

ÉPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2005 SUD

[E1-2005S] EXERCICE N° 1 (40 points)

ÉNONCÉ

Une enquête a été réalisée sur l'ensemble de 100 naissances dans deux maternités d'une même ville.

On a d'abord comparé les caractéristiques des femmes de la maternité où elles ont accouché; on obtient les résultats suivants:

	Maternité 1	Maternité 2
Effectif	40	60
Âge: moyenne \bar{m}	28,0	29,3
Âge: variance estimée s^2	14,1	20,3
Nombre d'enfants précédents = 0	18	21
Nombre d'enfants précédents ≥ 1	22	39

QUESTION N° 1 :

- Les moyennes d'âge dans les deux maternités sont-elles significativement différentes au seuil de 5%?
- Les proportions des femmes ayant eu au moins un enfant dans les deux maternités sont-elles significativement différentes au seuil de 5%?

Sur un échantillon de 8 femmes, tirées au sort dans la maternité 1, on a dosé une hormone dans le sang et dans le liquide amniotique.

Les résultats (en ng/mL) sont présentés dans le tableau ci-dessous:

Liquide amniotique	11	8	15	13	10	11	14	9
Sang	4,8	3,9	6,3	6,7	5,1	5,4	6,5	4,3

RÉPONSE QUESTION N° 1 :

- a) Comparaison des moyennes: échantillons indépendants ($n > 30$):

$$\varepsilon = \frac{|m1 - m2|}{\sqrt{\frac{s1^2}{n1} + \frac{s2^2}{n2}}} = 1,56 < 1,96 \Rightarrow$$

les moyennes d'âge ne diffèrent pas significativement entre les deux maternités.

- b) Comparaison des pourcentages:

Estimation du pourcentage commun:

$$P = (22 + 39)/100 = 0,61 \text{ et } q = 0,39 >$$

$$\varepsilon = \frac{|f1 - f2|}{\sqrt{pq\left(\frac{1}{n1} + \frac{1}{n2}\right)}} = 1,004 < 1,96 \Rightarrow \text{les proportions des femmes ayant eu au moins un}$$

enfant dans les deux maternités ne diffèrent pas significativement dans les deux maternités.

QUESTION N° 2 : Les concentrations d'hormone dans le sang et dans le liquide amniotique sont-elles corrélées linéairement au seuil de 1 %?

Pour étudier les conséquences éventuelles de la consommation de caféine (x, en mg/kg/j) pendant la grossesse sur le poids (y, en kg) des nouveau-nés, un questionnaire alimentaire a été donné à toutes les femmes des 2 maternités.

Les résultats sont les suivants:

$$\begin{array}{ll} n = 100 & \Sigma xy = 93,6 \\ \Sigma x = 30 & \Sigma x^2 = 10 \\ \Sigma y = 320 & \Sigma y^2 = 1033 \end{array}$$

RÉPONSE QUESTION N° 2 :

Comparaison du coefficient de corrélation à zéro:

On calcule le coefficient de corrélation entre les 2 résultats:

$$r = \frac{(n \Sigma xy) - (\Sigma x \Sigma y)}{\sqrt{n \Sigma x^2 - (\Sigma x)^2} \sqrt{n \Sigma y^2 - (\Sigma y)^2}} = 0,928$$

$$t = \frac{|r|}{\sqrt{1 - r^2}} \sqrt{n - 2} \quad \text{à } (n-2) \text{ ddl}$$

$t = 6,11 > 3,707$ (ddl = 6) \Rightarrow les concentrations d'hormone dans le sang et dans le liquide amniotique sont linéairement corrélées

QUESTION N° 3 : Déterminer l'équation de la droite de régression de y en fonction de x.

RÉPONSE QUESTION N° 3 :

Calcul de l'équation de la droite de régression: $y = ax + b$

$$\text{Calcul de la pente } a = \frac{\text{cov}(x, y)}{s^2(x)} = \frac{n \Sigma xy - \Sigma x \Sigma y}{n \Sigma x^2 - (\Sigma x)^2} = -2,4$$

$$\text{calcul de l'ordonnée à l'origine: } b = \bar{y} - a \bar{x} = 3,2 + 2,4 \times 0,3 = 3,92$$

[E2-2005S] EXERCICE N° 2 (40 points)

ÉNONCÉ

QUESTION N° 1 : On mélange 50 ml de solution H_3PO_4 0,1 molaire et 25 ml de solution de NaOH 0,1 molaire. Le pH est de 2,35. Expliquer la valeur du pH. Les pK_a de H_3PO_4 sont 2,23 ; 7,21 et 12,32.

RÉPONSE QUESTION N° 1 :

$$(\text{H}_2\text{PO}_4^-) + (\text{H}_3\text{PO}_4) = 0,1 \text{ (50/75)} =$$

$$(\text{Na}^+) = 0,1 \text{ (25/75)}$$

$$(\text{H}_3\text{O}^+) + (\text{Na}^+) = (\text{H}_2\text{PO}_4^-) ; (\text{H}_2\text{PO}_4^-) = (2,5/75) + (\text{H}_3\text{O}^+)$$

$$(\text{H}_3\text{PO}_4) = (5/75) - (2,5/75) - (\text{H}_3\text{O}^+)$$

$$10^{-2,23} = [(\text{H}_3\text{O}^+) (\text{H}_3\text{O}^+ + 2,5/75)] / [2,5/75 - (\text{H}_3\text{O}^+)]$$

$$(\text{H}_3\text{O}^+)^2 + 3,922 \cdot 10^{-2} (\text{H}_3\text{O}^+) - 1,96 \cdot 10^{-4} = 0$$

$$(\text{H}_3\text{O}^+) = 0,448 \cdot 10^{-2} \text{M}$$

pH = 2,35

QUESTION N° 2 : Quelle quantité de NaOH doit-on ajouter à 50 ml d'une solution H_3PO_4 0,1 molaire pour obtenir un pH = 2,23? (On supposera qu'il n'y a pas de variation de volume),

RÉPONSE QUESTION N° 2 :

$$(\text{H}_2\text{PO}_4^-) = (\text{H}_3\text{PO}_4) = 0,1/2 = 0,05 \text{ M}$$

$$(\text{H}_3\text{O}^+) = 10^{-2,23}$$

$$(\text{H}_3\text{O}^+) + (\text{Na}^+) = (\text{H}_2\text{PO}_4^-)$$

$$(\text{Na}^+) = 0,05 - 5,89 \cdot 10^{-3} = 4,41 \cdot 10^{-2} \text{M}$$

la quantité à apporter = $4,41 \cdot 10^{-2} \text{ mmol} = \mathbf{2,20 \text{ mmol}}$

QUESTION N° 3 : Quelle quantité de NaOH doit-on ajouter à 50 ml d'une solution H_3PO_4 0,1 molaire pour obtenir un pH = 7,21 ?

RÉPONSE QUESTION N° 3 :

En cours de neutralisation de la deuxième acidité de H_3PO_4 : $\text{K}_a = 10^{-7,21}$; $\text{K}_b = 10^{-6,79}$

Acide et base conjugués sont très faibles. Le recul peut être considéré comme total. Pour amener le pH de 50 mL de H_3PO_4 0,1 M à 7,21, il faudra ajouter $5 + 2,5$ mmoles de $\text{NaOH} = \mathbf{7,5 \text{ mmol}}$.

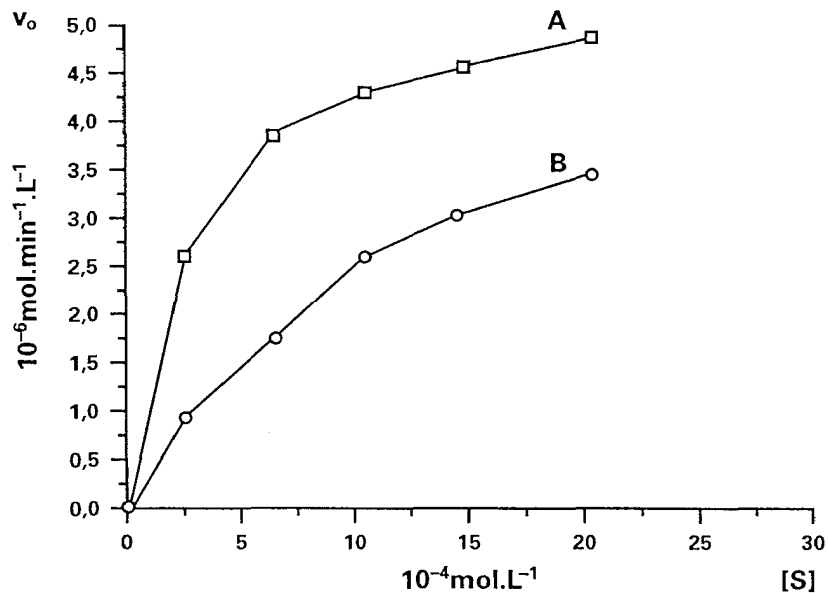
(5 mmol NaOH → 5 mmol NaH₂PO₄ puis encore 2,5 mmol de NaOH → 2,5 mmol NaH₂PO₄ et 2,5 mmol de Na₂HPO₄.)

[E3-2005] EXERCICE N° 3 (40 points)

ÉNONCÉ

La courbe A représente les résultats d'une étude cinétique de l'activité d'une enzyme E sur un substrat S dans des conditions bien définies. La courbe B représente les résultats d'une expérience effectuée dans les mêmes conditions, mais en présence d'un inhibiteur compétitif à une concentration de $[I] = 4 \cdot 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$. Le tableau regroupe les résultats correspondants.

[S] $10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$	Courbe A V_0 $10^{-6} \text{ mol. min}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$	Courbe B $V_{0 \text{ app}}$ $10^{-6} \text{ mol. min}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$
2	2,5	0,83
6	3,75	1,88
10	4,17	2,5
14	4,38	2,92
20	4,55	3,33



QUESTION N° 1 : D'après des travaux antérieurs, on sait que le K_m de l'enzyme pour ce substrat est égal à :

$2 \cdot 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$. Calculer la vitesse maximale en absence d'inhibiteur (courbe A).

RÉPONSE QUESTION N° 1 :

Pour $[S] = K_m$

$$V_0 = 2,5 \cdot 10^{-6} \text{ mol. min}^{-1} \cdot \text{L}^{-1} = V_{\text{max}}/2$$

$$V_{\text{max}} = 5 \cdot 10^{-6} \text{ mol. min}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$$

Vérifier avec un autre point de la courbe par exemple pour $[S] = 10 K_m$

$$V_0 = 4,55 = 10/11 V_{\text{max}}$$

$$V_{\text{max}} = (4,55 \times 11) / 10 = 5 \cdot 10^{-6} \text{ mol. min}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$$

QUESTION N° 2 : Pour l'expérience correspondant à la courbe B, déterminer le K_m app de l'enzyme en présence de cette concentration d'inhibiteur.

RÉPONSE QUESTION N° 2 :

L'inhibition est compétitive donc sans effet sur V_{max} sur la courbe B

Pour $V_0 \text{ app} = V_{max}/2 = 2,5 \cdot 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$

$[S] = K_m \text{ app} = 10 \cdot 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ (vérifier avec les résultats du tableau)

QUESTION N° 3 : En déduire le K_i de l'inhibiteur pour l'enzyme.

RÉPONSE QUESTION N° 3 :

$K_m \text{ app} = K_m (1 + ([I]/ K_i))$

$10 \cdot 10^{-4} = 2 \cdot 10^{-4} (1 + ([I]/ K_i))$

$5 = 1 + ([I]/ K_i)$

$[I] = 4 K_i = 4 \cdot 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1} \rightarrow K_i = 1 \cdot 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$

[E4-2005S] EXERCICE N° 4 (40 points)

ÉNONCÉ

Un médicament est prescrit à un patient de 75 kg ayant un débit de filtration glomérulaire (DFG) rénale de 45 mL.min⁻¹. Ce médicament est administré par perfusion intraveineuse de 24 heures.

Il a été montré au cours d'études pharmacocinétiques préalables que le devenir du médicament dans l'organisme suivait un modèle monocompartimental et que:

- la clairance d'élimination rénale de ce médicament varie proportionnellement au débit de filtration glomérulaire (DFG); elle représente 80% du DFG en moyenne;
- sa clairance non rénale varie peu d'un individu à l'autre avec une valeur moyenne de 60 mL.min⁻¹;
- son volume de distribution plasmatique (exprimé en litres par kg de poids corporel) est égal à 0,65 L.kg⁻¹.

QUESTION N° 1 : Calculer les paramètres pharmacocinétiques attendus chez ce patient: clairance d'élimination, volume apparent de distribution en litres et demi-vie d'élimination.

RÉPONSE QUESTION N° 1 :

Paramètres pharmacocinétiques prédits (pr) :

$$\text{Clairance: } CL_{pr} = 0,8 \times 45 \text{ mL.min}^{-1} + 60 \text{ mL.min}^{-1} = 96 \text{ mL.min}^{-1} = 5,76 \text{ L.h}^{-1}$$

$$\text{Volume de distribution: } V_{pr} = 0,65 \text{ L.kg}^{-1} \times 75 \text{ kg} = 48,7 \text{ L}$$

$$\text{Volume d'élimination: } k_{pr} = CL_{pr}/V_{pr} = 0,12 \text{ h}^{-1}$$

$$\text{Demi-vie} = T_{1/2pr} = \ln 2/k_{pr} = \ln 2 \cdot V_{pr}/CL_{pr} = 5,8 \text{ h}$$

QUESTION N° 2 : Calculer la dose totale recommandée à partir des relations précédemment obtenues entre paramètres pharmacocinétiques et caractéristiques morphologiques et fonctionnelles, permettant d'obtenir une concentration plasmatique de 1,2 mg.L⁻¹ à la fin d'une perfusion de 24 heures.

RÉPONSE QUESTION N° 2 :

Perfusion de 24 heures soit $24/5,8 = 4,1$ T_{1/2}: l'équilibre est atteint (concentration à l'équilibre = C_{ss})

$$R_o \text{ (débit de perfusion)} = C_{ss} \cdot CL_{pr} = 6,91 \text{ mg.h}^{-1} \text{ Soit une dose } D = 6,91 \text{ mg.h}^{-1} \cdot 24 \text{ h} = 166 \text{ mg.}$$

QUESTION N° 3 : La dose administrée à ce patient a été de 200 mg au cours d'une perfusion de 24 heures.

La concentration plasmatique en fin de perfusion de 24 heures a été de 0,8 mg.L⁻¹ et de 0,3 mg.L⁻¹, cinq heures après la fin de perfusion. Calculer le volume apparent de distribution réel du médicament chez ce patient.

RÉPONSE QUESTION N° 3 :

Après la fin de perfusion: $C = C_{\text{fin de perf}} e^{-kt}$ (avec t = temps écoulé depuis la fin de perfusion)

$$k = (1/5\text{h}) \times \text{Ln}(0,8/0,3) = 0,196 \text{ h}^{-1}$$

$$T_{1/2} = \text{Ln}2/k = 3,5 \text{ h}$$

Donc l'équilibre était effectivement atteint chez ce patient:

$$C_{\text{fin de perf.}} = C_{\text{SS}}$$

$$CL = R_0/C_{\text{SS}} \text{ avec } R_0 = \text{débit de perfusion} = 200 \text{ mg}/24 \text{ h}$$

$$CL = \frac{(200/24)}{0,8} = 10,4 \text{ L.h}^{-1}$$

$$V = CL/k = 53 \text{ L}$$

[E5-2005S] EXERCICE N° 5 (40 points)

Cet exercice se compose de 2 parties A et B indépendantes

PARTIE A

ÉNONCÉ

Une étude concernant 300 patients arthritiques, répartis dans 3 centres, a eu notamment comme objectif d'évaluer l'influence de l'horaire de traitement par l'indométacine sur d'éventuels effets indésirables tels que céphalées, vertiges et nausées.

Dans tous les cas, chaque patient a été son propre témoin, il a pris une gélule quotidienne le matin ou le soir et il a éprouvé chacun des 2 horaires pendant une semaine.

Le tableau ci-dessous fournit, pour chacun des 3 centres, le nombre de patients ayant noté des effets indésirables essentiellement suite à l'ingestion du médicament à l'un des 2 horaires concernés, les autres réponses (absence d'effets indésirables ou pas de différence liée à l'horaire) étant regroupées dans la troisième colonne du tableau.

	Matin	Soir	Autre
C1	41	25	84
C2	32	18	50
C3	17	11	22

QUESTION N° 1 : Montrer que l'on peut admettre au niveau de signification 5% que les 3 centres concernés fournissent des réponses homogènes vis-à-vis du critère considéré.

RÉPONSE QUESTION N° 1 :

Il s'agit de comparer 3 populations ($i = 1$ à 3) vis-à-vis d'un critère à 3 modalités ($j = 1$ à 3). Le test du Khi-deux peut être utilisé. Les effectifs théoriques sont calculés sous l'hypothèse "nulle" d'homogénéité des 3 populations, à partir des effectifs marginaux:

$$t_{ij} = (n_i - n_j) / N$$

$$\text{avec } N = \sum_i \sum_j n_{ij} = 300$$

	Matin	Soir	Autre	Total n_i
C1	45	27	78	150
C2	30	18	52	100
C3	15	9	26	50
Total n_j	90	54	156	300

les écarts observés entre effectifs observés et théoriques sont quantifiés par:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^3 \sum_{j=1}^3 \frac{(n_{ij} - t_{ij})^2}{t_{ij}} = \sum_{i=1}^3 \sum_{j=1}^3 \frac{n_{ij}^2}{t_{ij}} - N = 2,5 \quad \text{avec } (3-1)(3-1) = 4 \text{ degrés de liberté}$$

$$\chi^2 = 2,5 < \chi_{0,05}^2 = 9,49 \text{ (4 ddl)} = \text{hypothèse nulle non rejetée.}$$

QUESTION N° 2 : Les auteurs de l'article décrivant cet essai déclarent que la tolérance des patients à l'indométacine est meilleure lorsque la dose quotidienne est administrée le soir. En regroupant les données des 3 centres et en ne prenant en compte que les 2 premières colonnes du tableau, pouvez-vous confirmer statistiquement ce fait?

RÉPONSE QUESTION N° 2 :

Il s'agit cette fois de comparer la répartition de la population regroupant les 3 centres précédents et partitionnée en 2 catégories selon l'horaire d'administration de l'indométacine, à une répartition dans laquelle cet horaire ne serait pas un facteur d'influence. Dans ce cas, on devrait retrouver autant d'individus dans chacune des 2 catégories.

	Matin	Soir	Total
n	90	54	144
t	72	72	144

Les écarts entre effectifs observés n et théoriques t sont quantifiés par:

$$\chi^2 = \sum_{j=1}^2 \frac{(n_{ij} - t_{ij})^2}{t_{ij}} = \sum_{j=1}^2 \frac{n_{ij}^2}{t_{ij}} - N = 9 \text{ avec } (2 - 1) = 1 \text{ degré de liberté}$$

$$\chi^2 = 2,5 > \chi_{0,05}^2 = 3,84 \text{ (1 ddl)} = \text{hypothèse nulle rejetée.}$$

La répartition n'est donc pas équilibrée. A la lecture des effectifs "Observés, on peut affirmer que lorsqu'elle est administrée le soir, l'indométacine est mieux tolérée que si l'ingestion a lieu le matin.

Pour résoudre cette RÉPONSE QUESTION, on peut également comparer l'un des 2 pourcentages

$$p = 90/144 = 0,625 \text{ ou } p = 54/144 = 0,375 \text{ à la valeur théorique de } 0,50:$$

$$Z_{\text{calc}} = \frac{|p - 0,50|}{\sqrt{\frac{(0,50)(0,50)}{144}}} = 3,0$$

**PARTIE B
ÉNONCÉ**

Les résultats d'une enquête "exposés/non exposés" concernant l'étude du risque de cancérisation dû à un polluant sont les suivants:

	Sujets malades	Sujets sains
Exposés	360	399 640
Non Exposés	180	599 820

QUESTION N° 1 : Calculer les risques individuels pour les exposés et pour les non exposés.

RÉPONSE QUESTION N° 1 :

Risque individuel:

Exposés: 360/400 000 soit 90/100 000

Non exposés: 180/600 000 soit 30/100 000

QUESTION N° 2 : Calculer le risque relatif.

RÉPONSE QUESTION N° 2 :

Risque relatif = $90/30 = 3$

QUESTION N° 3 : Calculer le risque attribuable au polluant

RÉPONSE QUESTION N° 3 :

Risque attribuable : $(90 - 30)/100000 = 60/100 000$

QUESTION N° 4 : Calculer la fraction étiologique du risque polluant