EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION – Mai 2013

Exercice 1

Les deux parties A et B sont indépendantes.

Partie A

Enoncé et question :
Soit une solution aqueuse à pH = 10,7 d'un phénol dont la concentration est égale à 5.10^{-4} M

Quelle est l'absorbance de cette solution à 324 nm dans une cuve de 1 cm, sachant qu'à cette longueur d'onde le coefficient d'absorption molaire de ce phénol est égal à :

- 850 $mol^{-1}.L.cm^{-1}$ pour la forme ionisée
- 320 $mol^{-1}.L.cm^{-1}$ pour la forme moléculaire.

On donne pKa du phénol = 10,0.

Partie B

Enoncé et questions :
On se propose de doser deux molécules (l'acide salicylique et l'acide parahydroxybenzoïque) dans un mélange.
On dispose de solutions étalons à 1 $g.L^{-1}$ de chacun de ces acides.
On dilue au 1/100 dans HCl 0,1M les solutions étalons ainsi que la solution du mélange.
On enregistre le spectre UV de ces solutions diluées entre 230 et 320 nm dans des cuves de 1 cm.
A la longueur d'onde λ_1, maximum d'absorption de l'acide salicylique, on note les absorbances :

A_1S de la solution d'acide salicylique	: 0,271
A_1P de la solution d'acide parahydroxybenzoïque	: 0,0
A_1M du mélange	: 0,111

A la longueur d'onde λ_2, maximum d'absorption de l'acide parahydroxybenzoïque, on note les absorbances :

A_2S de la solution d'acide salicylique	: 0,059
A_2P de la solution d'acide parahydroxybenzoïque	: 1,061
A_2M du mélange	: 0,866

1) Calculer les coefficients d'absorption spécifique de chacun des deux acides aux deux longueurs d'onde λ_1 et λ_2.

2) Calculer les concentrations de chacun des deux acides dans le mélange.

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION – Mai 2013

Exercice 1

PROPOSITIONS DE REPONSES

PARTIE A

La forme moléculaire est la forme acide, la forme ionisée est la forme basique.

$$pH = pK_a + \log \frac{[base]}{[acide]}$$

d'où

$$\frac{[base]}{[acide]} = 5$$

$$C\ acide + C\ base = 5.10^{-4}\ M$$

D'après la valeur du rapport B/A = 5
C Base = 5 C Acide d'où <u>6 C Acide = 5.10^{-4} M</u>

$$C\ acide = \frac{5.10^{-4}}{6} = 8{,}33.10^{-5}\ M$$

$$C\ base = 8{,}33.10^{-5} \times 5 = 4{,}165.10^{-4}\ M$$

$$Absorbance = (850 \times 1\ cm \times 4{,}165.10^{-4}) + (320 \times 1\ cm \times 8{,}33.10^{-5})$$

A = 0,380

***Important** : Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent. Les éléments de réponses doivent être considérés pour l'année du concours auxquels ils se rapportent.*

PARTIE B

1) Calcul des ε

D'après la Loi de Beer Lambert :

$$A = \varepsilon.1.C$$

ε : coefficient d'absorption spécifique

1 : trajet optique = 1 cm

C : concentration de la solution mesurée : $g.L^{-1}$

Acide salicylique :

$\lambda_1 : \varepsilon_1 = 27{,}1 L.g^{-1}.cm^{-1}$

$\lambda_2 : \varepsilon_2 = 5{,}9$

Acide parahydroxybenzoïque :

$\lambda_1 : \varepsilon_1 = 0$

$\lambda_2 : \varepsilon_2 = 106{,}1$

2) Calcul des concentrations des deux acides dans le mélange.

- à λ_1 seul l'acide salicylique absorbe donc dans le mélange après dilution au 1/100è.

C en acide salicylique $= \dfrac{0{,}111}{27{,}1} = 4{,}1.10^{-3} g.L^{-1}$

Avant dilution $0{,}41 g.L^{-1}$

- à λ_2 l'acide salicylique et l'acide parahydroxybenzoïque absorbent

  $A_2 = 0{,}866 = (0{,}41.10^{-2} \times 5{,}9) + 106{,}1y$

  $y(\text{Ac.p.hydroxy.B}) = \dfrac{0{,}842}{106{,}1}$

  y après dilution au 1/100ème

  $y = 7{,}94.10^{-3} g.L^{-1}$

avant dilution $0{,}79 g.L^{-1}$

***Important** : Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent. Les éléments de réponses doivent être considérés pour l'année du concours auxquels ils se rapportent.*

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION – Mai 2013

Exercice 2

ENONCE

Pour tous les tests choisir un risque $\alpha = 0,05$

D'après l'enquête nationale périnatale réalisée en France en 2003, on observe à l'heure actuelle une diminution de la durée d'hospitalisation liée à l'accouchement et une augmentation de la médicalisation.

Question n° 1 :
Les résultats de l'enquête de 2003 rapportent une durée moyenne de séjours liés aux accouchements de 5,5 jours. Le nombre de jours d'hospitalisation dans une maternité M pour 10 accouchements est donné ci-dessous :

5 8 7 5 10 9 12 4 11 10

Peut-on dire que les séjours liés aux accouchements dans cette maternité sont plus longs que ceux généralement pratiqués en France ?

Question n° 2 :
Une petite étude est réalisée, au sein de deux maternités dans la même région, sur un groupe de 30 parturientes pour la maternité n°1 et un groupe de 48 parturientes pour la maternité n°2. Un tiers des parturientes ont une césarienne dans la maternité 1 et un sixième des parturientes ont une césarienne dans la maternité 2, c'est-à-dire 2 fois moins en proportion dans la 2ème maternité.

Peut-on conclure que la fréquence des pratiques de césariennes diffère significativement entre les 2 maternités ?

Question n° 3 :
L'accouchement en France est particulièrement hyper médicalisé. Le tableau ci-dessous donne le nombre d'accouchements en France et dans 2 autres pays européens en fonction du type d'intervention médicale :

Intervention médicale	Déclenchement	Césarienne	Episiotomie	Aucune
France	200	180	400	220
Pays 1	180	160	330	330
Pays 2	160	140	330	370

a. Peut-on dire que le type d'intervention diffère entre le pays 1 et le pays 2 ?
b. En regroupant les pays 1 et 2, comparer la proportion d'accouchements sans intervention médicale en France et celle dans les autres pays.

Question n° 4 :
On cherche à savoir s'il existe une relation entre le centre (noté x) des différentes classes d'âge des parturientes et le pourcentage obtenu (noté y) de césariennes. Une enquête réalisée en 2001 à grande échelle nous donne les résultats suivants pour 10 classes d'âge :

$\sum x = 300$ $\sum y = 200$ $\sum x^2 = 10000$ $\sum y^2 = 4200$ $\sum xy = 6400$

a. Déterminer l'équation de la droite de régression de y en fonction de x.

b. La régression est-elle significative ? On donne l'écart-type de la pente $s_b = 0{,}071$.

c. Déterminer une estimation ponctuelle de la probabilité qu'une femme de 40 ans issue de la population dont l'échantillon est représentatif, ait une césarienne lors de son prochain accouchement.

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION – Mai 2013

Exercice 2

PROPOSITIONS DE REPONSES *

1 : **Test de comparaison d'une moyenne à une moyenne de référence**.
H0 : $\mu = \mu_0$ / H1 : $\mu > \mu_0$; $\mu_0 = 5{,}5$ jours
petit échantillon : X doit suivre une loi normale $X \rightarrow N(\mu, \sigma)$ et $\sigma^2 = Var(X)$ inconnue :

$t = \dfrac{\overline{X} - \mu_0}{s/\sqrt{n}} \rightarrow$ Loi de Student à $\nu = n - 1$ ddl avec s^2 estimateur de σ^2.

$\bar{x} = 8{,}1$ jours et $s = 2{,}77$ jours $\quad t = \dfrac{\bar{x} - \mu_0}{s/\sqrt{n}} = 2{,}97$

test unilatéral: $t\alpha(9 \text{ ddl}) = 1{,}833$: (lue pour 10% dans la table de Student).
$t > t\alpha$: rejet de H0 au risque 5%. Les séjours liés aux accouchements dans la maternité M sont significativement plus longs en moyenne que les séjours moyens pratiqués en France au risque 5% .

2 : **Test de comparaison 2 pourcentages expérimentaux.**
H0 : $p_1 = p_2$ / H1 : $p_1 \neq p_2$;
Fréquence F suit une loi normale.

$f1 = 1/3 \quad f2 = 1/6 \quad p_c = \dfrac{10 + 8}{30 + 48} = 0{,}231$ et $u = \dfrac{f1 - f2}{\sqrt{p_c q_c (1/n1 + 1/n2)}} = 1{,}70$

Test bilatéral $u\alpha = 1{,}96$
$u < u\alpha$: non rejet de H0. La fréquence des pratiques de césariennes ne diffère pas significativement entre les 2 maternités au risque 5%.

3 : **Test du Khi-deux d'indépendance.**
H0 : $p_i = p_{0i}$ pour toutes les classes / H1 : $p_i \neq p_{0i}$ pour au moins une classe

a. Tableau des effectifs théoriques ci :

Intervention médicale	Déclenchement	Césarienne	Episiotomie	Aucune	Total
Pays 1	170	150	330	350	1000
Pays 2	170	150	330	350	1000
Total	340	300	660	700	2000

$\chi^2 = \sum \dfrac{(ni - ci)^2}{ci} = 4{,}796$; $\chi^2_\alpha(3 \text{ ddl}) = 7{,}815$

$\chi^2 < \chi^2_\alpha$: non rejet de H0 à 5%. Le type d'intervention ne dépend pas du pays.

b. Tableau des effectifs :

Intervention médicale	OUI		NON		
	ni	ci	ni	ci	total
France	780	693,33	220	306,67	1000
Pays 1 et 2	1300	1386,67	700	613,33	2000
Total	2080		920		3000

***Important** : Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent. Les éléments de réponses doivent être considérés pour l'année du concours auxquels ils se rapportent.*

$\chi^2 = \sum \frac{(ni - ci)^2}{ci} = 53{,}0$; $\chi^2_\alpha(1 \text{ ddl}) = 3{,}84$

$\chi^2 >> \chi^2_\alpha$: rejet de H0 à 5%. La prise en charge de l'accouchement en France est hypermédicalisée.

4 : **a**. **Modèle de régression** : y = a + bx

$b = \frac{n\sum xy - \sum x \sum y}{n\sum x^2 - \left(\sum x\right)^2}$ $a = \frac{\sum y - b\sum x}{n}$ b = 0,4 et a = 8 y = 0,4 x + 8

b. Test de la pente : H0 : $\beta = 0$; H1 : $\beta \neq 0$;

Pour ce test, la variable de décision $\frac{B - 0}{S_B} \rightarrow$ Loi de Student à $\nu = n - 2$ ddl

$s_b = 0{,}071$; $t = \frac{b}{s_b} = 5{,}634$; $t\alpha$ (8 ddl) = 2,306.

$t > t\alpha$ Rejet de H0 au risque 5% : liaison linéaire significative au risque 5%

c. Pour x = 40, on trouve y = 24%. Donc une femme de 40 ans aura environ 1 chance sur 4 d'avoir une césarienne.

***Important** : Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent. Les éléments de réponses doivent être considérés pour l'année du concours auxquels ils se rapportent.*

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION – Mai 2013

Exercice 3

ENONCE

Les informations ci-dessous sont extraites du Résumé des Caractéristiques du Produit du Sifrol® (pramipexole).

Pharmacodynamie. Le pramipexole est un agoniste dopaminergique qui se fixe avec une forte sélectivité et une forte spécificité sur les récepteurs dopaminergiques D2.

Essais cliniques dans la maladie de Parkinson : Au cours des études cliniques contrôlées, l'efficacité du traitement aux stades précoces et avancés de la maladie de Parkinson a été maintenue pendant 6 mois environ. Dans des études ouvertes de suivi menées sur des périodes de plus de trois ans, il n'y a pas eu de diminution de l'efficacité.

Pharmacocinétique. Après administration orale, le pramipexole est rapidement et complètement absorbé. La biodisponibilité absolue est supérieure à 90 % et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes au bout de 1 à 3 heures. La prise concomitante d'aliments ralentit la vitesse d'absorption sans diminuer l'absorption totale. La cinétique du pramipexole est linéaire. Chez l'homme, le taux de liaison du pramipexole aux protéines est très faible (< 20 %) et le volume de distribution est important (400 L). Chez l'homme, le pramipexole est faiblement métabolisé. Le pramipexole est essentiellement éliminé sous forme inchangée par voie rénale. La clairance totale du pramipexole est d'environ 500 mL/min et la clairance rénale d'environ 400 mL/min. La demi-vie d'élimination (t ½) est comprise entre 8 heures chez les patients jeunes et 12 heures chez les patients âgés.

Question n° 1 :
Quels sont les différents sous-types de récepteurs correspondant aux récepteurs D2 ? Pour quelle raison stimule-t-on les récepteurs dopaminergiques dans la maladie de Parkinson ?

Question n° 2 :
Que signifient les termes « études cliniques contrôlées » et « études ouvertes » ?

Question n° 3 :
Quelle est la stratégie d'utilisation des agonistes dopaminergiques selon le stade d'évolution de la maladie de Parkinson ?

Question n° 4 :
Comment expliquer la vitesse d'absorption ralentie quand le médicament est pris concomitamment avec des aliments ?

Question n° 5 :
Que signifie le fait que la cinétique du pramipexole est linéaire ?

Question n° 6 :
Estimer la clairance de filtration glomérulaire rénale du pramipexole. Quels sont les processus subis par ce médicament au niveau du néphron ?

Question n° 7 :
Commenter la différence de demi-vie d'élimination entre patients jeunes et âgés. Pour quelle raison une différence était-elle attendue ? Pourquoi n'est-elle pas plus importante ?

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION – Mai 2013

Exercice 3

PROPOSITIONS DE REPONSES *

1) Les sous-types D2, D3 et D4 constituent les récepteurs D2-like. Dans la maladie de Parkinson on observe une dégénérescence des neurones dopaminergiques de la voie nigro-striée. Donc en stimulant les récepteurs dopaminergiques on compense la perte en dopamine.

2) Une étude clinique est dite « contrôlée » lorsque la molécule évaluée est comparée soit à un traitement de référence, soit à un placebo (éventuellement à l'un et à l'autre). Une étude est « ouverte » lorsque le patient et le médecin ont connaissance de la molécule administrée par opposition aux études en simple - ou double - aveugle.

3) Pour les stades précoces, la prescription de pramipexole (et plus généralement des agonistes dopaminergiques) a pour objectif de corriger les symptômes sans avoir recours à la levodopa ; les effets de cette dernière diminuant inexorablement, il est souhaitable d'en différer la prescription. Pour les stades avancés, les agonistes dopaminergiques sont prescrits en association avec la lévodopa pour en compléter l'action thérapeutique (limiter notamment les phases off des syndromes on-off).

4) Cette influence de l'alimentation sur la vitesse d'absorption du pramipexole n'a rien de spécifique ; la majorité des médicaments étant résorbé au niveau de l'intestin grêle, la prolongation du temps de présence dans l'estomac consécutive à la prise alimentaire diffère l'arrivée du médicament au niveau des zones d'absorption diminuant ainsi la vitesse de celle-ci.

5) Chez un patient, les concentrations varieront proportionnellement à la dose (pas de phénomène de dose-dépendance). Cela indique également que les paramètres pharmacocinétiques n'évoluent pas dans le temps (pas de phénomène de temps-dépendance).

6) Pour un patient ayant un débit de filtration glomérulaire normal (DFG = 120 mL/min), la clairance de filtration glomérulaire du pramipexole (CLfg) peut être estimée par CLfg = fu x DFG avec fu fraction libre plasmatique du pramipexole (> 90 %) soit CLfg proche de 120 mL/min. La clairance rénale dépasse très largement celle de la filtration glomérulaire (400 mL/min versus 120 mL/min) ; ce médicament est donc sécrété de façon importante au niveau tubulaire.

7) Pour un médicament dont l'élimination est principalement rénale, il est logique que la clairance d'élimination soit plus faible (et que donc la t½ soit plus longue) chez les patients âgés dont la fonction rénale est toujours moins bonne que celle des patients jeunes. L'augmentation qui n'est que de 50 % (t½ de 12 heures contre 8 heures) alors que le DFG est souvent diminué d'un facteur 2 ou plus chez les personnes âgées peut s'expliquer par le fait que la sécrétion tubulaire du pramipexole est sans doute moins affectée par l'âge que ne l'est la filtration glomérulaire.

***Important** : Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent. Les éléments de réponses doivent être considérés pour l'année du concours auxquels ils se rapportent.*

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION – Mai 2013

Exercice 4

ENONCE

Pour identifier les buveurs excessifs dans une population d'étudiants, on souhaite disposer d'un test prédictif, facile à réaliser en routine.
On décide d'étudier la validité du test des γ-GT. Pour cela, on interroge 608 hommes, venant consulter dans un service hospitalier de Médecine Interne, sur leur consommation de boissons alcoolisées et on dose l'activité enzymatique plasmatique des γ-GT.
Le tableau suivant donne la répartition des sujets en fonction de la distribution des γ-GT et de la consommation de boissons alcoolisées.

	Consommation d'alcool (en g/jour)			
γ-GT (U/L)	0 - 59	60 - 79	plus de 80	TOTAL
< 20	256	29	17	302
20 - 39	140	39	23	202
40 - 59	28	10	14	52
> 60	26	10	16	52
TOTAL	450	88	70	608

Question n° 1 :
Que pensez-vous de cette façon de procéder pour étudier la validité du test ?

Question n° 2 :
Si on considère comme buveurs excessifs les buveurs d'au moins 80 g d'alcool par jour, le pourcentage de buveurs excessifs diffère-t-il selon le niveau de γ-GT ?

Question n° 3 :
Si on considère comme test positif, les valeurs de γ-GT supérieures ou égales à 20 U/L, quelles sont la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative du test ?

Question n° 4 :
Quels avantages et inconvénients y-a-t-il à choisir plutôt comme test positif les valeurs de γ-GT supérieures ou égales à 40 U/L ? Raisonner en fonction des objectifs de cette étude.

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION – Mai 2013

Exercice 4

PROPOSITIONS DE REPONSES *

Réponse 1 :

- L'étude de la valeur diagnostique des γ-GT est effectuée sur une population différente de celle que l'on veut réellement étudier (= étudiants). On peut s'interroger sur la représentativité de cette population.
Le pourcentage de buveurs excessifs peut être plus élevé ou plus bas parmi les consultants d'un service de médecine que parmi la population des étudiants étudiés. Cette différence n'intervient pas dans le calcul de la sensibilité et de la spécificité, mais elle joue un rôle dans celui des valeurs prédictives du test évalué.

- Cette étude est réalisée par interrogatoire. On peut donc s'interroger sur la fiabilité des données recueillies (sur- ou sous-estimation des quantités d'alcool consommé).
Cependant, il est difficile de proposer d'autres méthodes réalistes. Il est seulement possible de l'améliorer par des tests biologiques et l'examen clinique approfondi des cas d'alcoolisme.

Réponse 2
Le test du χ_2 (chi-2), après construction du tableau de contingence permet de savoir si le pourcentage de buveurs excessifs (> 80 g d'alcool/jour) diffère selon le niveau des γ-GT.

γ-GT (U/L)	Consommation d'alcool (g/jour)						Total
	> 80			< 80			
< 20	17	(34,8)	(24,3 %)	285	(267,2)	(53,1 %)	302
[20, 39]	23	(23,3)	(32,8 %)	179	(178,7)	(33,3 %)	202
[40, 59]	14	(6,0)	(20,1 %)	38	(46,0)	(7,1 %)	52
> 60	16	(6,0)	(22,8 %)	36	(46,0)	(6,8 %)	52
Total	70			538			608

$$\chi_2 = \frac{(17 - 34,8)^2}{34,8} + \frac{(23 - 23,3)^2}{23,3} + \frac{(14 - 6)^2}{6,0} + \frac{(16 - 6)^2}{6,0} + \frac{(285 - 267,2)^2}{267,2} + \frac{(179 - 178,7)^2}{178,7} + \frac{(38 - 46)^2}{46} + \frac{(36 - 46)^2}{46}$$

$\chi_2 = 41,2$ >>>> X2 tabulé = 7,815

La valeur du χ_2 (chi-2) calculé est supérieure à celle du χ_2 tabulé (pour un ddl = 1 et $p < 0,05$).
Une relation statistiquement significative entre la consommation d'alcool et la valeur des γ-GT (inférieure ou supérieure à 80 U/L) est donc mise en évidence.

Réponse 3
Le test est positif si γ-GT > 20 U/L, il y a donc construction d'un nouveau tableau de contingence

γ-GT (U/L)	Consommation d'alcool (g/jour)				Total
	> 80		< 80		
Test (+)	VP = 53	(23 + 14 +16)	FP = 253	(140 + 28 + 26 + 39 +10 + 10)	306
Test (-)	FN = 17	(17)	VN = 285	(256 + 29))	302
Total	70		538		608

***Important** : Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent. Les éléments de réponses doivent être considérés pour l'année du concours auxquels ils se rapportent.*

$$Se = \frac{VP}{VP + FN} \times 100 = \frac{53}{53 + 17} \times 100 \Rightarrow Se = 76\%$$

$$Sp = \frac{VN}{VN + FP} \times 100 = \frac{285}{285 + 253} \times 100 \Rightarrow Sp = 53\%$$

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP} \times 100 = \frac{53}{53 + 253} \times 100 \Rightarrow VPP = 17\%$$

$$VPN = \frac{VN}{VN + FN} \times 100 = \frac{285}{285 + 17} \times 100 \Rightarrow VPN = 94\%$$

La sensibilité et la spécificité permettent d'évaluer la performance d'un test.
La valeur prédicitive positive (VPP) et la valeur prédictive négative (VPN) permettent d'évaluer la performance d'une stratégie diagnostique

La sensibilité est assez bonne, mais la spécificité est faible. La VPP est faible et la VPN est élevée.
Le dosage des γ-GT permet de repérer 76% des buveurs ayant des γ-GT > 80 U/L. Par contre, seulement 53% des non-buveurs sont considérés comme tels : la conclusion est erronée 1 fois sur 2 avec ce test.

Réponse 4
Le test est positif si γ-GT > 40 U/L. il y a donc construction d'un nouveau tableau de contingence.

γ-GT (U/L)	Consommation d'alcool (g/jour)				Total
	> 80		< 80		
Test (+)	VP = 30	(14 +16)	FP = 74	(28 + 26 + 10 + 10)	104
Test (-)	FN = 40	(17 + 23)	VN = 464	(256 + 40 + 29 + 39)	504
Total	70		538		608

$$Se = \frac{VP}{VP + FN} \times 100 = \frac{30}{30 + 40} \times 100 \Rightarrow Se = 43\%$$

$$Sp = \frac{VN}{VN + FP} \times 100 = \frac{464}{464 + 74} \times 100 \Rightarrow Sp = 86\%$$

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP} \times 100 = \frac{30}{30 + 74} \times 100 \Rightarrow VPP = 29\%$$

$$VPN = \frac{VN}{VN + FN} \times 100 = \frac{464}{464 + 40} \times 100 \Rightarrow VPN = 92\%$$

Se = 43% : plus faible que précédemment <=> Moins bon repérage des buveurs de > 80 g/jour.
Sp = 86% : plus élevée <==> Meilleur aptitude à repérer les buveurs < 80 g/jour.
VPP = 29% : faible (performance de la stratégie diagnostique ?)
VPN : élevée – Idem réponse question 3
VPP avec peu de variation de la VPN

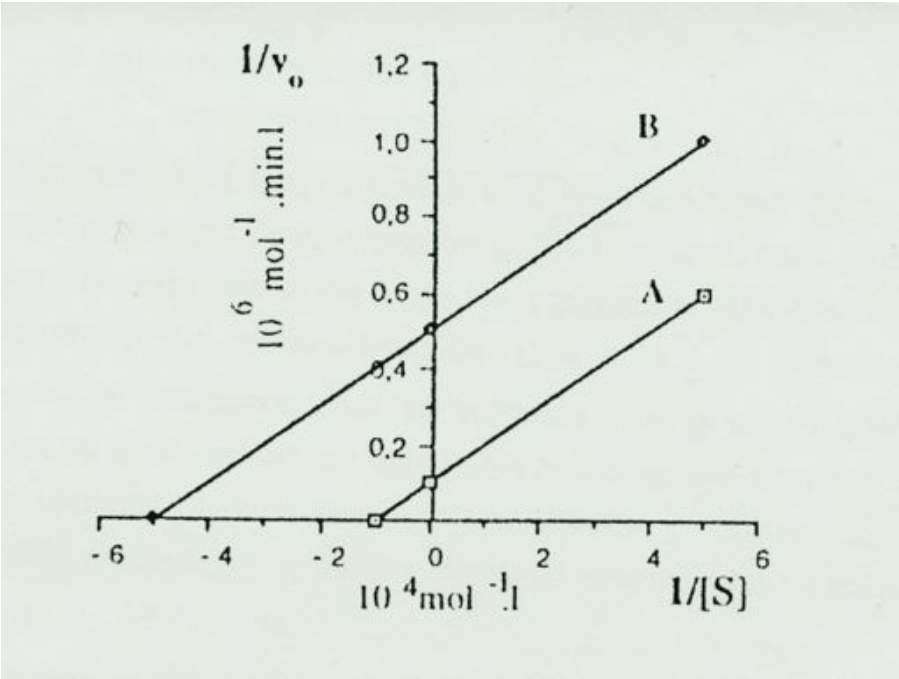
***Important** : Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent. Les éléments de réponses doivent être considérés pour l'année du concours auxquels ils se rapportent.*

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION – Mai 2013

Exercice 5

ENONCE

La courbe A représente les résultats d'une étude cinétique de l'activité d'une enzyme E sur un substrat S dans des conditions bien définies.



Question n° 1 :

a) Calculer le K_m de l'enzyme pour son substrat.

b) Calculer la V_{max}.

c) A quoi correspond la pente de cette courbe ? Calculer sa valeur en précisant les unités.

Question n° 2 :

La courbe B représente les résultats d'une cinétique obtenue dans les mêmes conditions mais en présence dans le milieu d'incubation d'un inhibiteur à une concentration de [I] = 8.10^{-5} M. Dans quel type d'inhibition peut-on classer cet inhibiteur ? Justifier votre réponse.

Question n° 3 :

Calculer la constante d'inhibition (Ki) de l'inhibiteur pour l'enzyme.

Question n° 4 :

a) Déterminer v_0 et $v_{0\ app}$ pour $[S]_1$ = 0,2. 10^{-4} M et pour $[S]_2$ = 1.10^{-4} M. En déduire le pourcentage d'inhibition. Commenter l'évolution de ce pourcentage lorsque [S] augmente.

b) Démontrer l'équation exprimant le pourcentage d'inhibition en fonction de (S), (I), K_M et K_i.

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION – Mai 2013

Exercice 5

PROPOSITIONS DE REPONSES *

Réponse N° 1 :

a) Calcul de K_m :
d'après la courbe A :
$- 1 / K_m = - 1.10^4$ mol^{-1}.L
$K_m = 10^{-4}$ mol.L^{-1}

b) Calcul de V_{max} :
$1 / V_{max} = 0,1.10^6$ mol^{-1} min.L
$V_{max} = 10.10^{-6}$ mol. L^{-1}.min^{-1}

c) Pente :
pente = K_m / V_{max} = **10 min**

Réponse N° 2 :

D'après la courbe B nous pouvons déterminer Km app et Vm app :
$- 1 / K_{m\,app} = - 5.10^4$ mol^{-1}.L
$K_{m\,app} = 0,2.10^{-4}$ mol.L^{-1}
Soit $K_{m\,app} < Km$
$1 / V_{m\,app} = 0,5.10^6$ mol^{-1} min.L
$V_{m\,app} = 2.10^{-6}$ mol.min^{-1} L^{-1}
Soit $V_{m\,app} < V_{max}$
K_M et V_{max} sont tous deux diminués par un même facteur = 5 d'où **inhibition anticompétitive = uncompétitive = incompétitive**

Réponse N° 3 :

$V_{m\,app} = V_{max}/(1 + [I]/K_i)$ ou $K_{m\,app} = K_m/(1 + [I]/K_i) \Rightarrow 1 + [I]/Ki = 5$
$K_i = 2.10^{-5}$ mol.L^{-1}

Réponse N° 4 :

a) Pour $[S_1] = 0,2.10^{-4}$ M $= 0,2K_m = 1K_{m\,app}$
$v_0 = 10.10^{-6} \times (0,2/1,2) = 1,67.10^{-6}$ M/ min
$v_{0\,app} = 2.10^{-6} \times (1/2) = 1.10^{-6}$ M/min
% inh = $[(v_0 - v_{0\,app})/v_0] \times 100 = 40,1$ %

Pour $[S_2] = 1.10^{-4}$ M $= K_m = 5K_{m\,app}$
$v_0 = 10.10^{-6} \times (1/2) = 5.10^{-6}$ M/min
$v_{0\,app} = 2.10^{-6} \times (5/6) = 1,67.10^{-6}$ M/min

***Important** : Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent. Les éléments de réponses doivent être considérés pour l'année du concours auxquels ils se rapportent.*

$\% \text{ inh} = 66{,}6\,\%$

Lorsque [S] augmente, le pourcentage d'inhibition augmente ce qui est logique car I ne se fixe que sur le complexe ES qui est le véritable substrat de I augmente aussi.

b) Soit $(1 + \frac{I}{K_i}) = a$

$$\% \text{ inh} = \frac{v_0 - v_{0i}}{v_0} = 1 - \frac{v_{0i}}{v_0}$$

$$\text{avec } \frac{v_{0i}}{v_0} = \frac{1}{a}\frac{(K_m + S)}{(\frac{K_m}{a} + S)} = \frac{K_m + S}{K_m + aS}$$

$$\rightarrow \% \text{ inh} = 1 - \frac{(K_m + S)}{(K_m + aS)} = \frac{S(a - 1)}{(K_m + aS)}$$

Remplaçons a par son expression $(1 + \frac{I}{K_i})$

$$\% \text{ inh} = \frac{[S(1 + \frac{I}{K_i} - 1)]}{K_m + S + \frac{I}{K_i}S}$$

On multiplie numérateur et dénominateur par K_i/S pour n'avoir que (I) au numérateur.

$$\% \text{ inh} = \frac{(I)}{K_m \frac{K_i}{(S)} + K_i + (I)} = \frac{(I)}{(I) + K_i[1 + \frac{K_m}{(S)}]}$$

On constate effectivement que lorsque (S) augmente le pourcentage d'inhibition augmente.

Cas limite : lorsque (S) → infini, $\% \text{ inh} \rightarrow \frac{(I)}{K_i + (I)}$

Nous sommes dans le cas d'une inhibition non compétitive.

***Important** : Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent. Les éléments de réponses doivent être considérés pour l'année du concours auxquels ils se rapportent.*