

Exercice 1 – Pharmacocinétique

Q1

C3G injectée par voie IM à dose = 1g

C_{max} : concentration au pic plasmatique (mg/L) = 24 mg/L

Cinétique mono-exponentielle : $C_t = -A \times e^{-\alpha t} + B \times e^{-\beta t}$ avec :

- C_t : concentration plasmatique au temps t (mg/L)
- α : constante de vitesse d'absorption (h^{-1})
- β : constante de vitesse d'élimination (h^{-1})

$t_{1/2}$: temps de demi-vie d'élimination (h) = 1h

On recherche l'intervalle de temps t pendant lequel C_t est supérieur à la CMI (0,5 mg/L), pour cela on reprend $C_t = -A \times e^{-\alpha t} + B \times e^{-\beta t}$

Sachant qu'à partir du pic plasmatique C_{max} , on peut simplifier l'équation en : $C_t = C_{max} \times e^{-\beta t}$

Donc : $t = \frac{\ln(C_t/C_{max})}{-\beta}$ sachant que $\beta = \frac{\ln 2}{t_{1/2}} = 0,6931 h^{-1}$

→ $t = 5,585 h$

Q2

Vd : volume de distribution apparent (L) = 22,5 L

Cl_T : clairance totale (L/h) → $Cl_T = \beta \times Vd = 15,59 L/h$

Q3

On souhaite administrer une dose de charge (DC) pour que la concentration sérique soit immédiatement à la concentration au plateau (C_{ss}) de 10 mg/L :

$DC = C_{ss} \times Vd = \frac{k_0}{ke} = 225 mg$ à injecter par voie IV bolus.

Q4

Administration en perfusion IV, donc à l'état d'équilibre : $C_{ss} = \frac{k_0}{Cl_T}$ avec :

- C_{ss} : concentration à l'équilibre (mg/L)
- k_0 : débit de perfusion (mg/h)
- Cl_T : clairance totale (L/h)

Donc $k_0 = C_{ss} \times Cl_T = 156 mg/h$

Exercice 2 – Chimie analytique

Q1

0,5 mL de GR1 + 0,2 mL KOH à 70°C → + 2,5 mL d'eau et 5 mL heptane pour faire une extraction
→ heptane évaporé et résidu à sec repris dans 50 µL de Méthanol → 10 µL injecté en CPG
Surface du pic = 1500 U avec rendement $\rho = 0,915$

Gamme étalon : Il y a proportionnalité, la surface mesurée augmente de 1000 unités pour 0,05 g/L de vitamine E.

Concentration (g/L)	Surface (U)
0,05	1000
0,1	2000

$$\text{Concentration injectée} = \frac{0,1 \times 1500}{2000} = 0,075 \text{ g/L}$$

On remonte ensuite aux hématies du patient → concentration injectée = concentration dans le méthanol, donc quantité dans le méthanol : $Q = C \times V = 3,75 \mu\text{g}$ qui est la même que dans l'heptane après extraction

Donc avant l'extraction on avait : $Q_{\text{avant}} = \frac{Q}{\rho} = 4,098 \mu\text{g}$ dans la phase aqueuse (GR1 avec KOH et l'eau), mais c'est seulement les hématies qui contiennent la vitamine E donc :

$$\text{Concentration GR1} = \frac{Q}{V} = 8,197 \text{ mg/L}$$

Q2

5 mL GR2 + 0,2 mL de KOH à 70°C + 2,5 mL d'eau → extraction par 5 mL d'heptane contenant l'étalon interne → résidu à sec repris dans 50 µL de méthanol → injection de 20 µL en CPG
Rapport des surfaces = 0,36 (Vit E/EI)

- 1) 5 mL GR2 + 0,2 mL de KOH à 70°C + 2,5 mL d'eau + 0,1 mL de Vit E à 0,25 g/L (quantité ajoutée de 25 µg)
- 2) 5 mL GR2 + 0,2 mL de KOH à 70°C + 2,5 mL d'eau + 0,2 mL de Vit E à 0,25 g/L (quantité ajoutée de 50 µg)

Les 2 tubes sont extraits par 5 mL d'heptane contenant l'étalon interne → résidu repris par 50 µL de méthanol → injection de 20 µL en CPG

Rapport des surfaces : 1) 0,56 et 2) 0,76

Rapport des surfaces	Quantité de Vitamine E ajoutée
0,36	0 µg
0,56	25 µg
0,76	50 µg

On effectue un dosage par étalon interne couplé à l'ajout dosé : il y a proportionnalité entre l'augmentation du rapport des surfaces et la quantité de vitamine E ajoutée avant extraction : le rapport augmente de 0,2 à chaque fois qu'on ajoute 25 µg de vitamine E.

On peut alors réaliser le produit en croix suivant : $Q_{GR2} = \frac{0,36 \times 25}{0,2} = 45 \mu\text{g}$

Les 5 mL d'hématie du patient B amènent 45 µg de vitamine E, donc la concentration est de :

$$\text{Concentration GR2} = \frac{Q}{V} = 9 \text{ mg/L}$$

Exercice 3 – Statistiques

Q1

Population A : Patients insuffisants cardiaques pris en charge de manière habituelle ($n_A = 100$)

Population B : Patients insuffisants cardiaques bénéficiant d'un programme d'ETP ($n_B = 100$)

Variable X : Probabilité de vivre seul ($X \rightarrow L(\pi)$) qualitative

Test de comparaison de 2 proportions observées (test de l'écart réduit)

Hypothèses :

- $H_0 : \pi_A = \pi_B$
- $H_1 : \pi_A \neq \pi_B$

Avec π_A estimé par $p_A = 0,27$ et π_B estimé par $p_B = 0,15$

On calcule la probabilité commune P : $P = \frac{n_A \times p_A + n_B \times p_B}{n_A + n_B} = 0,21$

Conditions d'application :

- n_A et $n_B \geq 30$
- $n_A P$ et $n_A(1-P) \geq 5$
- $n_B P$ et $n_B(1-P) \geq 5$

$$T_{obs} = \frac{p_A - p_B}{\sqrt{(P(1-P)) \times (\frac{1}{n_A} + \frac{1}{n_B})}} S$$

$T_{obs} = 2,083$ et T_α lue dans la table de la loi Normale pour un risque α de 5% en bilatéral $\rightarrow T_\alpha = 1,96$

$T_{obs} > T_\alpha$, on rejette H_0 au risque de 5%, les 2 proportions sont significativement différentes.

Q2

Population A : Patients insuffisants cardiaques pris en charge de manière habituelle ($n_A = 100$)

Population B : Patients insuffisants cardiaques bénéficiant d'un programme d'ETP ($n_B = 100$)

Variable X : score PCS ($X \rightarrow L(\mu ; \sigma)$) quantitative

$$\text{Intervalle de confiance} = \bar{x} \pm t_\alpha \times \frac{s}{\sqrt{n}}$$

Avec t_α lue dans la table de la loi Normale pour un risque de 5%, donc $t_\alpha = 1,96$
s l'estimateur de l'écart-type σ et \bar{x} estimateur de la moyenne μ .

Pour le groupe A : $t_\alpha \times \frac{s_A}{\sqrt{n_A}} = 20$ Donc $s_A = 102,04$

Pour le groupe B : $t_\alpha \times \frac{s_B}{\sqrt{n_B}} = 25$ Donc $s_B = 127,55$

Test de comparaison de 2 variances : test de Fisher

Hypothèses :

- $H_0 : \sigma_A^2 = \sigma_B^2$
- $H_1 : \sigma_A^2 < \sigma_B^2$

Conditions d'application : distribution normale dans les 2 populations.

$$F = \frac{s_B^2}{s_A^2} = 1,5625$$

F_α lu dans la table de Fisher à 99 ; 99 ddl pour un risque de 5% en unilatéral : $F_\alpha = (1,53 - 1,35)$

$F > F_\alpha$, on rejette H_0 au risque de 5%, les scores PCS sont significativement plus dispersés dans le groupe B que dans le groupe A.

B

Population A : Patients insuffisants cardiaques pris en charge de manière habituelle ($n_A = 100$)

Population B : Patients insuffisants cardiaques bénéficiant d'un programme d'ETP ($n_B = 100$)

Variable X : score PCS ($X \rightarrow L(\mu ; \sigma)$ quantitative)

Test de comparaison de 2 moyennes observées (test de l'écart réduit)

Hypothèses :

- $H_0 : \mu_A = \mu_B$
- $H_1 : \mu_A < \mu_B$

Conditions d'application : Normalité des distributions supposée ici (effectifs > 30)

μ_A estimé par $\bar{x}_A = 50$

μ_B estimé par $\bar{x}_B = 58$

σ_A estimé par $s_A = 102,04$

σ_B estimé par $s_B = 127,55$

$$T_{obs} = \frac{\bar{x}_B - \bar{x}_A}{\sqrt{\frac{s_A^2}{n_A} + \frac{s_B^2}{n_B}}} = 0,4898$$

T_α lu dans la table de la loi Normale à 5% en unilatéral $\rightarrow T_\alpha = 1,645$

$T_{obs} < T_\alpha$, on ne rejette pas H_0 au risque de 5%, le score moyen PCS n'est pas significativement plus élevé dans le groupe B.

Q3

Population A : patients insuffisants cardiaques traités de manière habituelle ($n = 100$)

Variable X : Score PCS ($X \rightarrow L(\mu_x ; \sigma_x)$ quantitative)

Variable Y : Age ($Y \rightarrow L(\mu_y ; \sigma_y)$ quantitative)

Test du coefficient de corrélation

Hypothèses :

- $H_0 : \rho = 0$ Avec ρ estimé par $r = -0,13$
- $H_1 : \rho \neq 0$

Conditions d'application : les variables X et Y suivent une loi Normale ($n > 30$).

$$T_{obs} = \frac{r\sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r^2}} = -1,298$$

T_α lue dans la table de Student à 98 ddl pour un risque de 5% en bilatéral $\rightarrow T_\alpha = 1,96$

La valeur absolue de T_{obs} est inférieure à T_α , on ne peut donc pas rejeter H_0 , il n'y a pas de corrélation linéaire entre l'âge et le score PCS dans cette population.

Exercice 4 – Enzymologie

Q1

A

On souhaite mesurer l'activité enzymatique de la glutamate déshydrogénase, pour cela il faut se mettre en condition de vitesse initiale, afin d'avoir une vitesse de réaction constante durant les quelques minutes de l'analyse. Pour cela il faut maintenir le pH, la force ionique et la température aux optimums d'activité de l'enzyme étudiée, ainsi que mettre les réactifs à concentration saturante (substrat et cofacteur). Dans ces conditions la vitesse de réaction enzymatique ne dépendra que de l'activité enzymatique.

B

α -cétoglutarate + NADH/H⁺ → glutamate + NAD⁺ Réaction catalysée par la glutamate déshydrogénase

Pour être en conditions de vitesse initiale, il faut que le substrat de l'enzyme soit à concentration saturante, soit à une concentration élevée par rapport au Km. En règle générale, on considère que pour une concentration [S] = 10Km on est à concentration saturante.

C

Le tampon doit permettre de maintenir le pH du milieu réactionnel aux alentours du pH optimal d'activité de la glutamate déshydrogénase (ici à pH 8). La température a un rôle similaire dans l'activité de la réaction, on se met en général à 37°C, la température physiologique pour mesurer l'activité enzymatique comme l'enzyme est plus active à cette température, mais il ne faut pas non plus trop chauffer car sinon on risque de la dénaturer.

Q2

A

La réaction enzymatique va consommer du NADH/H⁺ pour former du NAD⁺ qui n'absorbe pas à 340 nm. On observera donc une diminution de l'absorbance durant la réaction enzymatique. On a choisi spécifiquement cette longueur d'onde de 340 nm car à cette longueur d'onde le NAD⁺ n'a aucune propriété absorbante, alors que le NADH/H⁺ si, ce qui permet de faire la différence entre avant et après la réaction afin d'avoir une idée sur la quantité de NADH/H⁺ consommé.

B

Selon la loi de Beer-Lambert :

$$A = C \times l \times \varepsilon$$

Avec :

- A : Absorbance
- C : concentration (M)
- l : longueur de la cuve (cm)
- ε : coefficient d'extinction molaire (L.mol⁻¹.cm⁻¹)

$$C = \frac{A}{l \times \varepsilon} = 13,016 \text{ U/L}$$

La concentration catalytique dans la cuve est de 13,016 U/L qui contient la préparation purifiée diluée au 1/30 donc la concentration catalytique (C_{cat}) dans la préparation purifiée est de : 390,48 U/L.

C

Activité spécifique = Concentration catalytique pour 1 g/L d'enzyme, hors dans la préparation purifiée on a 1,6 g/L de protéine.

$$A_{spé} = \frac{C_{cat}}{C_m} = 244,05 \text{ U/g}$$

Avec :

- $A_{spé}$: activité spécifique (U/g)
- C_{cat} : concentration catalytique (U/L)
- C_m : concentration massique (g/L)

D

$$V_{max} = k_{cat} \times [E]_{tot}$$

Avec :

- V_{max} : vitesse enzymatique maximale soit la concentration catalytique de la préparation purifiée $\rightarrow 390,48 \mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{L}^{-1}$
- k_{cat} : activité moléculaire spécifique de l'enzyme (min^{-1})
- $[E]_{tot}$: concentration molaire d'enzyme totale (mol/L)

$$[E]_{tot} = \frac{C_m}{MM} = \frac{1,6}{560000} = 2,857 \cdot 10^{-6} \text{ mol/L}$$

$$k_{cat} = \frac{V_{max}}{[E]_{tot}} = 136,67 \text{ min}^{-1}$$

Sup'Perform
MONTPELLIER
INTERNAT PHARMA

Exercice 5 – Epidémiologie/Statistiques

Q1

Variable X : plombémie des enfants de l'étude 1 ($X \rightarrow L(\mu; \sigma)$ quantitative)

Population : enfants suivis par l'étude 1 ($n=20$)

Estimation de la moyenne μ par \bar{x} et estimation de l'écart-type σ par S.

$$\bar{x} = \frac{\sum x_i}{n} = 61,3 \mu\text{g/L}$$

$$S = \sqrt{\left(\frac{n}{n-1}\right)\left(\frac{\sum x_i^2}{n} - \bar{x}^2\right)} = 38,31 \mu\text{g/L}$$

Q2

Population : Enfants suivis par l'étude 1 ($n=20$)

Variable X : plombémie ($X \rightarrow L(\mu_x; \sigma_x)$ quantitative)

Variable Y : Age ($Y \rightarrow L(\mu_y; \sigma_y)$ quantitative)

Test du coefficient de corrélation

Hypothèses :

- $H_0 : \rho=0$
- $H_1 : \rho \neq 0$

μ_x estimé par $\bar{x} = 61,3 \mu\text{g/L}$

σ_x estimé par $S_x = 38,31 \mu\text{g/L}$

μ_y estimé par $\bar{y} = 5,7$ ans

σ_y estimé par $S_y = 2,6774$ ans

ρ estimé par $r = \frac{COV(X;Y)}{S_x S_y}$ avec $COV(X;Y) = \frac{\sum xy - \frac{\sum x \sum y}{n}}{n-1} = 83,095$

Donc $r = 0,8101$

Conditions d'application : les variables X et Y suivent une distribution normale.

$$T_{obs} = \frac{r\sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r^2}} = 5,862$$

T_α lue dans la table de Student à 18 ddl pour un risque de 5% en bilatéral $\rightarrow T_\alpha = 2,101$

$T_{obs} > T_\alpha$, on rejette H_0 au risque de 5%, il existe une corrélation entre la plombémie mesurée et l'âge des enfants étudiés.

Q3

Population A : enfants habitant dans un habitat ancien ($n_A=10$)

Population R : enfants habitant dans un habitat récent ($n_R=10$)

Variable X : Plombémie mesurée ($X \rightarrow L(\mu_x; \sigma_x)$ quantitative)

Test de comparaison de 2 moyennes observées (test de Student d'homogénéité)

Hypothèses :

- $H_0 : \mu_A = \mu_R$
- $H_1 : \mu_A \neq \mu_R$

μ_A estimé par $\bar{x}_A = 82,3 \mu\text{g/L}$

www.sup-perform.fr

σ_A estimé par $S_A = 38,108 \mu\text{g/L}$

μ_R estimé par $\bar{x}_R = 40,3 \mu\text{g/L}$

σ_R estimé par $S_R = 25,811 \mu\text{g/L}$

Conditions d'application :

- Normalité de la distribution pour les 2 échantillons
- Indépendance entre les 2 populations
- Egalité des variances vérifiée par le test de Fisher :

Test de Fisher

Hypothèses :

- $H_0: \sigma_A^2 = \sigma_R^2$
- $H_1: \sigma_A^2 \neq \sigma_R^2$

$$F = \frac{S_A^2}{S_R^2} = 2,18$$

F_α lue dans la table de Fisher à 9;9 ddl pour un risque de 5% en bilatéral $\rightarrow F_\alpha = 4,03$

$F < F_\alpha$, on ne rejette pas H_0 au risque de 5%, les variances sont équivalentes.

Calcul de la variance commune :

$$S^2 = \frac{(n_A - 1)S_A^2 + (n_R - 1)S_R^2}{n_A + n_R - 2} = 1059,21 \mu\text{g/L}$$

$$T_{obs} = \frac{\bar{x}_A - \bar{x}_R}{\sqrt{\frac{S^2}{n_A} + \frac{S^2}{n_R}}} = 2,8856$$

T_α lu dans la table de Student à 18 ddl pour un risque de 5% en bilatéral $\rightarrow T_\alpha = 2,101$

$T_{obs} > T_\alpha$, on rejette H_0 au risque de 5%, les plombémies mesurées chez des enfants vivant dans un habitat ancien sont différentes de celles d'enfants vivant dans des habitats récents.

Q4

Etude 1 : Etude d'épidémiologie descriptive visant à déterminer la plombémie de tous les enfants vus en consultation dans une ville, en y ajoutant des informations complémentaires sur l'ancienneté de l'habitat, la présence de peinture plombée, si les parents sont fumeurs ou exposés professionnellement au plomb.

Etude 2 : Etude d'épidémiologie analytique de type cas-témoin, les cas présentant des troubles cognitifs. On étudie plus particulièrement la plombémie comme facteur pouvant entraîner une modification du risque de présenter des troubles cognitifs.

Q5

Population : Enfants habitants dans la ville étudiée ($n=176$)

Variable X : Présence de trouble cognitifs ($X \rightarrow L(\pi)$ qualitative)

Variable Y : Plombémie répartie en 3 seuils ($Y \rightarrow L(\pi)$ qualitative)

Test du χ^2 d'indépendance

Hypothèses :

- H_0 : Les variables plombémie et présence de trouble cognitif sont indépendantes
- H_1 : Il y a un lien entre les 2 variables

	Présence de troubles cognitifs		Absence de troubles cognitifs		
Pb > 100 µg/L	18	12	6	12	24
50 < Pb < 100 µg/L	20	15	10	15	30
Pb < 50 µg/L	50	61	72	61	122
	88		88		176

Condition d'application : tous les effectifs théoriques (en rouge) ≥ 5

$$\chi^2_{obs} = \frac{\sum (Obs - Théo)^2}{Théo} = 13,3$$

χ^2_{α} lu dans la table du Chi² à 2 ddl pour un risque de 5% $\rightarrow \chi^2_{\alpha} = 5,991$

$\chi^2_{obs} > \chi^2_{\alpha}$, on rejette H_0 au risque de 5%, il semble qu'il y ait un lien entre le niveau de plombémie et la présence d'un trouble cognitif chez les enfants étudiés.

Q6

	Présence de troubles cognitifs	Absence de troubles cognitifs
Pb > 100 µg/L	18	6
Pb = 50-100 µg/L	20	10
Pb < 50 µg/L	50	72

$$OR_{50-100} = \frac{ad}{bc} = 2,88$$

$$OR_{>100} = \frac{ad}{bc} = 4,32$$

$IC \ln OR = [\ln(OR) \pm t_{\frac{\alpha}{2}} \times \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}]$ avec $t_{\alpha/2} = 1,96$ comme $n > 30$ (lu dans la table de la loi Normale pour un risque de 5% en bilatéral).

$$IC \ln (OR_{50-100}) = [0,2173 ; 1,8983] \rightarrow IC (OR) = [1,2427 ; 6,6745]$$

$$IC \ln (OR_{>100}) = [0,4713 ; 2,4552] \rightarrow IC (OR) = [1,6021 ; 11,6488]$$

Les intervalles de confiance à 95% des Odds ratio sont significativement supérieurs à 1, on peut donc dire qu'une plombémie élevée entraîne un sur-risque de développer des troubles cognitifs. De plus, on observe un effet-dose comme l'Odd ratio de la plombémie > 100 µg/L est plus important que celui pour une plombémie entre 50 et 100 µg/L, ce qui est un argument en faveur de la causalité.