

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2010 ZONE NORD

Enoncé :

Une forme gélule d'un médicament est administrée à la dose de 480 mg. La pharmacocinétique de cette forme orale répond à un modèle monocompartimental et l'équation qui traduit les variations de la concentration plasmatique (mg/L) en fonction du temps (heures) est :

$$C_t = 62 \times e^{-0,098t} - 62 \times e^{-0,16t}$$

Après l'administration IV bolus d'une dose de 240 mg de ce même principe actif la pharmacocinétique répond à un modèle monocompartimental et l'équation qui rend compte des variations de la concentration en fonction du temps est : $C_t = 15 \times e^{-0,098t}$.

QUESTIONS :

- 1) Calculer la demi-vie d'élimination, la clairance plasmatique totale, le volume de distribution et la biodisponibilité absolue de cette forme gélule.
- 2) La constante d'élimination rénale (K_r) étant égale à $0,007h^{-1}$, déterminer la clairance rénale de ce médicament. L'élimination biliaire étant négligeable, calculer la clairance métabolique.
- 3) Si le médicament était administré par perfusion IV, quelle devrait être la vitesse de perfusion pour atteindre une concentration à l'équilibre (C_{eq}) de 20 mg/L ? Calculer la dose de charge pour atteindre immédiatement cette C_{eq} .
- 4) L'intervalle thérapeutique de ce médicament est compris entre 10 et 30 mg/L. A quel temps, après une première administration IV bolus de 300 mg, devra-t-on réinjecter le médicament ?
- 5) Le taux de fixation de ce médicament aux protéines plasmatiques est de 10 %, la métabolisation est essentiellement hépatique et le débit sanguin hépatique des patients est, généralement, de 1,2 L/min. La clairance métabolique hépatique est-elle dépendante du débit sanguin hépatique ?

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2010 ZONE NORD

Enoncé :

La glutamate déhydrogénase (GLDH) catalyse la réaction suivante :



On veut mesurer le K_m de la GLDH pour NH_4^+ . Pour ce faire, on se place dans des conditions où la vitesse initiale v_0 de la réaction est d'ordre zéro par rapport à l' α -cétoglutarate et au NADPH. L'évolution de la vitesse initiale (mesurée par la consommation du NADPH exprimée en variation d'absorbance ($\Delta DO/\text{min}$) à 340 nm en fonction de concentrations croissantes en NH_4^+ est représentée par les valeurs ci-dessous.

NH_4^+ (mM)	$\Delta DO/\text{min}$
1	0,14
2	0,26
4	0,43
8	0,65
10	0,72
20	0,93

QUESTIONS :

1 - Pourquoi choisit-on des conditions d'ordre zéro pour l' α -cétoglutarate et le NADPH et quelle en est la conséquence logique pour le choix de leur concentration (en unités K_m) ?

2 - Calculer le K_m de la GLDH pour l'ion ammonium et la V_{max} de la réaction.
(coefficient d'extinction molaire du NADPH à 340 nm = $6300 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$)

3 - Tracer la courbe $v_0 = f(S)$ et définir sur cette courbe les zones d'application de la vitesse initiale, soit au dosage d'une concentration en substrat, soit à la détermination d'une concentration catalytique. Argumenter votre réponse.

On veut définir les conditions conventionnelles permettant de doser la concentration catalytique de la GLDH au cours de sa purification à partir de mitochondries hépatiques.

4 – Donner un ordre de grandeur des concentrations en NH_4^+ , α -cétoglutarate et NADPH permettant de se situer en conditions optimales (on considère que $[S]$ est négligeable devant K_m pour $[S] < 0,1 K_m$ et inversement que K_m est négligeable devant $[S]$ pour $[S] > 10 K_m$) ; $K_m \alpha\text{-cétoglutarate} = 0,45 \text{ mM}$; $K_m \text{ NADPH} = 0,012 \text{ mM}$).

5 – La constante catalytique de la GLDH pour l'ion ammonium est 10100 min^{-1} .

- En déduire la concentration en enzyme dans le milieu réactionnel correspondant aux données du tableau ci-dessus et le poids d'enzyme pur contenu dans ce milieu réactionnel (masse moléculaire de la GLDH = 300 kDa ; volume du milieu réactionnel = 0,5 mL).
- Quels sont les autres termes utilisés pour désigner la constante catalytique ?

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2010 ZONE NORD

Enoncé :

On souhaite préparer une solution tampon A dans laquelle une molécule YH serait ionisée à 30 %. On donne $pK_{a_{YH/Y^-}} = 5,30$

QUESTIONS :

- 1) Calculer le pH de cette solution tampon A.
- 2) Pour préparer cette solution tampon A, on dispose d'une solution aqueuse 0,20 M d'acide acétique (solution B) et d'acétate de sodium trihydraté cristallisé. Quelle masse de ce sel faut-il ajouter à 100 mL de la solution B pour obtenir cette solution A ? (on négligera la variation de volume).
 $pK_{a_{CH_3COOH/CH_3COO^-}} = 4,75$
 $masse\ molaire\ de\ CH_3COONa,3H_2O = 136\ g.mol^{-1}$
- 3) Quelle est la molarité du tampon A ainsi préparé ?
- 4) Quelle est son osmolarité ?
- 5) Quelle quantité de protons ou d'ions OH^- doit-on ajouter à 5 mL de solution tampon A pour qu'une molécule YH soit ionisée à 50 % ?
- 6) Comment préparer à partir de la solution B (acide acétique à 0,20 M) et de l'acétate de sodium trihydraté cristallisé, 250 mL d'une solution tampon acétique 0,20M de pH = 5,30 ?

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2010 ZONE NORD

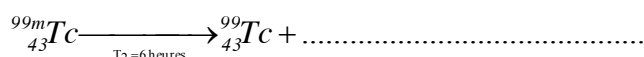
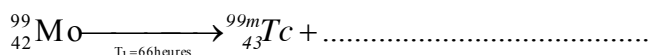
Enoncé :

Pour réaliser une exploration scintigraphique on injecte au patient un élément radioactif, le technétium $^{99m}_{43}\text{Tc}$, dont la période physique est égale à 6 heures.

Ce technétium est produit grâce à un générateur renfermant du molybdène $^{99}_{42}\text{Mo}$ dont la période radioactive est égale à 66 heures. Le molybdène est fixé de manière covalente sur un support solide (colonne) ; après transformation isobarique, le ^{99m}Tc formé n'est plus fixé sur la colonne, il est récupéré à volonté par élution de la colonne avec une solution de NaCl 0,9 % tandis que le molybdène reste sur la colonne.

QUESTIONS :

1) Compléter les réactions de filiation radioactive en précisant le ou les types de rayonnements émis :



2) Calculer en s^{-1} les constantes radioactives du molybdène λ_1 et du technétium λ_2 .

3) Un générateur renferme au temps initial $t_0 = 0$ une activité $a_0 = 4,00.10^9 \text{ Bq}$ de ^{99}Mo et ne contient pas à cet instant de ^{99m}Tc

- Quel est le nombre d'atomes N_0 de ^{99}Mo dans le générateur au temps t_0 ?
- Quelle est l'activité du molybdène au temps $t = 72 \text{ h}$, le générateur n'ayant pas été élué entre t_0 et $t_0 + 72 \text{ h}$?
- Quelle est l'activité du molybdène au temps $t = 72 \text{ h}$, le générateur ayant été élué 2 fois entre t_0 et $t_0 + 72 \text{ h}$, à $t = 24 \text{ h}$ et à $t = 48 \text{ h}$?

4) Quelle est l'activité du technétium dans l'éluat (tout le technétium formé est supposé élué) lors d'une première élution au temps $t = 24 \text{ h}$?

On rappelle que le nombre d'atomes N_2 de technétium à l'instant t (origine t_0) est donné par la relation :

$$N_2 = \frac{\lambda_1}{\lambda_2 - \lambda_1} N_0 (e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t})$$

où les quantités $N_0, \lambda_1, \lambda_2$ ont été définies dans les questions précédentes.

5) Après cette première élution, l'activité du technétium dans la colonne devenue nulle à 24 heures juste après l'élution, ré-augmente, passe par un maximum puis décroît.

- Au bout de combien de temps (en h) après cet instant $t = 24 \text{ h}$, aura-t-on un maximum d'activité du technétium ?
- Quelle sera la valeur de cette activité du technétium si on élue alors la colonne ?

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2010 ZONE NORD

Enoncé :

Une cohorte de 200 patients de plus de 35 ans et à haut risque de diabète de type 2 a été suivie pendant une année. On a observé 30 patients (groupe 1) ayant eu des complications graves, les autres patients de la cohorte constituant le groupe 2. A l'entrée dans la cohorte, la glycémie des patients GL (mmol.L⁻¹) a été dosée.

Les moyennes et les écart-types estimés sont les suivants :

	$\bar{x}$	s_x
Groupe 1	8,9	0,8
Groupe 2	7,8	1,2

QUESTIONS :

1 – La moyenne de la glycémie est-elle plus élevée chez les patients ayant eu des complications graves ? (risque $\alpha = 0,01$)

2 – Les sujets ont été classés en fonction de la glycémie GL (mmol.L⁻¹) et de l'indice de masse corporelle IMC (kg.m⁻²). Le tableau de contingence est donné ci-dessous :

GL \ IMC	> 30	20 – 30	< 20
> 8	46	18	10
6,7 – 8	32	28	12
< 6,7	22	14	18

La glycémie et l'indice de masse corporelle varient-ils indépendamment ? (risque $\alpha = 0,05$)

3 – A l'entrée dans la cohorte, on a mesuré la pression artérielle diastolique Pa des patients.

La moyenne obtenue chez les 30 patients ayant eu des complications est égale à 105 mmHg avec un écart-type estimé de 10 mmHg.

Existe-t-il une corrélation linéaire entre la glycémie GL et la pression artérielle diastolique Pa chez les patients ayant eu des complications graves ? (risque $\alpha = 0,01$). On donne $\sum Pa \times GL = 28155$.

(En raison des effectifs des 2 groupes, on utilisera l'écart-type estimé.)

4 – On désire étudier une nouvelle stratégie de traitement du diabète de type 2. Pour cela, on dose la glycémie (mmol.L⁻¹) avant le début du protocole (série A) et 3 mois après (série B) chez 8 sujets tirés au sort parmi les 30 patients ayant eu des complications. Les résultats obtenus sont les suivants :

Sujet	1	2	3	4	5	6	7	8
A	8,9	8,2	7,8	7,9	9,1	9,2	8,7	9,5
B	8,6	8,0	8,1	7,8	9,3	8,8	8,7	9,2

Déterminer l'intervalle de confiance à 95 % de la moyenne des différences de glycémie avant et après. Conclure.

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2010 ZONE NORD

PROPOSITIONS DE REPONSES

$$1) t_{1/2} = \frac{0,693}{kel} = \frac{0,693}{0,099} = 7 \text{ heures ;}$$

$$SSC_{\text{orale}} = \frac{62}{0,099} - \frac{62}{0,16} = 626,26 - 387,5 = 238,76 \text{ mg.h/L}$$

$$SSC_{\text{IV}} = \frac{15}{0,098} = 153,06 \text{ mg.h/L ;}$$

Biodisponibilité :

$$F = \frac{SSC_{\text{orale}}}{SSC_{\text{IV}}} \times \frac{Dose_{\text{IV}}}{Dose_{\text{orale}}} = \frac{238,76}{153,06} \times \frac{240}{480} = 1,56 \times 0,5 = 0,78 = 78 \%$$

Clairance :

$$CL = \frac{F \times Dose}{SSC} = \frac{0,78 \times 480}{238,76} = 1,568 \text{ L/h}$$

Volume de distribution :

$$Vd = \frac{CL}{kel} = \frac{1,568}{0,099} = 15,84 \text{ L}$$

(Les paramètres peuvent également être calculés à partir des données iv : $CL = dose_{iv}/SSC_{iv}$ et $Vd = dose_{iv}/C_0 = 240/15$)

2) Clairance rénale :

$$CL_R = Vd \times K_r = 15,84 \times 0,007 = 0,11 \text{ L/h}$$

$$(\text{autre méthode : } CL_R = \frac{Kr}{kel} \times CL)$$

Clairance métabolique :

$$CL_M = CL - CL_R = 1,568 - 0,11 = 1,458 \text{ L/h}$$

***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.

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2010 ZONE NORD

PROPOSITIONS DE REPONSES

3) Vitesse de perfusion $\left(\frac{q_0}{T}\right) = C_{eq} \times CL = 20 \times 1,568 = 31,36 \text{ mg/h}$

(où $\frac{q_0}{T} = C_{eq} \times V_d \times k_{el} = 20 \times 15,84 \times 0,099 = 31,36 \text{ mg/h}$)

Dose de charge = $V_d \times C_{eq} = 15,84 \times 20 = 316,8 \text{ mg}$.

4) La dose IV bolus étant différente (300 mg au lieu de 240 mg) nouvelle valeur de C_0 (IV) :

$$C_0 = \frac{15 \times 300}{240} = 18,75 \text{ mg/L}$$

On déduit le temps d'administration de la dose de charge de l'équation suivante :

$$\begin{aligned} 10 &= 18,75 \times e^{-0,098t} \rightarrow 0,533 = e^{-0,098t} \\ \ln 0,533 &= -0,098 \times t \rightarrow -0,6286 = -0,098 \times t \\ t &= 6,41 \text{ Heures} \end{aligned}$$

5) Clairance métabolique pratiquement identique à la clairance métabolique hépatique :

$$CL_M = CL_H = 1,458 \text{ L/h}$$

$$E_H = \frac{CL_H}{Q_H} = \frac{1,458}{1,2 \times 60} = 0,02$$

Médicament à faible E_H ($< 0,3$) donc CL_H débit indépendante.

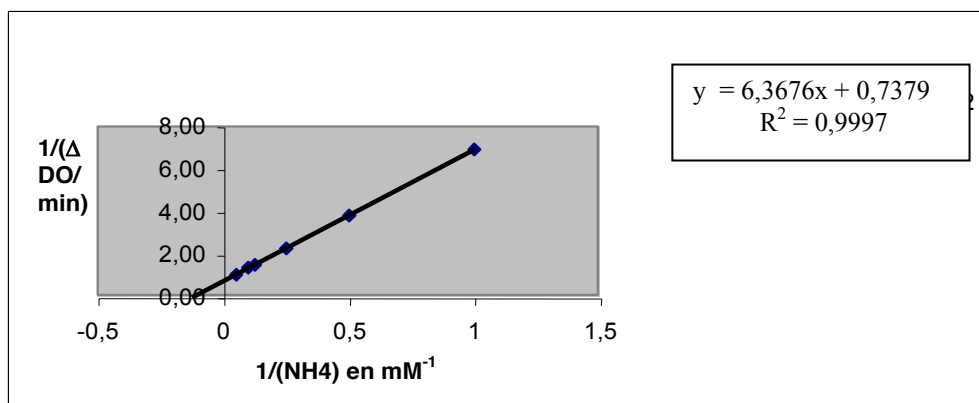
EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2010 ZONE NORD

PROPOSITIONS DE REPONSES

1 - Pour que v_0 ne dépende que de (NH_4^+) et que le K_m mesuré ne soit pas un K_m apparent. Il en résulte que les concentrations en α -cétooglutarate et NADPH doivent être très supérieures à leur K_m (en pratique $> 10 K_m$).

2 –

$\text{NH}_4^+ (\text{mM})$	$\Delta \text{DO}/\text{min}$	$1/(\text{NH}_4^+) \text{ en } \text{mM}^{-1}$	$1/(\Delta \text{DO}/\text{min}) \text{ en min}$
1	0,14	1	7,14
2	0,26	0,5	3,85
4	0,43	0,25	2,33
8	0,65	0,125	1,54
10	0,72	0,1	1,39
20	0,93	0,05	1,08



***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.

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2010 ZONE NORD

PROPOSITIONS DE REPONSES

On calcule $1/\text{NH}_4^+$, (x) et $1/(\Delta\text{DO}/\text{min})$, (y). On trace le graphique $y = f(x)$ et on mesure les intersections avec les axes des abscisses ($-0,125 = -1/\text{Km}$ d'où **Km = 8,63 mM**) et des ordonnées ($0,7692 = 1/(\Delta\text{DO}/\text{min})$). On en déduit **Vmax** = $\left(\frac{1}{0,7379}\right) \frac{1000}{6300} = 0,215 \text{ mM}/\text{min}$. L'équation de la droite de régression $y = 6,3676 x + 0,7379$ permet d'obtenir les mêmes résultats. On peut aussi procéder par le calcul à partir de 2 couples (vo, S) mais cela suppose que Vo mesurée, i. e. ($\Delta\text{DO}/\text{min}$) est sur la courbe théorique donc qu'il n'y a pas d'erreurs sur les points expérimentaux !!!

3 - Sur la courbe $v_o = f(S)$ la zone d'application pour doser S, i. e., $v_o = k(S)^1$ correspond à $S < 0,1 \text{ Km}$ et la zone la plus confortable pour doser une concentration catalytique correspond à $S > 10 \text{ Km}$ (mais ce n'est pas obligatoire, car v_o est toujours d'ordre 1 par rapport à (Et) quelle que soit la valeur de S, la condition nécessaire étant de toujours mesurer une véritable v_o).

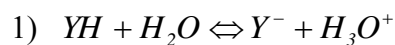
4 - $(\alpha\text{-cétoglutarate}) > 4,5 \text{ mM}$; $(\text{NADPH}) > 0,12 \text{ mM}$; $(\text{NH}_4^+) > 80 \text{ mM}$

5 – $V_{\text{max}} = k_{\text{cat}}(\text{Et})$ donc : $0,206 \cdot 10^{-3} = 10100 \cdot (\text{Et})$ et $(\text{Et}) \approx 2 \cdot 10^{-8} \text{ M}$ soit $\approx 3,05 \mu\text{g}$ de GLDH pour $0,5 \text{ mL}$; k_{cat} est aussi dénommée turnover number et activité moléculaire spécifique.

***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.

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2010 ZONE NORD

PROPOSITIONS DE REPONSES



$$Y^- = 30 \%$$

$$YH = 70 \%$$

$$pH = pK_a + \log \frac{Y^-}{YH} = 5,30 + \log \frac{0,3}{0,7} = 4,93$$

2)

$$(CH_3COOH) = 0,20 \text{ M} ; CH_3COONa, 3H_2O, \text{ Masse molaire} = 136 \text{ g.mol}^{-1}.$$

On veut obtenir une solution de pH = 4,93.

pKa = 4,75, le mélange $CH_3COOH/CH_3COO^-Na^+$ est un tampon pour lequel le recul d'équilibre est total.

$$[CH_3COO^-] = [Na^+]$$

- quantité de $CH_3COONa, 3H_2O = x \text{ mmol}$

- quantité de $CH_3COOH = 100 \times 0,2 = 20 \text{ mmol}$

$$4.93 = 4.75 + \log \frac{(CH_3COO^-)}{(CH_3COOH)}$$

$$4.93 = 4.75 + \log \frac{x}{20}$$

$$\log \frac{x}{20} = 0,18$$

$$\frac{x}{20} = 1,51$$

$$x = 30,27 \text{ mmol.}$$

soit 4,117 g de $CH_3COONa, 3H_2O$

$$3) \quad (CH_3COOH) = 0,20 \text{ M}, (CH_3COO^-) = 0,303 \text{ M}$$

ou bien

* quantité totale acétique = $20 + 30,3 = 50,3 \text{ mmol.}$

* volume = 100 mL

Molarité du tampon A :

$$(CH_3COOH) + (CH_3COO^-) = 0,503 \text{ M}$$

***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.

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2010 ZONE NORD

PROPOSITIONS DE REPONSES

$$4) \quad (CH_3COOH) = 0,20 \text{ M}$$

$$(CH_3COO^-) = (Na^+) = 0,303 \text{ M}$$

$$\text{Osmolarité du tampon A} = (CH_3COOH) + (CH_3COO^-) + (Na^+) = 0,806 \text{ osmole.L}^{-1}$$

5) Pour ioniser YH à 50 %, il faut que $pH = pK_a = 5,30$

Il faut ajouter des ions OH^- au tampon A

Soit x mmoles la quantité de OH^- à ajouter à 5 mL de solution tampon A.

5 mL de tampon apportent 1 mmole de CH_3COOH et 1,5 mmole de CH_3COO^-

$$5,30 = 4,75 + \log \frac{1,5 + x}{1 - x}$$

$$\frac{1,5 + x}{1 - x} = 3,55$$

$$x = 0,44 \text{ mmole de } OH^-$$

6) La solution B est 0,2 M en acide acétique, on utilisera :

x mL de solution B soit $0,2 \times x$ mmol. $ACOH$ et y mmol. de ACO^-Na^+ , $3H_2O$

a) on veut un tampon 0,2 M c'est-à-dire :

$$0,2x + y = 0,2 \times 250 = 50 \text{ mmol.}$$

$$b) \quad pH = 5,30 = 4,75 + \log \frac{y}{0,2x}$$

$$y = 0,7096x \rightarrow 0,9096x = 50$$

$$x = 54,97 \approx 55 \text{ mL}$$

$$y = 39 \text{ mmol.}$$

Pour préparer 250 mL de tampon 0,2 M de $pH = 5,30$, on mélange :

- 55 mL de solution B

- $y = 0,7096 \times 55 = 39 \text{ mmol. de } ACO^-Na^+, 3H_2O$ soit 5,308 g

- eau qsp 250 mL.

***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.

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2010 ZONE NORD

PROPOSITIONS DE REPONSES

1) Dans la transformation isobarique ($A = 99 = \text{cste}$), $^{99}_{42}\text{Mo}$ devient $^{99\text{m}}_{43}\text{Tc}$ par transformation d'un neutron en proton dans le noyau de Mo. Il y a donc émission d'un électron $^0_{-1}\text{e}$ (émission β^-), accompagnée d'un antineutrino $\bar{\nu}$ (pour des raisons de conservation d'énergie de la transformation).

La réaction s'écrit : $^{99}_{42}\text{Mo} \rightarrow ^{99\text{m}}_{43}\text{Tc} + ^0_{-1}\text{e} + \bar{\nu}$. En résumé, Mo 99 est un émetteur β^- .

Le noyau formé $^{99\text{m}}_{43}\text{Tc}$ est excité ; son état métastable est stabilisé par perte d'énergie par rayonnement γ .

La réaction s'écrit : $^{99\text{m}}_{43}\text{Tc} \rightarrow ^{99}_{43}\text{Tc} + \gamma(\text{h}\nu)$. Tc 99m émet un rayonnement gamma.

2) On a $T_1 = 66 \text{ h}$ et $T_2 = 6 \text{ h}$ d'où :

$$\lambda_1 = \frac{\ln 2}{T_1} = 1,050.10^{-2} \text{ h}^{-1} = 2,917.10^{-6} \text{ s}^{-1}$$

$$\lambda_2 = \frac{\ln 2}{T_2} = 1,155.10^{-1} \text{ h}^{-1} = 3,209.10^{-5} \text{ s}^{-1}$$

3)

a) Par définition $a_0 = \lambda_1 * N_0$ avec $a_0 = 4,00.10^9 \text{ Bq}$, d'où $N_0 = a_0/\lambda_1 = 1,371.10^{15}$ atomes de Mo 99

b) Au bout de 72 h comptés à partir de t_0 ($t = 72 \text{ h}$), l'activité du molybdène 99 s'écrit :

$$a_{72} = a_0 e^{-\lambda_1 t} = 1,878.10^9 \text{ Bq}$$

c) La désintégration du molybdène est indépendante de celle du technétium... L'activité du molybdène est donc la même, qu'il y ait ou non élution de technétium ; la réponse est donc $1,878.10^9 \text{ Bq}$.

4) Le nombre de noyaux de technétium au temps $t = 24 \text{ heures}$ ($8,64.10^4 \text{ s}$) est obtenu par application de la loi de variation des nuclides fils résultant de l'équilibre entre leur production par les nuclides pères et leur désintégration radioactive, équation donnée dans l'énoncé. $N_2(24\text{h}) = 9,798.10^{13}$ atomes de Tc. C'est ce nombre de noyaux qu'on retrouve dans l'éluat. L'activité du technétium dans l'éluat s'en déduit : $a_2(24\text{h}) = \lambda_2 N_2(24\text{h}) = 3,144.10^9 \text{ Bq}$.

5) Prenons maintenant comme origine des temps, l'instant juste après élution (24 heures) ; dans l'équation donnant N_2 (question 4), seul change le nombre N_0 d'atomes de molybdène qui est à 24 heures égal à $1,0655.10^{15}$.

***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.

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2010 ZONE NORD

PROPOSITIONS DE REPONSES

- a) La dérivée $\frac{dN_2}{dt}$ s'annule pour $t=t_{\max}$ vérifiant $\lambda_1 e^{-\lambda_1 t_{\max}} = \lambda_2 e^{-\lambda_2 t_{\max}}$, d'où l'expression de

$$t_{\max} = \frac{\ln(\lambda_2 / \lambda_1)}{\lambda_2 - \lambda_1} = 82199 \text{ s} = 22,8 \text{ heures}$$

- b) Le nombre d'atomes de technétium 22,8 heures après est $N_2 = 7,621 \cdot 10^{13}$, ce qui correspond à une activité $a_2 = \lambda_2 N_2 = 2,445 \cdot 10^9 \text{ Bq}$

***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.

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION 2010 ZONE NORD

PROPOSITIONS DE REPONSE

1 – Comparaison des moyennes : échantillons indépendants (n grand) :

$$H_0(\mu_1 = \mu_2)/H_1(\mu_1 > \mu_2)$$

$$\alpha = 0,01, k_\alpha = 2,326 \text{ (unilatéral)}$$

$$t = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|}{\sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}} = 6,37 > k_\alpha \Rightarrow \text{La glycémie est plus élevée chez les patients ayant eu des complications graves.}$$

2 – Comparaison de plusieurs pourcentages : test du KHI2 d'indépendance.

Calcul des effectifs théoriques ci :

	> 30		20 – 30		< 20		total
	obs(ni)	théo(ci)	ni	ci	ni	ci	
> 8	46	37	18	22,2	10	14,8	74
6,7 – 8	32	36	28	21,6	12	14,4	72
< 6,7	22	27	14	16,2	18	10,8	54
Total	100		60		40		200

$$\alpha = 0,05, \text{ d.d.l.} = 4, K_\alpha = 9,488$$

$$\chi^2 = \sum \frac{(n_i - c_i)^2}{c_i} = 13,3 > K_\alpha \Rightarrow \text{La glycémie dépend de l'indice de masse corporelle}$$

3 – Calcul du coefficient de corrélation entre les deux variables $x = \text{Pa}$ et $y = \text{GL}$:

$$r = \frac{\text{cov}(x, y)}{s_x s_y} = \frac{28155/30 - 8,9 \times 105}{0,8 \times 10} = 0,5$$

Comparaison du coefficient de corrélation à zéro : $H_0: \rho = 0 / H_1: \rho \neq 0$

$$\alpha = 0,01, \text{ d.d.l.} = 28, t_\alpha = 2,763$$

$$t = \frac{|r|}{\sqrt{1-r^2}} \sqrt{n-2} = 3,06 > t_\alpha \Rightarrow \text{La glycémie et la pression artérielle diastolique sont linéairement corrélées}$$

4 – Calcul de la moyenne et de l'écart-type des différences $d = \text{avant} - \text{après}$: $\bar{d} = 0,1, s_d = 0,25$

$$\alpha = 0,05, \text{ d.d.l.} = 7, t_\alpha = 2,365$$

L'intervalle de confiance de la moyenne des différences est donné par :

$$I_\alpha = \left[\bar{d} - t_\alpha \frac{s_d}{\sqrt{n}} ; \bar{d} + t_\alpha \frac{s_d}{\sqrt{n}} \right] = [-0,11 ; 0,31]$$

L'intervalle de confiance contient la valeur zéro. On peut conclure que les glycémies moyennes ne diffèrent pas significativement.

***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.