

# ÉPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2005

## ZONE SUD

### 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 m.....	28,0	29,3
variance estimée $s^2$ .....	14,1	20,3
Nombre d'enfants précédents = 0	18	21
Nombre d'enfants précédents $\geq 1$	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

**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 :

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

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

## EXERCICE N° 2 (40 points)

### ÉNONCÉ

**QUESTION N° 1 :** On mélange 50 mL de solution  $\text{H}_3\text{PO}_4$  0,1 molaire et 25 mL de solution de NaOH 0,1 molaire. Le pH est de 2,35.

Détailler le calcul du pH.

Les  $\text{pK}_a$  de  $\text{H}_3\text{PO}_4$  sont 2,23, 7,21 et 12,32.

**QUESTION N° 2 :** Quelle quantité de NaOH doit-on ajouter à 50 mL d'une solution  $\text{H}_3\text{PO}_4$  0,1 molaire pour obtenir un  $\text{pH} = 2,23$ ? (On supposera qu'il n'y a pas de variation de volume).

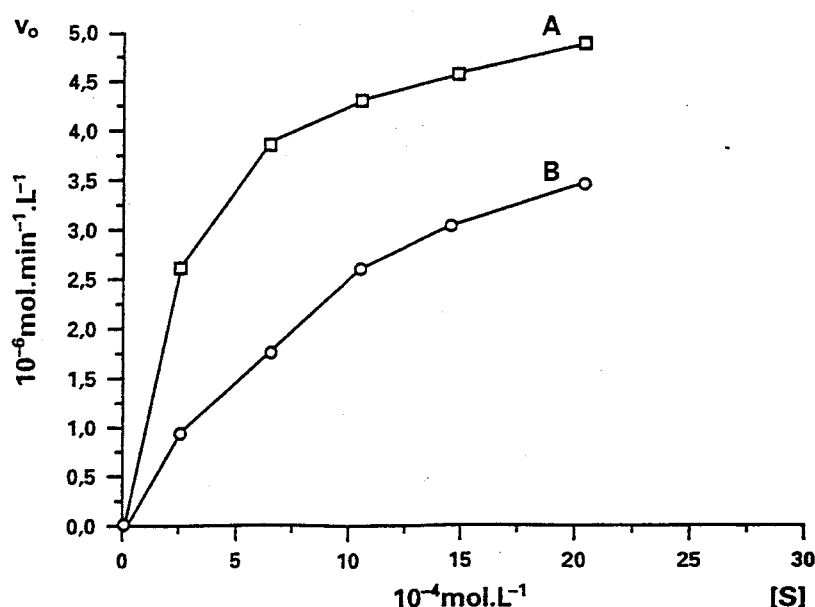
**QUESTION N° 3 :** Quelle quantité de NaOH doit-on ajouter à 50 mL d'une solution  $\text{H}_3\text{PO}_4$  0,1 molaire pour obtenir un  $\text{pH} = 7,21$ ?

## 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  $[\text{I}] = 4 \cdot 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ . Le tableau regroupe les résultats correspondants.

[S] $10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$	Courbe A $V_o$ $10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$	Courbe B $V_{o \text{ app}}$ $10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$
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  $2 \cdot 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ . Calculer la vitesse maximale en absence d'inhibiteur (courbe A).

**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.

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

---

**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  $45 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ . 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  $60 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ;
- son volume de distribution plasmatique (exprimé en litres par kg de poids corporel) est égal à  $0,65 \text{ L}\cdot\text{kg}^{-1}$ .

**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.

**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  $1,2 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  à la fin d'une perfusion de 24 heures.

**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  $0,8 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  et de  $0,3 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ , cinq heures après la fin de perfusion.

Calculer le volume apparent de distribution réel du médicament chez ce patient.

---

**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.

**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 ?

## 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 = 400 000
Non Exposés	180	599 820 = 600 000

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

**QUESTION N° 2 :** Calculer le risque relatif.

**QUESTION N° 3 :** Calculer le risque attribuable au polluant.

**QUESTION N° 4 :** Calculer la fraction étiologique du risque polluant. (\*)

(\*) La question N°4 a été supprimée par le jury

**ÉPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2005  
PROPOSITIONS DE RÉPONSES(\*)**

**ZONE SUD**

**EXERCICE N° 1 (40 points)**

**QUESTION N° 1 :**

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

$$\varepsilon = \frac{|m_1 - m_2|}{\sqrt{\frac{S_1^2}{n_1} + \frac{S_2^2}{n_2}}} = 1,56 < 1,96 \Rightarrow \text{les moyennes d'âge ne diffèrent pas significativement entre les deux maternités.}$$

b) Comparaison des pourcentages :

Estimation du pourcentage commun :

$$p = \frac{22 + 39}{100} = 0,61 \text{ et } q = 0,39$$

$$\varepsilon = \frac{|f_1 - f_2|}{\sqrt{pq \left( \frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)}} = 1,004 < 1,96 \Rightarrow \text{les proportions des femmes ayant eu au moins un enfant dans les deux maternités ne diffèrent pas significativement dans les deux maternités.}$$

**QUESTION N° 2 :**

Comparaison du coefficient de corrélation à zéro :

On calcule le coefficient de corrélation entre les 2 résultats :

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

$$t = \frac{|r|}{\sqrt{1-r^2}} \cdot \sqrt{n-2} = 6,11 > 3,707 \text{ (ddl = 6)} \Rightarrow \text{les concentrations d'hormone dans le sang et dans le liquide amniotique sont linéairement corrélées.}$$

**QUESTION N° 3 :**

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

$$\text{calcul de la pente : } a = \frac{\text{cov}(x, y)}{s^2(x)} = \frac{n \sum xy - \sum x \sum y}{n \sum x^2 - (\sum x)^2} = \frac{-0,024}{0,01} = -2,4$$

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

**\*Important :** Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'imperatif 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.

## EXERCICE N° 2 (40 points)

### QUESTION N° 1 :

$$(\text{H}_2\text{PO}_4^-) + (\text{H}_3\text{PO}_4) = 0,1 \times \frac{50}{75} \quad ; \quad (\text{Na}^+) = 0,1 \times \frac{25}{75}$$

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

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

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

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

$$(\text{H}_3\text{O}^+) = 0,448 \cdot 10^{-2} \text{ M} \quad \text{pH} = 2,35$$

### QUESTION N° 2 :

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

$$(\text{H}_3\text{O}^+) = 10^{-2,23} \quad (\text{H}_3\text{O}^+) + (\text{Na}^+) = (\text{H}_2\text{PO}_4^-)$$

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

$$\text{La quantité à apporter} = 4,41 \cdot 10^{-2} \times 50 \text{ mmol} = 2,20 \text{ mmol}$$

### QUESTION N° 3 :

En cours de neutralisation de la deuxième acidité de  $\text{H}_3\text{PO}_4$

$$K_a = 10^{-7,21} ; K_b = 10^{-6,79}$$

Acide et base conjugués sont très faibles. Le recul peut être considéré comme total. Pour amener le pH de 50 mL de  $\text{H}_3\text{PO}_4$  0,1 M à 7,21, il faudra ajouter 5 + 2,5 mmoles de  $\text{NaOH} = 7,5 \text{ mmol}$ .

(5 mmol  $\text{NaOH} \rightarrow$  5 mmol  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  puis encore 2,5 mmol de  $\text{NaOH} \rightarrow$  2,5 mmol  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  et 2,5 mmol de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ .)

## EXERCICE N° 3 (40 points)

### QUESTION N° 1 :

$$\text{Pour } [S] = K_m$$

$$v_0 = 2,5 \cdot 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$$

$$= \frac{V_{\max}}{2}$$

$$V_{\max} = 5.10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$$

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

$$v_o = 4,55 = \frac{10}{11} V_{\max}$$

$$V_{\max} = \frac{4,55 \times 11}{10} = 5.10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$$

### QUESTION N° 2 :

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

$$\text{Pour } v_{o\text{app}} = \frac{V_{\max}}{2} = 2,5.10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$$

$$[S] = K_{m\text{app}} = 10.10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1} \text{ (vérifier avec les résultats du tableau)}$$

### QUESTION N° 3 :

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

$$10.10^{-4} = 2.10^{-4} \left( 1 + \frac{[I]}{K_i} \right)$$

$$5 = 1 + \frac{[I]}{K_i}$$

$$[I] = 4 K_i = 4.10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$$

$$K_i = 1.10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$$

### EXERCICE N° 4 (40 points)

#### QUESTION N° 1 :

Paramètres pharmacocinétiques prédits (pr) :

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

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

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

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

**QUESTION N° 2 :**

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

$R_0$  (débit de perfusion) =  $C_{ss} \cdot CL_{pr} = 6,91 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1}$   
Soit une dose  $D = 6,91 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1} \cdot 24 \text{ h} = 166 \text{ mg}$ .

**QUESTION N° 3 :**

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

$$k = \frac{1}{5 \text{ h}} \times \ln \left( \frac{0,8}{0,3} \right) = 0,196 \text{ h}^{-1}$$

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

Donc l'équilibre était effectivement atteint chez ce patient :

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

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

$$CL = \frac{200/24}{0,8} = 10,4 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1} \quad V = \frac{CL}{k} = 53 \text{ L}$$

**EXERCICE N° 5 (40 points)****PARTIE A****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 :

$$t_{ij} = \frac{n_{i.} \cdot n_{.j}}{N}$$

$$\text{avec } N = \sum_{i=1}^3 \sum_{j=1}^3 n_{ij} = 300$$

	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 :

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

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



### 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 :

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

$$\chi^2 = 9 > \chi_{0,05}^2 = 3,84 \text{ (1 ddl)} = \text{hypothèse nulle rejetée.}$$

⇒ 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 question, on peut également comparer l'un des 2 pourcentages

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

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

## PARTIE B

### 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 :

$$\text{Risque relatif} = 90/30 = 3$$

### QUESTION N° 3 :

$$\text{Risque attribuable} = \frac{90 - 30}{100} = 60/100 \text{ 000}$$