/L.**

**Quel(s) pathogène(s) suspectez-vous ?**

- A. Neisseria meningitidis
- B. Streptococcus pneumoniae
- C. Listeria monocytogenes
- D. Entérovirus
- E. HSV2

M

**20 - Concernant les syndromes mononucléosiques, indiquer la proposition exacte :**

- A. Le nombre de leucocytes sanguins est généralement diminué
- B. Le frottis sanguin montre plus de 10% de lymphocytes activés
- C. Les lymphocytes activés sont des cellules B CD19+
- D. Les polynucléaires sont hyposegmentés
- E. La sérologie Epstein Barr Virus est toujours positive

M

**21 - Au cours d'une hypothyroïdie périphérique, indiquez la (les) modification(s) biologique(s) pouvant être observée(s) :**

- A. Augmentation de la TSH
- B. Hyponatrémie
- C. Cholestérol plasmatique élevé
- D. Une T4L élevée
- E. Hypokaliémie

M

**22 - Parmi les propositions suivantes, laquelle/lesquelles est/sont exacte(s) à propos de *Streptococcus agalactiae* ?**

- A. est un cocci Gram positif, catalase négative, bêta-hémolytique sur gélose au sang
- B. sa recherche est systématique chez toutes les femmes enceintes au 6<sup>ème</sup> mois de grossesse
- C. est le pathogène le plus souvent isolé au cours des méningites de l'enfant
- D. est responsable d'érysipèle chez la personne âgée
- E. est toujours sensible à l'amoxicilline

M

**23 - Parmi les propositions suivantes, laquelle/lesquelles est/sont exacte(s) ?**

**Le myélogramme réalisé au diagnostic de leucémie myéloïde chronique a pour but :**

- A. d'évaluer l'hyperéosinophile
- B. d'évaluer l'augmentation des basophiles
- C. d'évaluer la myélémie
- D. d'évaluer le nombre de blastes médullaires
- E. de déterminer la phase de la maladie

M

**24 - Cocher la (les) proposition(s) exacte(s). Une polyglobulie :**

- A. Est habituellement observée chez le nouveau-né
- B. Peut avoir pour origine une cardiopathie congénitale
- C. Est toujours liée à une hypersécrétion d'érythropoïétine
- D. Est confirmée par la mesure isotopique du volume globulaire total
- E. Est associée à une augmentation de la CCMH à l'hémogramme

M

**25 - Parmi ces propositions sur la surrénale, indiquez la ou les propositions(s) exacte(s) :**

- A. La sécrétion du cortisol se fait selon un rythme circadien
- B. La forme active du cortisol est la forme liée à la cortisol binding globulin (CBG)
- C. Le cortisol a une action hyperglycémiant en augmentant la néoglucogénèse
- D. Le cortisol est élevé dans le syndrome de Cushing
- E. L'ACTH est le principal facteur régulant la sécrétion d'aldostérone

M

**26 - Quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) concernant les biphosphonates ?**

- A. Ils s'administrent uniquement par voie orale
- B. Ils ont une biodisponibilité par voie orale importante
- C. Ils sont à prendre à jeun avec un grand verre d'eau, en position verticale, 30 min avant le petit-déjeuner
- D. Les comprimés de Calcium et Vitamine D sont à prendre en même temps que les biphosphonates
- E. Ils sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale sévère

M

**27 - Quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) concernant le méthotrexate ?**

- A. C'est un agent alkylant
- B. Il peut être administré par voie intrathécale
- C. Dans la polyarthrite rhumatoïde, il est essentiellement administré par voie intraveineuse à forte dose ( $>1\text{g}/\text{m}^2$ )
- D. Il présente une toxicité rénale
- E. Il présente une hépatotoxicité

M

**28 - Citez les virus pouvant être principalement responsables d'un syndrome respiratoire :**

- A. VIH
- B. virus respiratoire syncytial
- C. grippe
- D. cytomégalovirus
- E. virus herpes simplex de type 1

M

**29 - Dans quels contextes une infection à cytomégalovirus peut-elle être grave ?**

- A. nouveau-né
- B. femme enceinte séropositive pour le CMV
- C. femme enceinte séronégative pour le CMV
- D. sujet âgé
- E. patient immunodéprimé

M

**30 - Cocher la (les) proposition(s) exacte(s). Chez une femme de 35 ans, l'hémogramme suivant, avec globules rouges à 5,8 T/L, hémoglobine = 110 g/L ; VGM = 60 fL ; CCMH = 314 g/L et réticulocytes = 20 G/L, peut évoquer :**

- A. Une anémie hémolytique
- B. Une anémie mégaloblastique
- C. Une thalassémie hétérozygote
- D. Une anémie inflammatoire
- E. Une pseudo-polyglobulie

M

**31 - Parmi les propositions suivantes concernant la physiologie de l'hémostase, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?**

- A. le facteur II est appelé thrombine
- B. le principal inhibiteur de la thrombine est l'antithrombine
- C. les D-Dimères sont des produits de dégradation du fibrinogène
- D. la protéine C est activée par le complexe thrombine-thrombomoduline
- E. le complexe tenase est composé des facteurs V et X activés, des phospholipides et de calcium

M

32 - Le diagnostic de *Candida albicans* après culture peut se faire :

- A. par la mise en évidence de chlamydospores en milieux spéciaux
- B. par la mise en évidence d'une capsule après coloration à l'encre de Chine
- C. grâce à l'utilisation de milieux chromogènes
- D. par la mise en évidence de filaments en présence de sérum de veau fœtal
- E. par l'aspect blanc et duveteux et la culture sur milieux Sabouraud

M

33 - Parmi les situations suivantes, laquelle ou lesquelles peut ou peuvent entraîner une thyrotoxicose ?

- A. Adénome toxique
- B. Thyroïdite de Hashimoto
- C. Goitre multi nodulaire
- D. Thyroïdite de De Quervain
- E. Prise de Cordarone

M

34 - Quelles sont les caractéristiques d'un chancre syphilitique ?

- A. Unique
- B. Dououreux
- C. A fond sale
- D. Survenant en phase primaire
- E. Induré

M

35 - Quels sont les contextes nécessitant la réalisation d'un ECBU de contrôle ?

- A. Cystite de l'enfant
- B. Cystite de la femme enceinte
- C. Evolution clinique défavorable
- D. Cystite récidivante
- E. Pyélonéphrite

M

36 - Parmi les propositions suivantes, la (les)quelle(s) est(ont) exacte(s) ?

Une anémie par carence martiale peut révéler :

- A. Un fibrome utérin
- B. Un cancer du colon
- C. Un ulcère duodéal
- D. Une maladie de Willebrand
- E. Aucune des pathologies citées ci-dessus

M

**37 - Parmi les vaccins suivants, quels sont les vaccins vivants atténués ?**

- A. L'hépatite B
- B. La rougeole
- C. La varicelle
- D. La fièvre jaune
- E. Les rotavirus

M

**38 - Quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) concernant le traitement de l'ostéoporose ?**

- A. Un traitement préventif des fractures liées à l'ostéoporose n'est indiqué que devant un risque fracturaire élevé
- B. La densité minérale osseuse s'exprime en T-score, écart entre la densité osseuse mesurée et la densité osseuse théorique de l'adulte jeune de même sexe, au même site osseux
- C. L'ostéopénie est définie par un T-score compris entre  $-2,5$  et  $-1$
- D. Avant tout traitement spécifique, on procèdera à la correction d'une éventuelle carence en vitamine D et/ou d'une carence calcique
- E. L'exercice physique et la prévention des chutes font partie de la prise en charge globale des patients ostéoporotiques

M

**39 - Concernant le traitement de la douleur, quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s)?**

- A. L'association d'un antalgique de palier 2 et d'un palier 3 est recommandée pour augmenter l'efficacité du traitement
- B. Un laxatif doit être prescrit de façon systématique avec un antalgique opiacé
- C. Le tramadol est un antalgique de palier 1
- D. Le nefopam est un antalgique de palier 1
- E. L'association de morphine à libération immédiate et à libération prolongée est judicieuse pour traiter les accès douloureux

M

**40 - A propos de la toxoplasmose, quelles sont les propositions exactes ?**

- A. La toxoplasmose est la plupart du temps inaperçue chez l'immunocompétent
- B. Elle peut se caractériser par une triade symptomatique rappelant la mononucléose infectieuse
- C. Des troubles neurologiques sont observés en cas de toxoplasmose grave du sujet immunodéprimé
- D. Des sérologies trimestrielles sont obligatoires pour la femme enceinte séronégative
- E. La toxoplasmose oculaire de l'immunodéprimé peut évoluer vers la cécité

M

**41 - Parmi les facteurs de risque des onychomycoses à *Candida*, on compte :**

- A. L'élevage d'animaux de rente
- B. Le travail dans la restauration
- C. Le port de gants en caoutchouc
- D. La fréquentation des piscines
- E. Le diabète

M

**42 - Concernant les troubles de l'hydratation, quelles affirmations sont exactes ?**

- A. Une déshydratation extracellulaire pure est associée à une baisse de l'osmolarité sanguine
- B. L'insuffisance cardiaque ou la cirrhose peuvent être des causes d'hyperhydratation intracellulaire.
- C. L'hyponatrémie observée dans les déshydratations intracellulaires sera corrigée lentement (maximum 10 mmol/24h) par injection d'eau pure en intraveineuse
- D. Les hypertriglycéridémies ou hyperprotidémies majeures sont responsables de pseudo-hyponatrémies
- E. La natriurèse est systématiquement effondrée dans les déshydratations extracellulaires

M

**43 - Parmi les anomalies morphologiques sanguines et/ou médullaires, quelles sont celles qui permettent d'évoquer une dysérythropoïèse ?**

- A. des polynucléaires hyposégmentés
- B. des érythroblastes à ponctuations basophiles
- C. des érythroblastes à cytoplasme feuilleté
- D. une anisocytose
- E. une rouleau-formation

M

**44 - Parmi les propositions suivantes concernant une hyperuricémie, indiquer celle(s) qui est (sont) exactes :**

- A. Elle peut être la conséquence d'un hypercatabolisme azoté
- B. Elle est aggravée par la consommation d'eau minérale alcaline
- C. Elle est présente lors des insuffisances rénales chroniques
- D. Une diminution des apports alimentaires en acide urique doit être recommandée
- E. Elle est aggravée par la prise d'oestroprogestatifs



M

**45 - Parmi les paramètres biologiques suivants, indiquer celui (ceux) qui est (sont) perturbé(s) lors d'une cholestase :**

- A. Alanine amino-transférase sérique
- B. Gamma-glutamyl-transférase sérique
- C. Albuminémie
- D. Coefficient de saturation de la transferrine
- E. Bilirubinémie

M

**46 - Concernant les AOD, quelle(s) est (sont) la ( les) proposition(s) exacte(s) ?**

- A. ces médicaments sont indiqués en prévention primaire de l'infarctus du myocarde
- B. ils sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale sévère
- C. l'association avec la ciclosporine et tacrolimus est contre-indiquée pour le rivaroxaban
- D. ils agissent en inhibant directement la fibrinofomation
- E. il n'existe pas d'interactions alimentaires pour ces anticoagulants

M

**47 - Parmi les propositions suivantes concernant le dépistage d'infection par le VIH, quelles sont les réponses exactes ?**

- A. La PCR est la technique de choix en première intention
- B. Un résultat négatif doit toujours être confirmé par une deuxième technique
- C. Le western-blot permet de distinguer HIV-1 et HIV-2
- D. Un dépistage négatif est considéré comme valide si l'exposition a eu lieu moins de 2 semaines avant
- E. On peut avoir un antigène p24 positif avec des anticorps négatifs en tout début d'infection

M

**48 - Parmi les propositions suivantes concernant la transferrine, laquelle (lesquelles) est (sont) exactes ?**

- A. Sa synthèse est augmentée au cours des carences martiales
- B. Sa synthèse est hépatique
- C. Elle permet de stocker le fer dans les cellules
- D. Elle peut fixer deux molécules de fer à l'état ferreux
- E. Une forme désialylée est produite chez les alcooliques chroniques

M

**49 - Concernant les ITK dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?**

- A. Une résistance à l'*imatinib* est observée dans environ 20% des cas
- B. *Nilotinib* et *dasatinib*, ITK de 2<sup>ème</sup> génération, ont une AMM pour leur utilisation en 1<sup>ère</sup> intention dans la maladie en phase chronique
- C. *Ibrutinib* est le seul ITK efficace chez les patients avec mutation T315I
- D. Le suivi des patients traités se fait par dosage sanguin de l'ITK
- E. Un arrêt de traitement est envisagé pour les patients ayant obtenu une réponse moléculaire profonde de longue durée sous ITK

M

**50 - Parmi les affirmations suivantes concernant l'intoxication chronique au plomb, quelle(s) est (sont) celle(s) qui est (sont) vraie(s) ?**

- A. Le plomb va interférer avec les pools calciques de l'organisme.
- B. Le t1/2 des globules rouges est augmenté.
- C. Une constipation opiniâtre peut être observée.
- D. On peut observer une néphropathie chronique hypertensive.
- E. On peut observer des céphalées et des tremblements

M

**51 - Chez un diabétique de type II présentant un coma hyperglycémique sans acidose, quelles sont les anomalies biologiques qui pourront être observées ?**

- A. Augmentation du trou anionique
- B. Augmentation de la pCO<sub>2</sub> sanguine
- C. Augmentation de l'osmolarité urinaire
- D. Glycosurie
- E. Diminution de l'hématocrite

M

**52 - Parmi les propositions suivantes concernant les héparines de bas poids moléculaire, cocher la (les) réponse(s) exacte(s) :**

- A. ont une action exclusivement anti-Xa
- B. leur surveillance est réalisée par la mesure du TCA
- C. ont une masse moléculaire moyenne de 5 kDa
- D. sont dégradées par le système réticulo-endothélial
- E. leur posologie en cas de traitement curatif est de 100 à 180 U anti-Xa / kg / j en 1 ou 2 injections par jour

M

**53 - Cocher la ou les réponse(s) exacte(s) : Un déficit immunitaire est à évoquer devant:**

- A. Un rhume des foins
- B. Une Polyarthrite Rhumatoïde
- C. Des infections récidivantes pulmonaires
- D. Des complications post vaccinales
- E. Un œdème angioneurotique

M

**54 - Quelle est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) concernant le TCR ?**

- A. Est associé à la molécule CD3
- B. Subit le phénomène de commutation isotypique
- C. Est formé de 2 chaînes polypeptidiques différentes
- D. Est comparable au fragment Fab des immunoglobulines
- E. Reconnaît un peptide non associé à une molécule HLA

M

55 - Parmi les propositions suivantes, concernant la toxicologie des radioéléments, quelle (s) est (sont) la (les) réponse (s) vraie (s) ? :

- A. Le rayonnement X est plus ionisant que le rayonnement bêta
- B. Le Becquerel mesure les effets biologiques des rayonnements sur un organisme exposé
- C. Le rayonnement bêta ne pénètre pas en profondeur dans l'organisme
- D. Le rayonnement alpha est arrêté par la couche cornée de la peau
- E. Les conséquences de l'exposition aux rayonnements ionisants à court terme sont liées directement aux lésions cellulaires

M

56 - Concernant les médicaments dérivés du sang, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?

- A. ils nécessitent l'obtention d'un AMM ou ATU
- B. Ils sont soumis aux exigences de l'hémovigilance
- C. ils ont une durée de conservation de quelques jours
- D. Ils peuvent être d'origine recombinante ou plasmatisque
- E. leur production comprend systématiquement une étape d'inactivation virale par solvant-détergent

M

57 - Quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) concernant la CRP ?

- A. Elle est synthétisée par l'hépatocyte sous l'influence de l'IL-6
- B. Elle est très augmentée au cours des infections virales
- C. Elle n'est pas une protéine de l'inflammation
- D. Elle a une demi-vie d'environ 24 heures
- E. Elle est augmentée après chirurgie

M

58 - Concernant le syndrome néphrotique, quelles sont les affirmations fausses ?

- A. Une forte natriurie, parallèle à la protéinurie, est fréquemment observée dans le syndrome néphrotique
- B. La définition du syndrome néphrotique est purement biologique
- C. Les syndromes néphrotiques de l'adulte jeune sont fréquemment secondaires (diabète, lupus...)
- D. Un traitement symptomatique pourra associer des diurétiques, un traitement anticoagulant et un traitement pour l'hyperlipidémie
- E. Le traitement de première intention du syndrome néphrotique repose sur l'association mycophénolate mofétil et tacrolimus

**M**

**59 - Concernant les leucémies aiguës, quelle(s) est (sont) la(es) proposition(s) exacte(s) ?**

- A. Ce sont des proliférations clonales de précurseurs médullaires
- B. L'envahissement d'organes non hématopoïétiques est parfois observé
- C. Elles peuvent être secondaires à une chimiothérapie anti-cancéreuse
- D. Elles peuvent être secondaires à une leucémie lymphoïde chronique
- E. Les blastes sont toujours d'origine leucocytaire

**M**

**60 - Quelle(s) est (sont) la (les) affirmation(s) exacte(s) concernant l'urée ?**

- A. C'est un produit du métabolisme protidique généré dans le foie après des réactions de désamination des acides aminés
- B. Au niveau rénal, l'urée est excrétée par filtration glomérulaire et ne subit pas de réabsorption
- C. L'urémie est augmentée lors de régimes alimentaires riches en protéines, dans les états hypercataboliques et par absorption d'acides aminés après hémorragie gastro-intestinale.
- D. Les taux plasmatiques d'urée peuvent être diminués au stade terminal d'une insuffisance hépatique.
- E. L'urée ne diffuse pas à travers les membranes de dialyse.

**M**

**61 - Parmi les propositions suivantes concernant la polyarthrite rhumatoïde, lesquelles sont exactes ?**

- A. Est le rhumatisme chronique le plus fréquent
- B. Est une connectivite
- C. Est aggravée lors d'une grossesse
- D. Est sous la dépendance d'une hyper production de TNF $\alpha$
- E. Se présente classiquement par une élévation de la VS sans augmentation de la concentration de la CRP

## UE C1

2018-2019

Sujet d'examen du concours blanc - NOVEMBRE 2018

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

### JEU DE QUESTIONS B

Cet examen comporte :

- **une série de 61 QCM** (réponse sur la fiche cartonnée prévue à cet effet) :
  - o 15 à réponse simple
  - o 46 à choix multiple
  
- **à répondre en 90 minutes**

Fascicule numéroté de 1 à 14

S

1 - Concernant votre fascicule (réponse p. 1), s'agit-il du :

- A. Jeu A
- B. Jeu B

S

2 - Parmi les molécules suivantes, laquelle est utilisée en chimioprophylaxie du paludisme à *P. falciparum* ?

- A. Atovaquone
- B. Primaquine
- C. Quinidine
- D. Atovaquone-Proguanil
- E. Chloroquine

S

3 - Concernant l'hémoglobine, quelle(s) est (sont) la(es) proposition(s) exacte(s) ?

- A. l'atome de fer est à l'état ferreux dans la méthémoglobine
- B. l'hémoglobine ayant fixé du CO<sub>2</sub> s'appelle la carbhémoglobine
- C. l'hémoglobine A<sub>2</sub> est alpha<sub>2</sub>gamma<sub>2</sub>
- D. les chaînes alpha de globine sont synthétisées dès la naissance
- E. la température élevée augmente l'affinité de l'hémoglobine pour le dioxygène

S

4 - A quoi correspond le profil virologique suivant ? Cocher la réponse exacte.

Antigènes HBs négatifs, Anticorps anti HBs positifs, Anticorps anti HBe totaux négatifs, Antigènes HBe négatifs, Anticorps anti HBe négatifs, Anticorps anti HCV négatifs

- A. une hépatite B aigüe en cours
- B. une hépatite B chronique
- C. une vaccination hépatite B
- D. une contamination par le virus de l'hépatite C
- E. une hépatite B guérie

S

5 - Cocher la réponse exacte concernant les SASM :

- A. toujours sensibles à l'amoxicilline
- B. toujours résistants à la pénicilline G
- C. toujours sensibles à l'amoxicilline
- D. toujours sensibles aux pénicillines M
- E. toujours résistants à l'amoxicilline + acide clavulanique

S

6 - Quelle est ou quelles sont la (les) réponse(s) exacte(s) concernant la réponse primaire ?

- A. Est rapide
- B. Est prolongée
- C. Est d'intensité faible
- D. Est caractérisée par des anticorps de classe IgG
- E. Est caractérisée par des anticorps ayant une grande affinité pour l'antigène

S

7 - Quelle est la technique la plus fiable pour détecter une infection uro-génitale à *Chlamydia* chez Mr Z ?

- A. Sérologie
- B. PCR sur urines mi-jet
- C. PCR sur 1er jet d'urines
- D. Culture sur milieux spécifiques
- E. Immunofluorescence indirecte

S

8 - Parmi les anticancéreux suivants, lequel est un poison du fuseau mitotique?

- A. Vincristine
- B. Cyclophosphamide
- C. 5-fluorouracile
- D. Oxaliplatine
- E. Rituximab

S

9 - Parmi les propositions suivantes concernant *Aspergillus fumigatus*, laquelle est exacte ?

- A. La culture sur milieu de Sabouraud enrichi en actidione est positive en 24 h
- B. C'est une espèce thermosensible
- C. C'est un champignon qui appartient au groupe des Zygomycètes
- D. Il est systématiquement pathogène chez les sujets VIH+
- E. Il peut être responsable de pathologies allergiques

S

10 - Parmi les propositions suivantes concernant la prévalence en épidémiologie, laquelle est fautive ? La prévalence :

- A. Est le nombre de personnes atteintes d'une maladie dans une population, à un instant donné
- B. Dépend de la durée de la maladie
- C. Se rapporte à tous les cas
- D. Mesure le risque de contracter une maladie
- E. Peut être obtenue par une seule enquête

S

11 - Parmi les propositions suivantes, laquelle est exacte ? La surveillance de la santé de la population résidant en France constitue l'une des missions de :

- A. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)
- B. L'Agence de la Biomédecine
- C. La Haute Autorité de santé (HAS)
- D. L'Institut de Veille Sanitaire (InVS)
- E. L'Agence Régionale de Santé (ARS)

S

12 - Quelle(s) situation(s) clinique(s) est (sont) compatible(s) avec le bilan biologique suivant : TCA 31 sec (témoin 29 sec), Taux du complexe prothrombinique = 20 %, taux de fibrinogène = 3,4g/L :

- A. une hémophilie A sévère
- B. une maladie de Willebrand de type 3
- C. un déficit en facteurs XIII
- D. un déficit en facteur VII
- E. un déficit en facteur tissulaire

S

13 - Parmi les propositions suivantes, indiquer celle qui est exacte. La sécrétion d'aldostérone est stimulée par :

- A. Une déshydratation extracellulaire
- B. Une augmentation de la pression dans l'artéiole artérielle
- C. Une déshydratation intracellulaire pure
- D. Une hypokaliémie
- E. L'angiotensine I

S

14 - Parmi les propositions suivantes concernant l'anémie ferriprive dans sa forme typique, une seule est fautive, laquelle ?

- A. elle est microcytaire
- B. elle est hypochrome
- C. elle est hyposidérémique, avec augmentation de la capacité totale de fixation de la transferrine
- D. elle est hyposidérémique, avec diminution de la capacité totale de fixation de la transferrine
- E. elle est corrigée par apport de fer par voie orale

S

15 - Une jeune femme, diabétique de type 1, envisage une grossesse. Selon les recommandations de l'HAS, quel objectif thérapeutique en HbA1c lui recommander ?

- A. 6%
- B. 6,5%
- C. 7%
- D. 8%
- E. 9%

M

16 - Concernant les infections à *Trichomonas vaginalis*, quelles propositions sont exactes ?

- A. La femme présente une vulvo-vaginite avec leucorrhée verdâtre
- B. L'homme présente une balanite
- C. La trichomonose est une IST
- D. Le diagnostic parasitologique est fait sur la mise en évidence des kystes
- E. Une association *Trichomonas vaginalis* / *Candida albicans* est fréquemment retrouvée



M

**17 - Quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) concernant la ciclosporine ?**

- A. Elle inhibe la production d'IL-2
- B. Elle peut être responsable d'une insuffisance rénale aiguë
- C. Elle n'est pas un substrat du CYP3A4
- D. L'association au dabigatran est contre-indiquée
- E. Elle inhibe la glycoprotéine P

M

**18 - Concernant les syndromes mononucléosiques, indiquer la proposition exacte :**

- A. Le nombre de leucocytes sanguins est généralement diminué
- B. Le frottis sanguin montre plus de 10% de lymphocytes activés
- C. Les lymphocytes activés sont des cellules B CD19+
- D. Les polynucléaires sont hyposegmentés
- E. La sérologie Epstein Barr Virus est toujours positive

M

**19 - Un allongement du temps de Quick est observé :**

- A. en cas de traitement équilibré par HBPM
- B. en cas d'insuffisance hépatocellulaire
- C. en cas de déficit en facteurs vitamine K dépendants
- D. en cas de déficit en facteur VII
- E. en cas de déficit en fibrinogène

M

**20 - Les premiers résultats concernant l'analyse de la ponction lombaire du patient X sont les suivants : Aspect macroscopique : « purulent », cytologie : 125 cellules/mm<sup>3</sup> dont 70% de Polynucléaires neutrophiles, protéinorachie = 1,25 g/L, glycorachie = 1,05 mmol/L. Quel(s) pathogène(s) suspectez-vous ?**

- A. Neisseria meningitidis
- B. Streptococcus pneumoniae
- C. Listeria monocytogenes
- D. Entérovirus
- E. HSV2

M

**21 - Parmi les propositions suivantes, laquelle/lesquelles est/sont exacte(s) à propos de *Streptococcus agalactiae* ?**

- A. est un cocci Gram positif, catalase négative, bêta-hémolytique sur gélose au sang
- B. sa recherche est systématique chez toutes les femmes enceintes au 6<sup>ème</sup> mois de grossesse
- C. est le pathogène le plus souvent isolé au cours des méningites de l'enfant
- D. est responsable d'érysipèle chez la personne âgée
- E. est toujours sensible à l'amoxicilline

M

**22 - Parmi les propositions suivantes, laquelle/lesquelles est/sont exacte(s) ?**

**Le myélogramme réalisé au diagnostic de leucémie myéloïde chronique a pour but :**

- A. d'évaluer l'hyperéosinophile
- B. d'évaluer l'augmentation des basophiles
- C. d'évaluer la myélémie
- D. d'évaluer le nombre de blastes médullaires
- E. de déterminer la phase de la maladie

M

**23 - Cocher la (les) proposition(s) exacte(s). Une polyglobulie :**

- A. Est habituellement observée chez le nouveau-né
- B. Peut avoir pour origine une cardiopathie congénitale
- C. Est toujours liée à une hypersécrétion d'érythropoïétine
- D. Est confirmée par la mesure isotopique du volume globulaire total
- E. Est associée à une augmentation de la CCMH à l'hémogramme

M

**24 - Au cours d'une hypothyroïdie périphérique, indiquez la (les) modification(s) biologique(s) pouvant être observée(s) :**

- A. Augmentation de la TSH
- B. Hyponatrémie
- C. Cholestérol plasmatique élevé
- D. Une T4L élevée
- E. Hypokaliémie

M

**25 - Quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) concernant les biphosphonates ?**

- A. Ils s'administrent uniquement par voie orale
- B. Ils ont une biodisponibilité par voie orale importante
- C. Ils sont à prendre à jeun avec un grand verre d'eau, en position verticale, 30 min avant le petit-déjeuner
- D. Les comprimés de Calcium et Vitamine D sont à prendre en même temps que les biphosphonates
- E. Ils sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale sévère

M

**26 - Parmi ces propositions sur la surrénale, indiquez la ou les propositions(s) exacte(s) :**

- A. La sécrétion du cortisol se fait selon un rythme circadien
- B. La forme active du cortisol est la forme liée à la cortisol binding globulin (CBG)
- C. Le cortisol a une action hyperglycémiant en augmentant la néoglucogénèse
- D. Le cortisol est élevé dans le syndrome de Cushing
- E. L'ACTH est le principal facteur régulant la sécrétion d'aldostérone

**M**

**27 - Dans quels contextes une infection à cytomégalovirus peut-elle être grave ?**

- A. nouveau-né
- B. femme enceinte séropositive pour le CMV
- C. femme enceinte séronégative pour le CMV
- D. sujet âgé
- E. patient immunodéprimé

**M**

**28 - Citez les virus pouvant être principalement responsables d'un syndrome respiratoire :**

- A. VIH
- B. virus respiratoire syncytial
- C. grippe
- D. cytomégalovirus
- E. virus herpes simplex de type 1

**M**

**29 - Quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) concernant le méthotrexate ?**

- A. C'est un agent alkylant
- B. Il peut être administré par voie intrathécale
- C. Dans la polyarthrite rhumatoïde, il est essentiellement administré par voie intraveineuse à forte dose ( $>1g/m^2$ )
- D. Il présente une toxicité rénale
- E. Il présente une hépatotoxicité

**M**

**30 - Parmi les propositions suivantes concernant la physiologie de l'hémostase, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?**

- A. le facteur II est appelé thrombine
- B. le principal inhibiteur de la thrombine est l'antithrombine
- C. les D-Dimères sont des produits de dégradation du fibrinogène
- D. la protéine C est activée par le complexe thrombine-thrombomoduline
- E. le complexe tenase est composé des facteurs V et X activés, des phospholipides et de calcium

**M**

**31 - Parmi les situations suivantes, laquelle ou lesquelles peut ou peuvent entraîner une thyrotoxicose ?**

- A. Adénome toxique
- B. Thyroïdite de Hashimoto
- C. Goitre multi nodulaire
- D. Thyroïdite de De Quervain
- E. Prise de Cordarone

M

**32 - Cocher la (les) proposition(s) exacte(s).** Chez une femme de 35 ans, l'hémogramme suivant, avec globules rouges à 5,8 T/L, hémoglobine = 110 g/L ; VGM = 60 fL ; CCMH = 314 g/L et réticulocytes = 20 G/L, peut évoquer :

- A. Une anémie hémolytique
- B. Une anémie mégalo-blastique
- C. Une thalassémie hétérozygote
- D. Une anémie inflammatoire
- E. Une pseudo-polyglobulie

M

**33 - Le diagnostic de *Candida albicans* après culture peut se faire :**

- A. par la mise en évidence de chlamydospores en milieux spéciaux
- B. par la mise en évidence d'une capsule après coloration à l'encre de Chine
- C. grâce à l'utilisation de milieux chromogènes
- D. par la mise en évidence de filaments en présence de sérum de veau foetal
- E. par l'aspect blanc et duveteux et la culture sur milieux Sabouraud

M

**34 - Quelles sont les caractéristiques d'un chancre syphilitique ?**

- A. Unique
- B. Dououreux
- C. A fond sale
- D. Survenant en phase primaire
- E. Induré

M

**35 - Parmi les propositions suivantes, la (les)quelle(s) est (sont) exacte(s) ?  
Une anémie par carence martiale peut révéler :**

- A. Un fibrome utérin
- B. Un cancer du colon
- C. Un ulcère duodéal
- D. Une maladie de Willebrand
- E. Aucune des pathologies citées ci-dessus

M

**36 - Quels sont les contextes nécessitant la réalisation d'un ECBU de contrôle ?**

- A. Cystite de l'enfant
- B. Cystite de la femme enceinte
- C. Evolution clinique défavorable
- D. Cystite récidivante
- E. Pyélonéphrite

M

**37 - Quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) concernant le traitement de l'ostéoporose ?**

- A. Un traitement préventif des fractures liées à l'ostéoporose n'est indiqué que devant un risque fracturaire élevé
- B. La densité minérale osseuse s'exprime en T-score, écart entre la densité osseuse mesurée et la densité osseuse théorique de l'adulte jeune de même sexe, au même site osseux
- C. L'ostéopénie est définie par un T-score compris entre -2,5 et -1
- D. Avant tout traitement spécifique, on procèdera à la correction d'une éventuelle carence en vitamine D et/ou d'une carence calcique
- E. L'exercice physique et la prévention des chutes font partie de la prise en charge globale des patients ostéoporotiques

M

**38 - Parmi les vaccins suivants, quels sont les vaccins vivants atténués ?**

- A. L'hépatite B
- B. La rougeole
- C. La varicelle
- D. La fièvre jaune
- E. Les rotavirus

M

**39 - A propos de la toxoplasmose, quelles sont les propositions exactes ?**

- A. La toxoplasmose est la plupart du temps inaperçue chez l'immunocompétent
- B. Elle peut se caractériser par une triade symptomatique rappelant la mononucléose infectieuse
- C. Des troubles neurologiques sont observés en cas de toxoplasmose grave du sujet immunodéprimé
- D. Des sérologies trimestrielles sont obligatoires pour la femme enceinte séronégative
- E. La toxoplasmose oculaire de l'immunodéprimé peut évoluer vers la cécité

M

**40 - Concernant le traitement de la douleur, quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s)?**

- A. L'association d'un antalgique de palier 2 et d'un palier 3 est recommandée pour augmenter l'efficacité du traitement
- B. Un laxatif doit être prescrit de façon systématique avec un antalgique opiacé
- C. Le tramadol est un antalgique de palier 1
- D. Le nefopam est un antalgique de palier 1
- E. L'association de morphine à libération immédiate et à libération prolongée est judicieuse pour traiter les accès douloureux

M

**41 - Parmi les anomalies morphologiques sanguines et/ou médullaires, quelles sont celles qui permettent d'évoquer une dysérythropoïèse ?**

- A. des polynucléaires hyposegmentés
- B. des érythroblastes à ponctuations basophiles
- C. des érythroblastes à cytoplasme feuilleté
- D. une anisocytose
- E. une rouleau-formation

M

**42 - Concernant les troubles de l'hydratation, quelles affirmations sont exactes ?**

- A. Une déshydratation extracellulaire pure est associée à une baisse de l'osmolarité sanguine
- B. L'insuffisance cardiaque ou la cirrhose peuvent être des causes d'hyperhydratation intracellulaire.
- C. L'hypernatrémie observée dans les déshydratations intracellulaires sera corrigée lentement (maximum 10 mmol/24h) par injection d'eau pure en intraveineuse
- D. Les hypertriglycéridémies ou hyperprotidémies majeures sont responsables de pseudo-hyponatrémies
- E. La natriurèse est systématiquement effondrée dans les déshydratations extracellulaires

M

**43 - Parmi les facteurs de risque des onychomycoses à *Candida*, on compte :**

- A. L'élevage d'animaux de rente
- B. Le travail dans la restauration
- C. Le port de gants en caoutchouc
- D. La fréquentation des piscines
- E. Le diabète

M

**44 - Parmi les propositions suivantes concernant le dépistage d'infection par le VIH, quelles sont les réponses exactes ?**

- A. La PCR est la technique de choix en première intention
- B. Un résultat négatif doit toujours être confirmé par une deuxième technique
- C. Le western-blot permet de distinguer HIV-1 et HIV-2
- D. Un dépistage négatif est considéré comme valide si l'exposition a eu lieu moins de 2 semaines avant
- E. On peut avoir un antigène p24 positif avec des anticorps négatifs en tout début d'infection

M

**45 - Concernant les AOD, quelle(s) est (sont) la ( les) proposition(s) exacte(s) ?**

- A. ces médicaments sont indiqués en prévention primaire de l'infarctus du myocarde
- B. ils sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale sévère
- C. l'association avec la ciclosporine et tacrolimus est contre-indiquée pour le rivaroxaban
- D. ils agissent en inhibant directement la fibrinoformation
- E. il n'existe pas d'interactions alimentaires pour ces anticoagulants

M

**46 - Parmi les paramètres biologiques suivants, indiquer celui (ceux) qui est (sont) perturbé(s) lors d'une cholestase :**

- A. Alanine amino-transférase sérique
- B. Gamma-glutamyl-transférase sérique
- C. Albuminémie
- D. Coefficient de saturation de la transferrine
- E. Bilirubinémie

M

**47 - Parmi les propositions suivantes concernant une hyperuricémie, indiquer celle(s) qui est (sont) exactes :**

- A. Elle peut être la conséquence d'un hypercatabolisme azoté
- B. Elle est aggravée par la consommation d'eau minérale alcaline
- C. Elle est présente lors des insuffisances rénales chroniques
- D. Une diminution des apports alimentaires en acide urique doit être recommandée
- E. Elle est aggravée par la prise d'oestrogénostatifs

M

**48 - Parmi les propositions suivantes concernant la transferrine, laquelle (lesquelles) est (sont) exactes ?**

- A. Sa synthèse est augmentée au cours des carences martiales
- B. Sa synthèse est hépatique
- C. Elle permet de stocker le fer dans les cellules
- D. Elle peut fixer deux molécules de fer à l'état ferreux
- E. Une forme désialylée est produite chez les alcooliques chroniques

M

**49 - Parmi les affirmations suivantes concernant l'intoxication chronique au plomb, quelle(s) est (sont) celle(s) qui est (sont) vraie(s) ?**

- A. Le plomb va interférer avec les pools calciques de l'organisme.
- B. Le t<sub>1/2</sub> des globules rouges est augmenté.
- C. Une constipation opiniâtre peut être observée.
- D. On peut observer une néphropathie chronique hypertensive.
- E. On peut observer des céphalées et des tremblements

M

50 - Concernant les ITK dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?

- A. Une résistance à l'*imatinib* est observée dans environ 20% des cas
- B. *Nilotinib* et *dasatinib*, ITK de 2<sup>ème</sup> génération, ont une AMM pour leur utilisation en 1<sup>ère</sup> intention dans la maladie en phase chronique
- C. *Ibrutinib* est le seul ITK efficace chez les patients avec mutation T315I
- D. Le suivi des patients traités se fait par dosage sanguin de l'ITK
- E. Un arrêt de traitement est envisagé pour les patients ayant obtenu une réponse moléculaire profonde de longue durée sous ITK

M

51 - Cocher la ou les réponse(s) exacte(s) : Un déficit immunitaire est à évoquer devant:

- A. Un rhume des foïns
- B. Une Polyarthrite Rhumatoïde
- C. Des infections récidivantes pulmonaires
- D. Des complications post vaccinales
- E. Un œdème angioneurotique

M

52 - Quelle est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) concernant le TCR ?

- A. Est associé à la molécule CD3
- B. Subit le phénomène de commutation isotypique
- C. Est formé de 2 chaînes polypeptidiques différentes
- D. Est comparable au fragment Fab des immunoglobulines
- E. Reconnaît un peptide non associé à une molécule HLA

M

53 - Chez un diabétique de type II présentant un coma hyperglycémique sans acidose, quelles sont les anomalies biologiques qui pourront être observées ?

- A. Augmentation du trou anionique
- B. Augmentation de la pCO<sub>2</sub> sanguine
- C. Augmentation de l'osmolarité urinaire
- D. Glycosurie
- E. Diminution de l'hématocrite

M

54 - Parmi les propositions suivantes concernant les héparines de bas poids moléculaire, cocher la (les) réponse(s) exacte(s) :

- A. ont une action exclusivement anti-Xa
- B. leur surveillance est réalisée par la mesure du TCA
- C. ont une masse moléculaire moyenne de 5 kDa
- D. sont dégradées par le système réticulo-endothélial
- E. leur posologie en cas de traitement curatif est de 100 à 180 U anti-Xa / kg / j en 1 ou 2 injections par jour



M

**55 - Quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) concernant la CRP ?**

- A. Elle est synthétisée par l'hépatocyte sous l'influence de l'IL-6
- B. Elle est très augmentée au cours des infections virales
- C. Elle n'est pas une protéine de l'inflammation
- D. Elle a une demi-vie d'environ 24 heures
- E. Elle est augmentée après chirurgie

M

**56 - Concernant les médicaments dérivés du sang, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?**

- A. ils nécessitent l'obtention d'un AMM ou ATU
- B. Ils sont soumis aux exigences de l'hémovigilance
- C. ils ont une durée de conservation de quelques jours
- D. Ils peuvent être d'origine recombinante ou plasmatique
- E. leur production comprend systématiquement une étape d'inactivation virale par solvant-détergent

M

**57 - Parmi les propositions suivantes, concernant la toxicologie des radioéléments, quelle (s) est (sont) la (les) réponse (s) vraie (s) ? :**

- A. Le rayonnement X est plus ionisant que le rayonnement bêta
- B. Le Becquerel mesure les effets biologiques des rayonnements sur un organisme exposé
- C. Le rayonnement bêta ne pénètre pas en profondeur dans l'organisme
- D. Le rayonnement alpha est arrêté par la couche cornée de la peau
- E. Les conséquences de l'exposition aux rayonnements ionisants à court terme sont liées directement aux lésions cellulaires

M

**58 - Quelle(s) est (sont) la (les) affirmation(s) exacte(s) concernant l'urée ?**

- A. C'est un produit du métabolisme protidique généré dans le foie après des réactions de désamination des acides aminés
- B. Au niveau rénal, l'urée est excrétée par filtration glomérulaire et ne subit pas de réabsorption
- C. L'urémie est augmentée lors de régimes alimentaires riches en protéines, dans les états hypercataboliques et par absorption d'acides aminés après hémorragie gastro-intestinale.
- D. Les taux plasmatiques d'urée peuvent être diminués au stade terminal d'une insuffisance hépatique.
- E. L'urée ne diffuse pas à travers les membranes de dialyse

M

**59 - Concernant le syndrome néphrotique, quelles sont les affirmations fausses ?**

- A. Une forte natriurie, parallèle à la protéinurie, est fréquemment observée dans le syndrome néphrotique
- B. La définition du syndrome néphrotique est purement biologique
- C. Les syndromes néphrotiques de l'adulte jeune sont fréquemment secondaires (diabète, lupus...)
- D. Un traitement symptomatique pourra associer des diurétiques, un traitement anticoagulant et un traitement pour l'hyperlipidémie
- E. Le traitement de première intention du syndrome néphrotique repose sur l'association mycophénolate mofétil et tacrolimus

M

**60 - Parmi les propositions suivantes concernant la polyarthrite rhumatoïde, lesquelles sont exactes ?**

- A. Est le rhumatisme chronique le plus fréquent
- B. Est une connectivite
- C. Est aggravée lors d'une grossesse
- D. Est sous la dépendance d'une hyper production de TNF $\alpha$
- E. Se présente classiquement par une élévation de la VS sans augmentation de la concentration de la CRP

M

**61 - Concernant les leucémies aiguës, quelle(s) est (sont) la (es) proposition(s) exacte(s) ?**

- A. Ce sont des proliférations clonales de précurseurs médullaires
- B. L'envahissement d'organes non hématopoïétiques est parfois observé
- C. Elles peuvent être secondaires à une chimiothérapie anti-cancéreuse
- D. Elles peuvent être secondaires à une leucémie lymphoïde chronique
- E. Les blastes sont toujours d'origine leucocytaire

NOM :

Prénom :

**UE C1**

**2018-2019**

**Sujet d'examen du concours blanc - NOVEMBRE 2018**

***DOSSIER 3***

**Fascicule de 4 feuilles (8 pages)**

Novembre 2018

### **DOSSIER 3**

Une patiente de 27 ans consulte son médecin pour un ensemble de symptômes d'apparition récente : amaigrissement, nervosité, insomnie, tachycardie, sensation d'avoir toujours chaud. L'examen clinique permet de retrouver un goitre homogène.

**Question N°1** : Quelle est votre hypothèse diagnostique ?

**Question N°2** : Quels examens biologiques permettent d'effectuer le diagnostic positif et étiologique ? Pouvez-vous donner un exemple de résultats pouvant être obtenus dans ce cas ?

**Question N°3** : Quelle est votre attitude thérapeutique ?

**Question N°4** : Quel sera le suivi biologique lors et à la fin du traitement ?

**Question N°5** : En cas de grossesse, cette pathologie peut-elle avoir un impact foetal ? Expliquer.



**NOM :**

**Prénom :**

**UE C1**

**2018-2019**

**Sujet d'examen du concours blanc - NOVEMBRE 2018**

***DOSSIER 4***

**Fascicule de 4 feuilles (8 pages)**

## DOSSIER 4

Monsieur B., 39 ans, consulte son médecin traitant pour fièvre et toux évoluant depuis environ 3 jours. Dans ses antécédents, on note un asthme connu depuis plusieurs années et traité par salbutamol et béclométhasone inhalés.

L'examen clinique met en évidence une toux productive, une hyperthermie à 38,7°C, une tachycardie et une polypnée.

Une antibiothérapie par amoxicilline, 1g x3, est initiée.

**Question N°1 :** Quelle pathologie infectieuse doit être évoquée devant ce tableau clinique ?

**Question N°2 :** Quel est l'agent pathogène à évoquer en priorité ?

**Question N°3 :** En argumentant votre réponse, indiquez si cette antibiothérapie est adaptée.

**Question N°4 :** À quelle famille appartient l'antibiotique prescrit ? Quel est son mode d'action ?

**Question N°5 :** Citer 3 mécanismes de résistance à cette famille d'antibiotiques, et pour chacun, indiquer les mécanismes génétiques impliqués et donner un exemple d'espèce bactérienne concernée.

**Question N°6 :** Malgré 48 heures d'antibiothérapie, le patient ne s'améliore pas. Devant une mauvaise tolérance clinique, il est hospitalisé en service de pneumologie. Un prélèvement de crachats est adressé pour culture au laboratoire de Bactériologie.

Indiquer les différentes étapes de prise en charge de ce prélèvement au laboratoire, ainsi que le délai d'obtention des résultats.

**Question N°7 :** Le résultat de la culture est le suivant :

<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10 <sup>3</sup> UFC/mL
<i>Streptococcus oralis</i>	10 <sup>5</sup> UFC/mL
<i>Haemophilus influenzae</i>	10 <sup>8</sup> UFC/mL

Interpréter ces résultats.

**Question N°8 :** Un antibiogramme est réalisé sur l'agent pathogène. Le résultat est le suivant :

Amoxicilline	R
Amoxicilline – acide clavulanique	S
Ceftriaxone	S
Céfotaxime	S
Gentamicine	S
Erythromycine	I
Azithromycine	I
Spiramycine	R
Acide nalidixique (dépiage)	R
Triméthoprim – sulfaméthoxazole	S

Commentez les résultats de cet antibiogramme, et indiquez quelle antibiothérapie sera la plus probablement prescrite.

NOM :

Prénom :

**UE C1**

**2018-2019**

**Sujet d'examen du concours blanc - NOVEMBRE 2018**

***DOSSIER 5***

**Fascicule de 4 feuilles (8 pages)**

## DOSSIER 5

Un jeune homme de 20 ans présente fréquemment des épisodes ictériques à répétition après des activités sportives, mais son état général est excellent. Le diagnostic d'hépatite virale a été évoqué par son médecin traitant puis éliminé car les transaminases sont régulièrement normales. L'examen clinique révèle une splénomégalie et un subictère conjonctival.

L'hémogramme réalisé à la demande du clinicien montre les résultats suivants :

Sg Erythrocytes :	3,3	T/L
Sg Hémoglobine :	102	g/L
Sg Hématocrite :	0,30	
Sg Leucocytes :	6,8	G/L
Sg Thrombocytes :	400	G/L
Sg Réticulocytes :	600	G/L

Sur le frottis sanguin, le biologiste note des anomalies érythrocytaires : anisocytose, polychromatophilie, et quelques érythrocytes de diamètre réduit, de coloration foncée, dépourvus de centre clair.

**Question N°1 :** Commenter cet hémogramme en donnant la définition des anomalies érythrocytaires observées sur le frottis.

**Question N°2 :** Quel paramètre biochimique permettra de confirmer la réalité de l'ictère et son mécanisme ?

**Question N°3 :** Quel test immunologique simple doit être réalisé ?

**Question N°4 :** En discutant avec le patient, on apprend que son père présentait lui aussi des épisodes identiques à répétition. Quelle hypothèse diagnostique faites-vous ?

**Question N°5 :** Quels tests spécifiques permettront d'affirmer le diagnostic ?

**Question N°6 :** Citer les complications évolutives de cette affection.

**Question N°7 :** Dans les formes les plus sévères de cette affection, quel geste thérapeutique est proposé aux patients ?

**Question N°8 :** Quel est le risque majeur de cette thérapeutique ?



NOM :

Prénom :

**UE C1**

**2018-2019**

**Sujet d'examen du concours blanc - NOVEMBRE 2018**

***DOSSIER 1***

**Fascicule de 4 feuilles (8 pages)**

Novembre 2018

## DOSSIER 1

Madame G, 42 ans, 90 Kg pour 1,74 m, se présente chez son médecin généraliste avec les résultats du dernier bilan biologique qui lui a été prescrit :

Aspect du sérum : normal  
Cholestérol total : 10,2 mmol/L  
Cholestérol HDL : 1,75 mmol/L  
Triglycérides : 1.3 mmol/L  
Glycémie : 5.3 mmol/L

Sg Erythrocytes : 4,62 T/L  
Sg Hémoglobine : 145 g/L  
Sg Leucocytes : 7,4 G/L  
Sg Hématocrite : 0,44  
VGM : 95 fL  
TCMH : 31,3 pg  
CCMH : 322 g/L  
Polynucléaires neutrophiles : 6,2 G/L  
Polynucléaires basophiles : 0,05 G/L  
Polynucléaires éosinophiles : 0,04 G/L  
Lymphocytes : 1,00 G/L  
Monocytes : 0,05 G/L

Parmi ses antécédents familiaux, son père est décédé d'un syndrome coronarien aigu à l'âge de 45 ans. L'examen clinique montre une tension à 150 / 85 mm Hg. Elle fume 3 paquets années.

**Question N°1 :** Commentez le bilan biologique de Mme G. Calculer le taux de cholestérol-LDL.

**Question N°2 :** Quel type de dyslipidémie présente vraisemblablement cette patiente, selon la classification OMS ? Quels sont les mécanismes en cause les plus probables ?

**Question N°3 :** Quels signes cliniques peuvent être mis en évidence chez les patients présentant ce type de dyslipidémies

**Question N°4 :** Quelles complications sont à redouter chez cette patiente ?

**Question N°5 :** Quelle est la cible de cholestérol LDL à atteindre compte tenu des facteurs de risque que cette patiente présente ?

**Question N°6 :** Quelles recommandations hygiéno-diététiques feriez-vous ?

**Question N°7 :** Un traitement par une statine est instauré. Expliquez le mécanisme d'action.

**Question N°8 :** Quels sont les effets indésirables potentiels des statines et quelle surveillance est nécessaire ?

Nom :

Prénom :

N° Place :



**UELC 5**

**2018-2019**

**Sujet d'examen du concours blanc - Novembre 2018**

## ***EXERCICE 1***

**Fascicule de 4 feuilles (8 pages)**

## Exercice Biophysique

### Exercice Biophysique

La désintégration de l'iode 131 est représentée par le schéma ci-dessous.



On donne :  $1 \text{ u.m.a} = 931,5 \text{ MeV}$  ; énergie associée à l'électron au repos :  $0,511 \text{ MeV}$

Période radioactive de l'iode 131 :  $8,02 \text{ jours}$

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

1. Ecrire les réactions nucléaires.
2. Sachant que la différence de masse des noyaux d'iode et de xénon stable est  $1,593 \cdot 10^{-3} \text{ u.m.a}$  et que l'énergie de l'émission  $\gamma$  est de  $0,364 \text{ keV}$ , calculer l'énergie cinétique maximum des électrons émis.
3. Calculer la masse d'une source radioactive d'iode 131 de  $1850 \text{ MBq}$ .
4. Calculer la durée de vie moyenne de l'iode 131 en seconde.
5. Calculer la période biologique de l'iode 131 en jours sachant que la période effective est de  $138 \text{ jours}$ .
6. Calculer la proportion d'atomes radioactifs d'iode 131 contenus dans une préparation d'activité spécifique égale à  $1,85 \text{ GBq} \cdot \mu\text{g}^{-1}$ .
7. Les photons émis ont un coefficient massique d'atténuation global égal à  $0,11 \text{ cm}^2 \cdot \text{g}^{-1}$  dans l'eau. Calculer l'épaisseur de demi-atténuation de l'eau pour ce rayonnement. On donne  $\rho_{\text{eau}} = 1 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$ .
8. Après contamination interne à l'iode 131, une personne a reçu une dose absorbée de  $0,4 \text{ Gy}$  à la moelle osseuse et de  $0,8 \text{ Gy}$  au niveau de la thyroïde. Le facteur de pondération du rayonnement  $W_R$  est  $= 1$  pour les rayonnements  $\beta$  et  $\gamma$ . Calculer la dose efficace pour chaque organe et la dose efficace totale pour les 2 organes exposés.

Nom :

Prénom :

N° Place :



**UELC 5**

**2018-2019**

**Sujet d'examen du concours blanc - Novembre 2018**

***EXERCICE 2***

**Fascicule de 4 feuilles (8 pages)**

## Exercice Chimie Analytique

Dans le cadre d'une méthode d'analyse par HPLC couplée à une détection, UV, vous devez préparer 200 mL de phase mobile tampon phosphate de pH 11,5 et de molarité égale à 150 mmol/l.

Dans votre laboratoire, vous avez à disposition :

- Acide phosphorique  $\text{H}_3\text{PO}_4$ , sous forme liquide, concentration = 2 mol/L
- Dihydrogénophosphate de potassium  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , sous forme de poudre, PM = 136,08 g/mol
- Hydrogénophosphate de potassium  $\text{K}_2\text{HPO}_4$ , sous forme de poudre, PM = 174,18 g/mol
- Phosphate de potassium  $\text{K}_3\text{PO}_4$ , sous forme de poudre, PM = 212,27 g/mol
- Acide chlorhydrique  $\text{HCl}$ , sous forme liquide, concentration = 3 mol/L
- Hydroxyde de potassium  $\text{KOH}$ , sous forme liquide, concentration = 3 mol/L

Données :  $\text{pK}_{a1}(\text{H}_3\text{PO}_4/\text{H}_2\text{PO}_4^-) = 2,15$  ;  $\text{pK}_{a2}(\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}) = 7,20$  ;  $\text{pK}_{a3}(\text{HPO}_4^{2-}/\text{PO}_4^{3-}) = 12,38$

### QUESTION

Indiquer 2 façons de préparer ce tampon.

Nom :

Prénom :

N° Place :



**UELC 5**

**2018-2019**

**Sujet d'examen du concours blanc - Novembre 2018**

***EXERCICE 3***

**Fascicule de 4 feuilles (8 pages)**

## Exercice de pharmacocinétique

Un patient hospitalisé, 81 kg, reçoit un antibiotique par voie intraveineuse à la dose de 1000 mg toutes les 6 heures. Le volume de distribution est de 20L et le temps de demi-vie de 3 heures. Le médicament suit une cinétique à 1 compartiment.

Question 1 : Calculer la constante d'élimination.

Question 2 : Calculer la clairance totale.

Question 3 : Calculer la concentration 3 heures après l'administration de la seconde dose.

Question 4 : Calculer la concentration moyenne à l'équilibre

Question 5 : Calculer la concentration maximale à l'équilibre

Question 6 : Au bout de combien de temps aura-t-on atteint 50% de la concentration moyenne à l'équilibre ?

Lors de son retour à domicile, un traitement antibiotique per os est instauré à la dose de 250 mg à 8h, 12h et 20h. D'après la littérature, la biodisponibilité est de 75%, le volume de distribution est de 1.5 L/kg, la demi-vie est de 10h, la constante d'absorption est de  $0.9 \text{ h}^{-1}$ .

Question 7 : Ecrire l'équation des concentrations en fonction du temps, sachant qu'il n'y a pas de temps de latence et que le médicament suit un modèle à un compartiment.

Question 8 : Calculer  $T_{\text{max}}$  après la 1<sup>ère</sup> prise.

Question 9 : Calculer l'aire sous la courbe.

Question 10 : Calculer la concentration 13 heures après le début du traitement.



Nom :

Prénom :

N° Place :



**UELC 5**

**2018-2019**

**Sujet d'examen du concours blanc - Novembre 2018**

***EXERCICE 4***

**Fascicule de 4 feuilles (8 pages)**

## Exercice de statistiques

Lors d'une compétition de cyclisme réalisée à la faculté de pharmacie de Lyon en 2018, 40 étudiants pharmaciens ont participé (50% de femmes).

Les temps (arrondis à la minute près) réalisés par les étudiants pharmaciens pour terminer le parcours sont répartis de la façon suivante (tableau 1) :

Tableau 1

Temps	10	11	12	13	14	15	16	17	18	20	21	23
Effectif	1	1	3	3	5	6	8	6	3	2	1	1

### QUESTION N°1 :

Estimer l'intervalle de confiance à 95% de la probabilité pour un étudiant ou une étudiante de pharmacie de réaliser un temps inférieur ou égal à 15 minutes, quel que soit son genre.

### QUESTION N°2 :

La moyenne  $\pm$  écart-type de temps de parcours est de  $14,70 \pm 2,39$  minutes pour les étudiantes de pharmacie et de  $16,50 \pm 2,70$  pour les étudiants. Peut-on dire que le temps moyen de parcours dépend du genre dans la population des étudiants de pharmacie. Lors de la décision statistique, vous prendrez un risque de 5% ?

25 des 40 étudiants en pharmacie avaient déjà participé à l'épreuve de cyclisme de 2016. Le coefficient de corrélation linéaire entre le temps de parcours à l'épreuve de 2018 et le temps de parcours à l'épreuve de 2016 pour ces 25 étudiants est estimé à :  $r = 0,7$ .

### QUESTION N°3 :

Peut-on dire que le temps à l'épreuve de 2018 et le temps à l'épreuve de 2016 sont linéairement corrélés dans la population de ces étudiants ? Lors de la décision statistique, vous prendrez un risque de 1%.

Nom :

Prénom :

N° Place :



**UELC 5**

**2018-2019**

**Sujet d'examen du concours blanc - Novembre 2018**

***EXERCICE 5***

**Fascicule de 4 feuilles (8 pages)**

## Exercice Enzymologie

Dans la fiche technique du réactif permettant le dosage de l'alanine aminotransférase (ALAT) vous pouvez lire :

### **PRINCIPES BIOLOGIQUES DE LA METHODE**

L'ALAT présente dans l'échantillon catalyse le transfert du groupe aminé de la L-alanine vers l' $\alpha$ -cétoglutarate en formant du pyruvate et du glutamate. En présence de NADH,H<sup>+</sup> et de lactate déshydrogénase (LDH), le pyruvate est réduit en lactate. Au cours de cette réaction, le NADH,H<sup>+</sup> est oxydé en NAD<sup>+</sup>.

### **PROTOCOLE DE LA METHODE**

1/ Mélange sérum et réactif 1 :

Réactif 1 : 160  $\mu$ L

Sérum : 10  $\mu$ L

2/ Après 1 minute d'incubation, ajout du réactif 2 :

Réactif 2 : 40  $\mu$ L

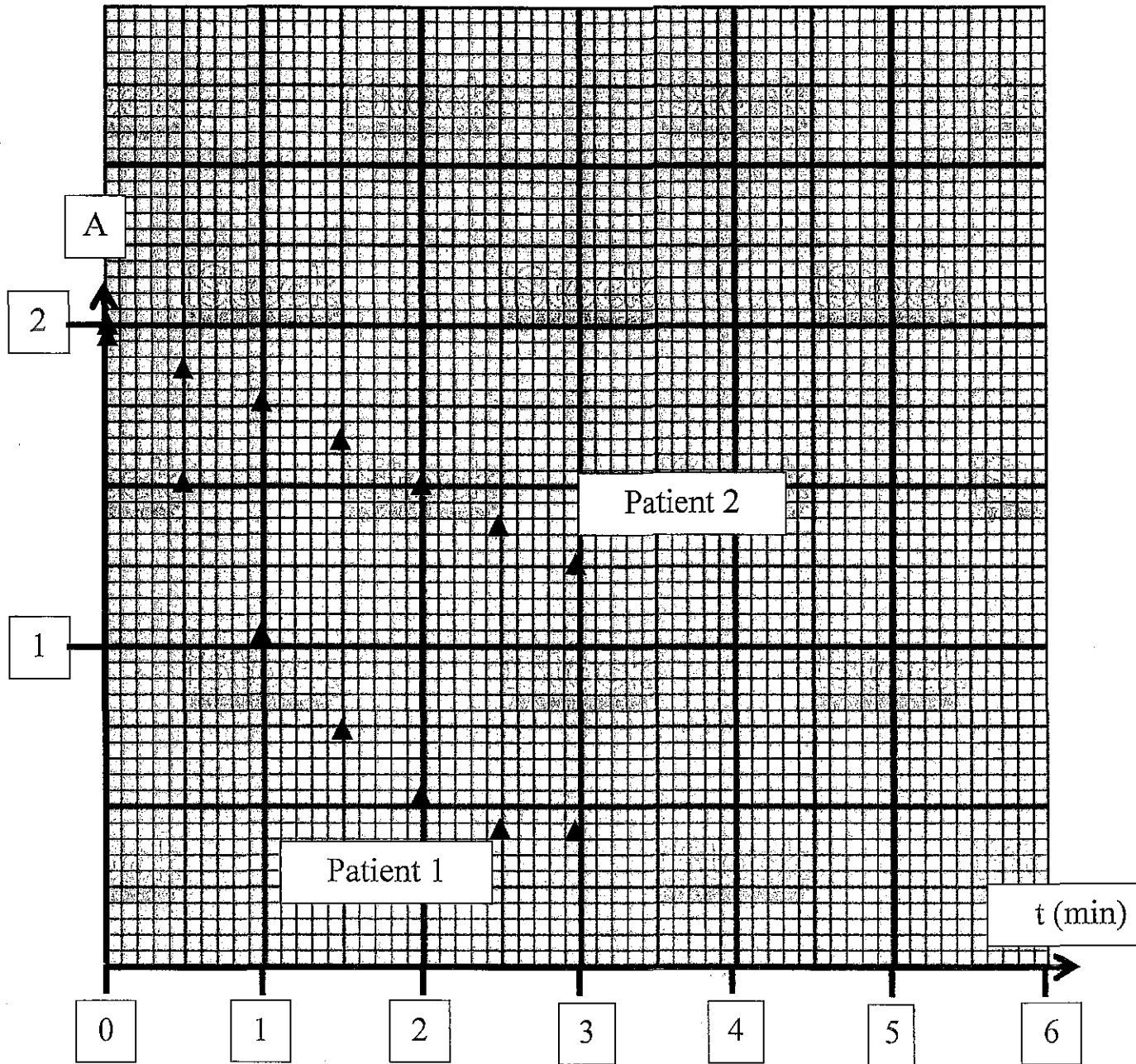
**Question n° 1 : écrire l'équation réactionnelle correspondante.**

**Question n° 2 : d'après l'équation réactionnelle, expliquez comment sont réalisées les mesures et quels calculs sont utilisés pour obtenir l'activité ALAT d'un patient en UI/L.**

**Question n°3 : le réactif est composé de NADH,H<sup>+</sup>, d'alanine et de LDH. Quelle devrait être la composition du réactif 2 ?**

Les mesures sont effectuées toutes les 30 s pendant 3 minutes.

Les mesures de la concentration d'activité ALAT de 2 patients donnent la représentation graphique suivante (triangles rouges pour patient 1, triangles verts pour patient 2).

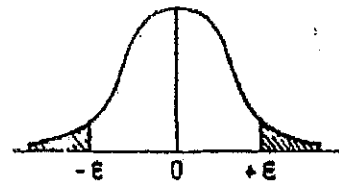


Question n°4 : Les mesures effectuées pour ces patients permettent-elles de mesurer correctement la concentration d'activité ALAT ?

Question n°5 : si la ou les mesures ne sont pas correctes proposez une solution sinon calculer la concentration d'activité sérique ALAT en UI/L (trajet optique 1 cm,  $\epsilon = 6300 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ )?

### Table de l'écart-réduit (loi normale) (\*).

La table donne la probabilité  $\alpha$  pour que l'écart-réduit égale ou dépasse, en valeur absolue, une valeur donnée  $\epsilon$ , c'est-à-dire la probabilité extérieure à l'intervalle  $(-\epsilon, +\epsilon)$ .



$\alpha$	0,00	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,07	0,08	0,09
0,00	$\infty$	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  $\alpha$  s'obtient par addition des nombres inscrits en marge.

Exemple : pour  $\epsilon = 1,960$  la probabilité est  $\alpha = 0,00 + 0,05 = 0,05$ .

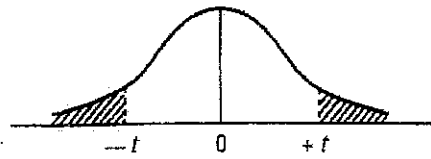
### Table pour les petites valeurs de la probabilité.

$\alpha$	0,001	0,000 1	0,000 01	0,000 001	0,000 000 1	0,000 000 01	0,000 000 001
$\epsilon$	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  $\alpha$  pour que  $t$  égale ou dépasse, en valeur absolue, une valeur donnée, en fonction du nombre de degrés de liberté (d.d.l.).



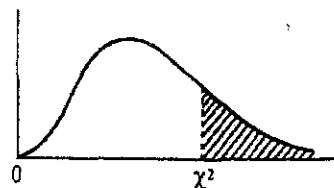
d.d.l. \ $\alpha$	0,90	0,50	0,30	0,20	0,10	0,05	0,02	0,01	0,001
1	0,158	1,000	1,963	3,078	6,314	12,706	31,821	63,657	636,619
2	0,142	0,816	1,386	1,886	2,920	4,303	6,965	9,925	31,598
3	0,137	0,765	1,250	1,638	2,353	3,182	4,541	5,841	12,924
4	0,134	0,741	1,190	1,533	2,132	2,776	3,747	4,604	8,610
5	0,132	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
$\infty$	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 $\chi^2$ (\*).

La table donne la probabilité  $\alpha$  pour que  $\chi^2$  égale ou dépasse une valeur donnée, en fonction du nombre de degrés de liberté (d.d.l.).



d.d.l. \ $\alpha$	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  $\alpha = 0,90$ .

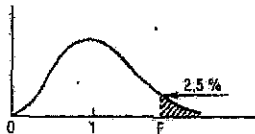
Quand le nombre de degrés de liberté est élevé,  $\sqrt{2} \chi^2$  est à peu près distribué normalement autour de  $\sqrt{2} (d.d.l.) - 1$  avec une variance égale à 1.

(\*) D'après Fisher et Yates, Statistical tables for biological, agricultural, and medical research (Oliver and Boyd, Edinburgh).



Table de  $F$  (point 2,5 %) (\*)

La table donne la limite supérieure de  $F = \frac{s_A^2}{s_B^2}$ , pour le risque 2,5 % (valeur ayant 2,5 chances sur 100 d'être égale ou dépassée), en fonction des nombres de degrés de liberté  $l_A$  et  $l_B$ .



$l_B \backslash l_A$	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	647,8	799,5	864,2	899,6	921,8	937,1	948,2	956,7	963,3
2	38,51	39,00	39,17	39,25	39,30	39,33	39,36	39,37	39,39
3	17,44	16,04	15,44	15,10	14,88	14,73	14,62	14,54	14,47
4	12,22	10,65	9,98	9,60	9,36	9,20	9,07	8,98	8,90
5	10,01	8,43	7,76	7,39	7,15	6,98	6,85	6,76	6,68
6	8,81	7,26	6,60	6,23	5,99	5,82	5,70	5,60	5,52
7	8,07	6,54	5,89	5,52	5,29	5,12	4,99	4,90	4,82
8	7,57	6,06	5,42	5,05	4,82	4,65	4,53	4,43	4,36
9	7,21	5,71	5,08	4,72	4,48	4,32	4,20	4,10	4,03
10	6,94	5,46	4,83	4,47	4,24	4,07	3,95	3,85	3,78
11	6,72	5,26	4,63	4,28	4,04	3,88	3,76	3,66	3,59
12	6,55	5,10	4,47	4,12	3,89	3,73	3,61	3,51	3,44
13	6,41	4,97	4,35	4,00	3,77	3,60	3,48	3,39	3,31
14	6,30	4,86	4,24	3,89	3,66	3,50	3,38	3,29	3,21
15	6,20	4,77	4,15	3,80	3,58	3,41	3,29	3,20	3,12
16	6,12	4,69	4,08	3,73	3,50	3,34	3,22	3,12	3,05
17	6,04	4,62	4,01	3,66	3,44	3,28	3,16	3,06	2,98
18	5,98	4,56	3,95	3,61	3,38	3,22	3,10	3,01	2,93
19	5,92	4,51	3,90	3,56	3,33	3,17	3,05	2,96	2,88
20	5,87	4,46	3,86	3,51	3,29	3,13	3,01	2,91	2,84
21	5,83	4,42	3,82	3,48	3,25	3,09	2,97	2,87	2,80
22	5,79	4,38	3,78	3,44	3,22	3,05	2,93	2,84	2,76
23	5,75	4,35	3,75	3,41	3,18	3,02	2,90	2,81	2,73
24	5,72	4,32	3,72	3,38	3,15	2,99	2,87	2,78	2,70
25	5,69	4,29	3,69	3,35	3,13	2,97	2,85	2,75	2,68
26	5,66	4,27	3,67	3,33	3,10	2,94	2,82	2,73	2,65
27	5,63	4,24	3,65	3,31	3,08	2,92	2,80	2,71	2,63
28	5,61	4,22	3,63	3,29	3,06	2,90	2,78	2,69	2,61
29	5,59	4,20	3,61	3,27	3,04	2,88	2,76	2,67	2,59
30	5,57	4,18	3,59	3,25	3,03	2,87	2,75	2,65	2,57
40	5,42	4,05	3,46	3,13	2,90	2,74	2,62	2,53	2,45
60	5,29	3,93	3,34	3,01	2,79	2,63	2,51	2,41	2,33
120	5,15	3,80	3,23	2,89	2,67	2,52	2,39	2,30	2,22
$\infty$	5,02	3,69	3,12	2,79	2,57	2,41	2,29	2,19	2,11

$l_B \backslash l_A$	10	12	15	20	24	30	40	60	120	$\infty$
1	968,6	976,7	984,9	993,1	997,2	1001	1006	1010	1014	1018
2	39,40	39,41	39,43	39,45	39,46	39,46	39,47	39,48	39,49	39,50
3	14,42	14,34	14,25	14,17	14,12	14,08	14,04	13,99	13,95	13,90
4	8,84	8,75	8,66	8,56	8,51	8,46	8,41	8,36	8,31	8,26
5	6,62	6,52	6,43	6,33	6,28	6,23	6,18	6,12	6,07	6,02
6	5,46	5,37	5,27	5,17	5,12	5,07	5,01	4,96	4,90	4,85
7	4,76	4,67	4,57	4,47	4,42	4,36	4,31	4,25	4,20	4,14
8	4,30	4,20	4,10	4,00	3,95	3,89	3,84	3,78	3,73	3,67
9	3,96	3,87	3,77	3,67	3,61	3,56	3,51	3,45	3,39	3,33
10	3,72	3,62	3,52	3,42	3,37	3,31	3,26	3,20	3,14	3,08
11	3,53	3,43	3,33	3,23	3,17	3,12	3,06	3,00	2,94	2,88
12	3,37	3,28	3,18	3,07	3,02	2,96	2,91	2,85	2,79	2,72
13	3,25	3,15	3,05	2,95	2,89	2,84	2,78	2,72	2,66	2,60
14	3,15	3,05	2,95	2,84	2,79	2,73	2,67	2,61	2,55	2,49
15	3,06	2,96	2,86	2,76	2,70	2,64	2,59	2,52	2,46	2,40
16	2,99	2,89	2,79	2,68	2,63	2,57	2,51	2,45	2,38	2,32
17	2,92	2,82	2,72	2,62	2,56	2,50	2,44	2,38	2,32	2,25
18	2,87	2,77	2,67	2,56	2,50	2,44	2,38	2,32	2,26	2,19
19	2,82	2,72	2,62	2,51	2,45	2,39	2,33	2,27	2,20	2,13
20	2,77	2,68	2,57	2,46	2,41	2,35	2,29	2,22	2,16	2,09
21	2,73	2,64	2,53	2,42	2,37	2,31	2,25	2,18	2,11	2,04
22	2,70	2,60	2,50	2,39	2,33	2,27	2,21	2,14	2,08	2,00
23	2,67	2,57	2,47	2,36	2,30	2,24	2,18	2,11	2,04	1,97
24	2,64	2,54	2,44	2,33	2,27	2,21	2,15	2,08	2,01	1,94
25	2,61	2,51	2,41	2,30	2,24	2,18	2,12	2,05	1,98	1,91
26	2,59	2,49	2,39	2,28	2,22	2,16	2,09	2,03	1,95	1,88
27	2,57	2,47	2,36	2,25	2,19	2,13	2,07	2,00	1,93	1,85
28	2,55	2,45	2,34	2,23	2,17	2,11	2,05	1,98	1,91	1,83
29	2,53	2,43	2,32	2,21	2,15	2,09	2,03	1,96	1,89	1,81
30	2,51	2,41	2,31	2,20	2,14	2,07	2,01	1,94	1,87	1,79
40	2,39	2,29	2,18	2,07	2,01	1,94	1,88	1,80	1,72	1,64
60	2,27	2,17	2,06	1,94	1,88	1,82	1,74	1,67	1,58	1,48
120	2,16	2,05	1,94	1,82	1,76	1,69	1,61	1,53	1,43	1,31
$\infty$	2,05	1,94	1,83	1,71	1,64	1,57	1,48	1,39	1,27	1,00

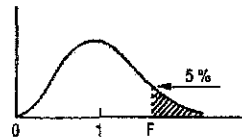
La valeur cherchée  $F_{l_B}^{l_A}$  est lue à l'intersection de la colonne  $l_A$  et de la ligne  $l_B$ .

Exemple : pour les degrés de liberté  $l_A = 6$ ,  $l_B = 10$ , la limite supérieure de  $F$  est  $F_{10}^6 = 4,07$ .

(\*) D'après E. S. Pearson et H. O. Hartley, Biometrika tables for statisticians, vol. 1, University Press, Cambridge.

Table de  $F$  (point 5 %) (\*).

La table donne la limite supérieure de  $F = \frac{s_A^2}{s_B^2}$ , pour le risque 5 % (valeur ayant 5 chances sur 100 d'être égalee ou dépassée), en fonction des nombres de degrés de liberté  $l_A$  et  $l_B$ .



$l_B \backslash l_A$	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	161,4	199,5	215,7	224,6	230,2	234,0	236,8	238,9	240,5
2	18,51	19,00	19,16	19,25	19,30	19,33	19,35	19,37	19,38
3	10,13	9,55	9,28	9,12	9,01	8,94	8,89	8,85	8,81
4	7,71	6,94	6,59	6,39	6,26	6,16	6,09	6,04	6,00
5	6,61	5,79	5,41	5,19	5,05	4,95	4,88	4,82	4,77
6	5,99	5,14	4,76	4,53	4,39	4,28	4,21	4,15	4,10
7	5,59	4,74	4,35	4,12	3,97	3,87	3,79	3,73	3,68
8	5,32	4,46	4,07	3,84	3,69	3,58	3,50	3,44	3,39
9	5,12	4,26	3,86	3,63	3,48	3,37	3,29	3,23	3,18
10	4,96	4,10	3,71	3,48	3,33	3,22	3,14	3,07	3,02
11	4,84	3,98	3,59	3,36	3,20	3,09	3,01	2,95	2,90
12	4,75	3,89	3,49	3,26	3,11	3,00	2,91	2,85	2,80
13	4,67	3,81	3,41	3,18	3,03	2,92	2,83	2,77	2,71
14	4,60	3,74	3,34	3,11	2,96	2,85	2,76	2,70	2,65
15	4,54	3,68	3,29	3,06	2,90	2,79	2,71	2,64	2,59
16	4,49	3,63	3,24	3,01	2,85	2,74	2,66	2,59	2,54
17	4,45	3,59	3,20	2,96	2,81	2,70	2,61	2,55	2,49
18	4,41	3,55	3,16	2,93	2,77	2,66	2,58	2,51	2,46
19	4,38	3,52	3,13	2,90	2,74	2,63	2,54	2,48	2,42
20	4,35	3,49	3,10	2,87	2,71	2,60	2,51	2,45	2,39
21	4,32	3,47	3,07	2,84	2,68	2,57	2,49	2,42	2,37
22	4,30	3,44	3,05	2,82	2,66	2,55	2,46	2,40	2,34
23	4,28	3,42	3,03	2,80	2,64	2,53	2,44	2,37	2,32
24	4,26	3,40	3,01	2,78	2,62	2,51	2,42	2,36	2,30
25	4,24	3,39	2,99	2,76	2,60	2,49	2,40	2,34	2,28
26	4,23	3,37	2,98	2,74	2,59	2,47	2,39	2,32	2,27
27	4,21	3,35	2,96	2,73	2,57	2,46	2,37	2,31	2,25
28	4,20	3,34	2,95	2,71	2,56	2,45	2,36	2,29	2,24
29	4,18	3,33	2,93	2,70	2,55	2,43	2,35	2,28	2,22
30	4,17	3,32	2,92	2,69	2,53	2,42	2,33	2,27	2,21
40	4,08	3,23	2,84	2,61	2,45	2,34	2,25	2,18	2,12
60	4,00	3,15	2,76	2,53	2,37	2,25	2,17	2,10	2,04
120	3,92	3,07	2,68	2,45	2,29	2,17	2,09	2,02	1,96
∞	3,84	3,00	2,60	2,37	2,21	2,10	2,01	1,94	1,88

$l_B \backslash l_A$	10	12	15	20	24	30	40	60	120	∞
1	241,9	243,9	245,9	248,0	249,1	250,1	251,1	252,2	253,3	254,3
2	19,40	19,41	19,43	19,45	19,45	19,46	19,47	19,48	19,49	19,50
3	8,79	8,74	8,70	8,66	8,64	8,62	8,59	8,57	8,55	8,53
4	5,96	5,91	5,86	5,80	5,77	5,75	5,72	5,69	5,66	5,63
5	4,74	4,68	4,62	4,56	4,53	4,50	4,46	4,43	4,40	4,36
6	4,06	4,00	3,94	3,87	3,84	3,81	3,77	3,74	3,70	3,67
7	3,64	3,57	3,51	3,44	3,41	3,38	3,34	3,30	3,27	3,23
8	3,35	3,28	3,22	3,15	3,12	3,08	3,04	3,01	2,97	2,93
9	3,14	3,07	3,01	2,94	2,90	2,86	2,83	2,79	2,75	2,71
10	2,98	2,91	2,85	2,77	2,74	2,70	2,66	2,62	2,58	2,54
11	2,85	2,79	2,72	2,65	2,61	2,57	2,53	2,49	2,45	2,40
12	2,75	2,69	2,62	2,54	2,51	2,47	2,43	2,38	2,34	2,30
13	2,67	2,60	2,53	2,46	2,42	2,38	2,34	2,30	2,25	2,21
14	2,60	2,53	2,46	2,39	2,35	2,31	2,27	2,22	2,18	2,13
15	2,54	2,48	2,40	2,33	2,29	2,25	2,20	2,16	2,11	2,07
16	2,49	2,42	2,35	2,28	2,24	2,19	2,15	2,11	2,06	2,01
17	2,45	2,38	2,31	2,23	2,19	2,15	2,10	2,06	2,01	1,96
18	2,41	2,34	2,27	2,19	2,15	2,11	2,06	2,02	1,97	1,92
19	2,38	2,31	2,23	2,16	2,11	2,07	2,03	1,98	1,93	1,88
20	2,35	2,28	2,20	2,12	2,08	2,04	1,99	1,95	1,90	1,84
21	2,32	2,25	2,18	2,10	2,05	2,01	1,96	1,92	1,87	1,81
22	2,30	2,23	2,15	2,07	2,03	1,98	1,94	1,89	1,84	1,78
23	2,27	2,20	2,13	2,05	2,01	1,96	1,91	1,86	1,81	1,76
24	2,25	2,18	2,11	2,03	1,98	1,94	1,89	1,84	1,79	1,73
25	2,24	2,16	2,09	2,01	1,96	1,92	1,87	1,82	1,77	1,71
26	2,22	2,15	2,07	1,99	1,95	1,90	1,85	1,80	1,75	1,69
27	2,20	2,13	2,06	1,97	1,93	1,88	1,84	1,79	1,73	1,67
28	2,19	2,12	2,04	1,96	1,91	1,87	1,82	1,77	1,71	1,65
29	2,18	2,10	2,03	1,94	1,90	1,85	1,81	1,75	1,70	1,64
30	2,16	2,09	2,01	1,93	1,89	1,84	1,79	1,74	1,68	1,62
40	2,08	2,00	1,92	1,84	1,79	1,74	1,69	1,64	1,58	1,51
60	1,99	1,92	1,84	1,75	1,70	1,65	1,59	1,53	1,47	1,39
120	1,91	1,83	1,75	1,66	1,61	1,55	1,50	1,43	1,35	1,25
∞	1,83	1,75	1,67	1,57	1,52	1,46	1,39	1,32	1,22	1,00

La valeur cherchée  $F_{l_A}^{l_B}$  est lue à l'intersection de la colonne  $l_A$  et de la ligne  $l_B$ .

Exemple : pour les degrés de liberté  $l_A = 6$ ,  $l_B = 10$ , la limite supérieure de  $F$  est  $F_{10}^6 = 3,22$ .

(\*) D'après E.S. Pearson et H.O. Hartley, *Biometrika tables for statisticians*, vol. 1, University Press, Cambridge.

NOM :

Prénom :

**UE C1**

**2018-2019**

**Sujet d'examen du concours blanc - NOVEMBRE 2018**

***DOSSIER 2***

**Fascicule de 4 feuilles (8 pages)**

Novembre 2018

## DOSSIER 2

Monsieur X, expatrié français, travaille au Cameroun, zone endémique de paludisme, pour mettre en place une nouvelle unité de production pour une compagnie pharmaceutique. Il a un traitement préventif à base de nivaquine. Il revient en France pour ses vacances. Il consulte son médecin pour une fatigue récurrente et un sentiment de mal être. Il est stressé depuis 3 mois. Le médecin décide de lui donner un arrêt maladie de un mois et de le traiter avec la *sertraline* (Zoloft) 50 mg 1 fois / jour.

Quelques jours après le début de son traitement, il téléphone à 22h30 au SAMU. Il déclare avoir pris sur un moment de « déprime » 30 comprimés à 100 mg de nivaquine une heure avant. Son discours est cohérent. Il souhaite être rassuré sur son état de santé.

**Question N°1 :** Au vue de ces informations, quelle prise en charge doit être réalisée, pourquoi ?

**Question N°2 :** Dès son admission en service d'urgence, un ionogramme et un ECG sont réalisés. L'ECG indique un espace QRS de 0,10 sec. La pression artérielle systolique est de 110 mm Hg.

Interpréter les données biologiques et cliniques. Citer les facteurs de gravité d'une telle intoxication. D'autres examens toxicologiques sont-ils à prescrire, pourquoi ?

Na :	143	mmol/L
K :	2,5	mmol/L
Cl :	96	mmol/L
Créatinine :	92	µmol/L
Urée :	4,4	mmol/L
Bicarbonate :	20	mmol/L
Lactates :	1,8	mmol/L
Glucose :	4,5	mmol/L

**Question N°3 :** Quels sont les mécanismes toxiques de cette molécule ?

**Question N°4 :** Quelle est la prise en charge d'urgence de cette intoxication sans trouble ventilatoire ?