

ÉPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION – Décembre 2014**EXERCICE N° 1****ÉNONCÉ**

Un médicament a été administré par voie intraveineuse bolus à la dose de 200 mg à un patient. Le profil des concentrations plasmatiques a été le suivant :

temps (h)	Conc (mg/L)
0	25,5
0,5	17,2
1	12,7
4	5,8
8	3,2
12	1,7

QUESTION N° 1 :

Déterminer les paramètres pharmacocinétiques de ce médicament chez ce patient :

- Les temps de demi-vie de décroissance des concentrations
- A quel phénomène correspond chacune de ces demi-vies ?
- La clairance d'élimination plasmatique
- Le volume initial de distribution et le volume de distribution β ($Vd\beta$)

QUESTION N° 2 :

Les urines ont été recueillies sur une période de 8 heures suivant l'injection. La diurèse a été de 560 mL ; les concentrations urinaires en médicament de 12,5 mg/L. Calculer la clairance rénale d'élimination de ce médicament.

QUESTION N° 3 :

Une diminution du débit de filtration glomérulaire rénal est-elle susceptible de provoquer une modification de la clairance de ce médicament ?

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION – Décembre 2014

EXERCICE N° 2

ÉNONCÉ

Lors d'une expérimentation préclinique afin de tester un produit toxique A, on constitue un groupe de 50 animaux de laboratoire standardisés.

QUESTION N° 1 :

Le poids des animaux doit être distribué selon une loi normale de moyenne $\mu = 50\text{g}$ et d'écart-type $\sigma = 0,8\text{g}$.

On a relevé le poids des 50 animaux et la moyenne obtenue est égale à 49,8g. Ce résultat est-il conforme à la valeur standard ? ($\alpha = 0,05$)

QUESTION N° 2 :

Ces animaux sont répartis par tirage au sort en 5 groupes de 10 animaux chacun. On injecte le produit A à des doses croissantes (x en mg) du 1^{er} au 5^{ème} groupe et on mesure la survie (y en semaines) des animaux. Les résultats sont donnés ci-dessous :

Effectif	10	10	10	10	10
Dose x (en mg)	1	2	3	4	5
$\sum y$	60	40	20	8	5
$\sum y^2$	356,08	163,24	45,36	9,40	4,70

a. Calculer la pente b de la droite de régression de y en x.

b. Calculer l'écart-type de la pente s_b donné par l'expression $s_b = \sqrt{\frac{\sigma_y^2 / \sigma_x^2 - b^2}{n - 2}}$.

c. La pente diffère-t-elle de zéro ? ($\alpha = 0,01$)

d. Si on injecte le produit à la dose x = 6 mg, peut-on prévoir la survie ?

QUESTION N° 3 :

On veut comparer la survie d'animaux de laboratoire traités par A à celle d'animaux traités par un nouveau produit toxique B, dont on soupçonne qu'il peut, à dose égale, raccourcir la survie moyenne. On injecte à un groupe de 10 animaux la solution B à la dose 2 mg. Les survies (en semaines) sont les suivantes :

4 ; 3 ; 2 ; 4 ; 3 ; 5 ; 4 ; 3 ; 4 ; 5.

a. Vérifier que les variances des survies des animaux traités par A et B à la dose 2 mg, ne diffèrent pas significativement. ($\alpha = 0,05$)

b. La survie moyenne, à la dose 2 mg, des animaux traités par B est-elle plus courte que celle des animaux traités par A ? ($\alpha = 0,05$)

- c. Quelle est la plus petite différence de survie moyenne entre A et B pour laquelle on peut conclure à une différence significative ?

ÉPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION - Décembre 2014

EXERCICE N° 3

ÉNONCÉ

Pour contrôler un lot de gélules de prednisone 5 mg par spectrophotométrie d'absorption moléculaire, on pèse le contenu de 10 gélules ($m = 102 \text{ mg}$). On prélève 50 mg de cette poudre qui sont introduits dans une fiole jaugée de 25 mL. On complète la fiole avec de l'alcool R. Le mélange est agité et centrifugé. La solution surnageante est diluée au 1/50 par de l'alcool R. L'absorbance de cette solution est de 0,84 dans une cuve de 1 cm de trajet optique à 238 nm.

On réalise une gamme d'étalonnage à partir d'une solution-mère à 1 mg.mL^{-1} d'un lot A de prednisone matière première dans l'alcool R.

Les valeurs d'absorbance des solutions de la gamme à 238 nm sont les suivantes :

Concentration ($\mu\text{g. mL}^{-1}$)	0	10	20	30	40	50
Absorbance	0	0,37	0,74	1,11	1,48	1,60

QUESTION N° 1 :

Exprimer la teneur en mg de prednisone par gélule.

QUESTION N° 2 :

Si l'on considère la norme d'acceptation d'une forme pharmaceutique comme étant théorie $\pm 5 \%$, ce lot vous paraît-il conforme ?

QUESTION N° 3 :

La prednisone matière première d'un lot B utilisée dans la fabrication de ce lot de gélules, a été dosée d'après la pharmacopée européenne par spectrophotométrie à 238 nm, selon le protocole suivant : 0,100 g de prednisone sont pesés et introduits dans une fiole jaugée de 100 mL. On complète la fiole avec de l'alcool R. 2,0 mL de cette solution sont prélevés et introduits dans une fiole jaugée de 100 mL. On complète la fiole avec de l'alcool R.

Sachant que la masse molaire de la prednisone est $358,4 \text{ g.mole}^{-1}$ et que son coefficient d'absorption molaire est de 15232, calculer la valeur de l'absorbance (A) attendue avec le lot B de prednisone déclaré pur à 100 %.

QUESTION N° 4 :

Que pouvez-vous en conclure quant à la pureté de la prednisone du lot A utilisé pour l'étalonnage en comparant les valeurs d'absorbance obtenues avec les lots A et B de matière première de prednisone ?

QUESTION N° 5 :

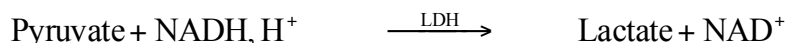
En conséquence, confirmez-vous votre réponse de la question 2 ? Sinon, quelle serait votre réponse ?

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION – Décembre 2014

EXERCICE N° 2

ÉNONCÉ

On souhaite mesurer dans un sérum la concentration catalytique de la lactate déshydrogénase (LDH) selon la réaction suivante :



QUESTION N° 1 :

A quelle longueur d'onde va-t-on effectuer la mesure spectrophotométrique ? Pourquoi ?

QUESTION N° 2 :

Si l'on considère que le K_m de la LDH pour le pyruvate est de l'ordre de 10^{-5} M , indiquer, en conditions optimales, l'ordre de grandeur de la concentration en pyruvate dans le milieu réactionnel de départ ?

QUESTION N° 3 :

La concentration catalytique de la LDH est mesurée à partir de 10 μl de sérum introduits dans une cuve réactionnelle contenant 290 μl de milieu réactionnel dont la composition correspond aux conditions conventionnelles définissant l'unité catalytique de LDH et contenant notamment 0,164 mmol/L de NADH, H^+ .

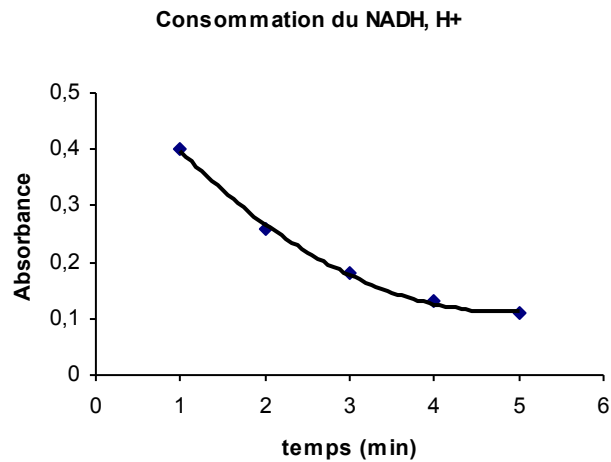
Quelle est l'absorbance théorique dans la cuve au temps $t = 0$ de la réaction ?

(Coefficient d'absorbance molaire du NADH, H^+ à la longueur d'onde de mesure = $6300 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$). On suppose que seul le NADH, H^+ absorbe à cette longueur d'onde et que la cuve a un trajet optique de 1 cm.

QUESTION N° 4 :

La cinétique obtenue pour le sérum d'une patiente est représentée sur le graphique suivant.

- Est-on dans des conditions de vitesse initiale ? Argumentez votre réponse.
- Que préconisez-vous pour mesurer la concentration catalytique de LDH ?



QUESTION N° 5 :

La concentration catalytique sérique de LDH pour un autre patient est de 135 U/L.

- a) Quelle est la signification de cette valeur en terme de consommation théorique de substrat (en $\mu\text{mol.L}^{-1}.\text{min}^{-1}$) dans le sérum et dans la cuve réactionnelle.
- b) En prenant comme limite pour rester en conditions de vitesse initiale une consommation en substrat $\leq 5\%$, quel est, pour ce sérum, l'intervalle de temps maximum correspondant à ces conditions ?

ÉPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION - Décembre 2014

EXERCICE N° 5

ÉNONCÉ

On se propose d'évaluer l'influence de l'alcool sur les accidents vasculaires cérébraux (AVC). Pour cela, 60000 femmes âgées de 35 à 59 ans sont suivies régulièrement pendant 5 ans. Leur consommation moyenne quotidienne d'alcool est évaluée et convertie en quantité d'alcool pur ingérée (en g).

Les résultats sont les suivants :

75 femmes ont fait un AVC parmi les 30 000 qui ne boivent pas d'alcool.

Sur les 10 000 femmes ingérant plus de 15 g d'alcool pur par jour, 450 ont fait un AVC.

Parmi les 20 000 femmes ingérant moins de 15 g d'alcool pur par jour, 210 ont fait un AVC.

QUESTION N° 1 :

Construire le tableau de contingence correspondant aux résultats de cette étude.

QUESTION N° 2 :

De quel type d'étude s'agit-il ?

QUESTION N° 3 :

Quel est le risque relatif de faire un AVC chez les femmes ingérant moins de 15 g d'alcool pur par jour par rapport aux non-consommatrices ?

QUESTION N° 4 :

Même question chez les femmes ingérant plus de 15 g d'alcool pur par jour ?

QUESTION N° 5 :

Que pouvez-vous en conclure ?

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION – Décembre 2014

EXERCICE N° 1

PROPOSITIONS DE REPONSES*

**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.*

1) REPONSES QUESTION N° 1 :

a. La représentation graphique met en évidence une pente terminale composée des trois derniers points correspondant à la fonction : $B.e^{-Ln2/T1/2_{\beta}.t}$
Avec $B = 10,5 \text{ mg/L}$ et $T1/2_{\beta} = 4,67 \text{ h}$

En appliquant la méthode des résidus aux trois autres (premiers) points :
 δ = Concentration observée – Concentration sur la droite correspondant à cette pente terminale*

(*la valeur de cette concentration peut être obtenue par le calcul - $B.e^{-Ln2/T1/2_{\beta}.t}$ - ou graphiquement)

temps (h)	Conc (mg/L)	$B.e^{-Ln2/T1/2_{\beta}.t}$	δ
0	25,5	10,5	15,0
0,5	17,2	9,7	7,5
1	12,7	9,0	3,7

En reportant les valeurs de δ sur le graphe, on observe que les 3 différences sont alignées sur une droite correspondant à la fonction : $A.e^{-Ln2/T1/2_{\alpha}.t}$
Avec $A = 15 \text{ mg/L}$ et $T1 / 2_{\alpha} = 0,5 \text{ h}$

b. $T1 / 2_{\beta}$ correspond à la demi-vie d'élimination et $T1 / 2_{\alpha}$ à la demi-vie de distribution

c. $CL = \text{Dose} / AUC$ avec $AUC = B / \beta + A / \alpha$ $\beta = 0,693 / 4,67$ et $\alpha = 0,693 / 0,5$
avec $\beta = Ln2 / T1 / 2_{\beta}$ et $\alpha = Ln2 / T1 / 2_{\alpha}$ $\beta = 0,15 \text{ h}^{-1}$ $\alpha = 1,4 \text{ h}^{-1}$
 $CL = 200 \text{ mg} / 80,7 \text{ mg} / L \times h = 2,48 \text{ L/h}$
 $AUC = 10,5 / 0,15 + 15 / 1,4 = 80,7 \text{ mg/L} \times h$

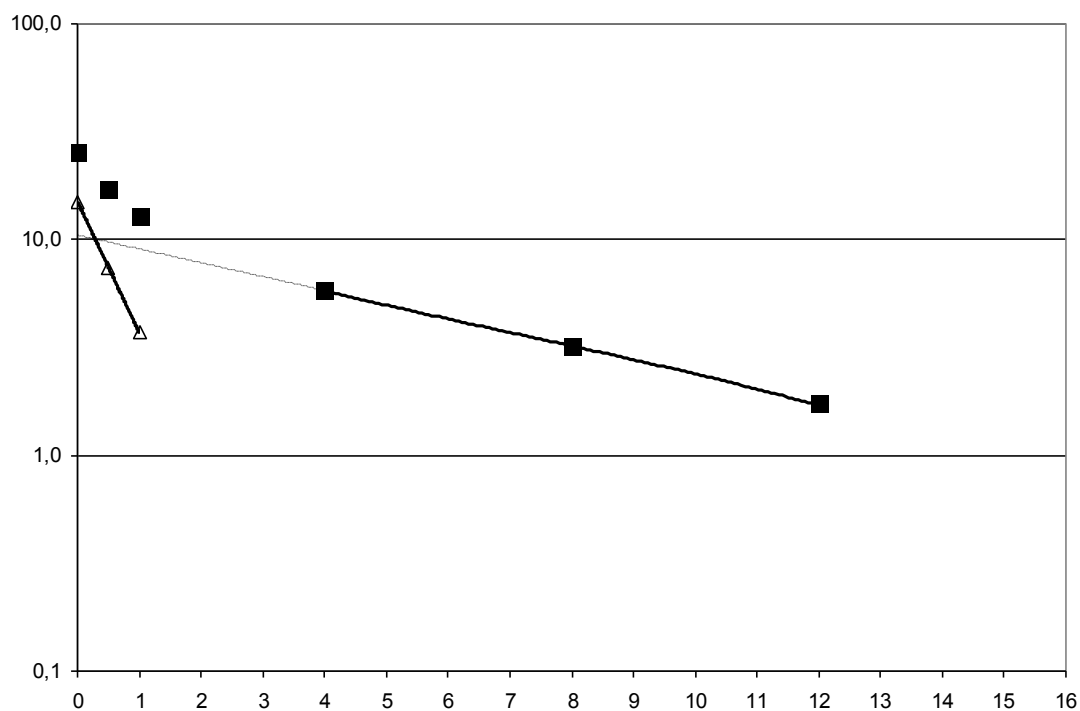
d. $Vd \text{ initial} = \text{Dose} / Ct=0 = 200 \text{ mg} / 25,5 \text{ mg/L} = 7,84 \text{ L}$
 $Vd_{\beta} = CL / \beta = 16,5 \text{ L}$

2) REPONSES QUESTION N° 2 :

Quantité éliminée sous forme inchangée durant les 8 premières heures : $Ae_{0 \rightarrow 8 \text{ h}} = 12,5 \text{ mg/L} \times 0,56 \text{ L} = 7 \text{ mg}$
 $CL_{\text{rénale}} = Ae_{0 \rightarrow 8 \text{ h}} / AUC_{0 \rightarrow 8 \text{ h}}$
Avec $AUC_{0 \rightarrow 8 \text{ h}} = AUC_{\infty} - AUC_{8 \text{ h} \rightarrow \infty}$ et $AUC_{8 \text{ h} \rightarrow \infty} = C8h/\beta$
 $AUC_{0 \rightarrow 8 \text{ h}} = 80,7 - 3,2 / 0,15 = 59,4 \text{ mg/L} \times h$
 $CL_{\text{rénale}} = 7 / 59,4 = 0,12 \text{ L/h}$

3) REPONSES QUESTION N° 3 :

3) La clairance rénale de ce médicament est négligeable par rapport à la clairance totale ($CL_{\text{rénale}}/CL = 0,12 / 2,48 \approx 5 \%$), aussi une diminution du débit de filtration glomérulaire ne s'accompagnera pas d'une modification significative de la clairance de ce médicament (possibilité de conclure par la seule considération de la faible quantité éliminée dans les urines durant les 8 premières heures – 7 mg - alors que dans le même temps les concentrations ont pourtant diminué significativement indiquant qu'une grande proportion de la dose, 200 mg, a été éliminée par voie non rénale).



EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION – Décembre 2014

EXERCICE N° 2

PROPOSITIONS DE REPONSES*

**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.*

1) REPONSES QUESTION N° 1 :

$$n = 50$$

comparaison d'une moyenne à une moyenne théorique $\mu_0 = 50g$: $H_0(\mu = \mu_0) / H_1(\mu \neq \mu_0)$

$$z = \frac{|m - \mu_0|}{\sigma / \sqrt{n}} = 1,77 < 1,96 \Rightarrow \text{les résultats expérimentaux sont conformes à la valeur standard.}$$

2) REPONSES QUESTION N° 2 :

$$n = 50$$

$$\sum x = 150 \quad \sum x^2 = 550 \quad \sum y = 133 \quad \sum y^2 = 578,78 \quad \sum xy = 257$$

$$\bar{x} = \frac{\sum x}{n} = 3 \quad \bar{y} = \frac{\sum y}{n} = 2,66$$

$$\sigma_x^2 = \frac{\sum x^2}{n} - \bar{x}^2 = 2 \quad \sigma_y^2 = \frac{\sum y^2}{n} - \bar{y}^2 = 4,5 \quad \text{cov}(x, y) = \frac{\sum xy}{n} - \bar{x} \cdot \bar{y} = -2,84$$

a. la pente de la droite de régression de y en x : $b = \frac{\text{cov}(x, y)}{\sigma_x^2} = -1,42$

b. l'écart-type de la pente s_b : $s_b = \sqrt{\frac{\sigma_y^2 / \sigma_x^2 - b^2}{n - 2}} = 0,0698$

c. comparaison de la pente à 0 : $H_0 : \beta = 0 / H_1 : \beta \neq 0$

$$t = \frac{|b|}{s_b} = 20,35 \gg 2,576 \text{ (d.d.l. = 48)} \Rightarrow \text{la pente diffère de 0, la survie décroît de la dose 1 à 5.}$$

d. on ne peut pas prévoir la survie à la dose 6 : on ne peut pas extrapoler en dehors du domaine étudié.

3) REPONSES QUESTION N° 3 :

$$\text{dose 2, } n_A = n_B = 10$$

$$\text{produit A : } \bar{y}_A = 4 \quad s_A^2 = \frac{n_A}{n_A - 1} \left(\frac{\sum y^2}{n_A} - \bar{y}^2 \right) = 0,36$$

$$\text{produit B : } \bar{y}_B = 3,7 \quad s_B^2 = 0,9$$

a. comparaison des variances : $H_0 : \sigma_A^2 = \sigma_B^2$ / $H_1 : \sigma_A^2 \neq \sigma_B^2$

$$F = \frac{s_B^2}{s_A^2} = \frac{0,9}{0,36} = 2,5 < 4,03 \quad (\text{ddl} = 9,9) \Rightarrow \text{les 2 séries A et B ont la même variance.}$$

b. comparaison des moyennes : échantillons indépendants ($n < 30$) : $H_0 : \mu_A = \mu_B$ / $H_1 : \mu_A > \mu_B$

$$\bar{y}_A - \bar{y}_B = 0,3$$

$$\text{la variance commune : } s_C^2 = \frac{(n_A - 1)s_A^2 + (n_B - 1)s_B^2}{n_A + n_B - 2} = \frac{s_A^2 + s_B^2}{2} = 0,63$$

$$t = \frac{\bar{y}_A - \bar{y}_B}{\sqrt{s_C^2 \left(\frac{1}{n_A} + \frac{1}{n_B} \right)}} = 0,845 < 1,734 \quad (\text{d.d.l.} = 18) \Rightarrow \text{la survie des animaux traités par B n'est pas plus courte que celle des animaux traités par A.}$$

c. la différence de survie moyenne entre A et B d est telle que :

$$\frac{d}{\sqrt{s_C^2 \left(\frac{1}{n_A} + \frac{1}{n_B} \right)}} = 1,734 \Rightarrow d = 1,734 \times \sqrt{\frac{0,63}{5}} = 0,62$$

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION – Décembre 2014

EXERCICE N° 3

PROPOSITIONS DE REPONSES*

**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.*

1) REPONSES QUESTION N° 1 :

L'étalonnage est linéaire jusqu'à 40 µg.mL⁻¹ (A = 1,48)
A = 0,37 pour 10 µg/mL
L'absorbance mesurée 0,84 entre dans ce domaine de linéarité.
10 gélules = 102 mg poudre (10,2 mg par gélule)
50 mg qsp 25 mL alcool
dilution au 1/50 → 40 µg/mL de solution de poudre

A = 0,84 (selon la courbe)

$$10 \times \frac{0,84}{0,37} = 22,70 \mu\text{g/mL}$$

40 µg de poudre contient 22,70 µg de prednisone

$$10,2 \text{ mg contient } 10,2 \times \frac{22,7}{40} \text{ mg de prednisone}$$
$$= 5,79 \text{ mg}$$

2) REPONSES QUESTION N° 2 :

Lot non conforme (norme à la fabrication ± 5 %) car

$$= \frac{\text{calculé} - \text{théorique}}{\text{théorique}} \times 100 = \frac{5,79 - 5}{5} = 15,8 \%$$

Ecart pour ce lot 15,8 %.

3) REPONSES QUESTION N° 3 :

Concentration de la solution soumise à mesure :
100 mg/100 mL diluée au 1/50 soit 20 mg.L⁻¹

- Une solution à 1g/L a une absorbance de $\frac{15232}{358,4} = 42,5$

- Pour la solution à 20 mg.L⁻¹

$$A = \frac{42,5}{50} = 0,85$$

20 mg.L⁻¹ appartenant au domaine de linéarité A = 0,85

4) REPONSES QUESTION N° 4 :

Pour le lot A de prednisone matière première, ayant servi à l'étalonnage, 20 mg.L⁻¹ correspond à une absorbance de 0,74 au lieu de 0,85, valeur obtenue pour le lot B.

Le lot A de prednisone matière première qui a servi à l'étalonnage n'est donc pas pur. Il s'est soit dégradé pendant le stockage, soit il a été livré avec des impuretés.

5) REPONSES QUESTION N° 5 :

La réponse à la question 2 est à revoir. En théorie, on pourrait apporter une correction :

multiplication par le facteur $\frac{0,74}{0,85} = 0,87$. La teneur en prednisone dans chaque gélule devient

5,79 x 0,87 = 5,04 mg (ou + 0,8 % exprimé en pourcentage). Le lot est donc conforme en théorie.

Dans la pratique, un nouveau contrôle avec le lot B de matière première doit être envisagé.

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION – Décembre 2014

EXERCICE N° 4

PROPOSITIONS DE REPONSES*

**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.*

1) REPONSES QUESTION N° 1 :

340 nm = maximum d'absorbance du NADH, H^+ qui va disparaître au fur et à mesure de l'avancement de la réaction. A cette longueur d'onde le NAD^+ n'absorbe pas.

2) REPONSES QUESTION N° 2 :

Pour déterminer une activité enzymatique, le substrat doit être en large excès, classiquement à une concentration supérieure à 10 Km, c'est à dire, ici supérieure à 10^{-4} M.

3) REPONSES QUESTION N° 3 :

$$A = 0,164.10^{-3} \times \frac{6300 \times 290}{300} = 0,999$$

4) REPONSES QUESTION N° 4 :

a) Les conditions de vitesse initiale ne sont pas respectées pour la lecture (il faut au minimum 3 points alignés pour conclure à une cinétique linéaire).

b) Diluer le sérum.

5) REPONSES QUESTION N° 5 :

a)
- 1 litre de sérum contient une quantité de LDH capable dans des conditions conventionnelles de consommer 135 μ moles de substrat par minute.

- dans la cuve : la consommation théorique de NADH en μ mol.L⁻¹.min⁻¹ est de :

$$\frac{135}{30} = 4,5 \mu\text{mol.L}^{-1}.\text{min}^{-1}$$

b)
 5% du NADH = $0,164.10^{-3} \times \frac{290}{300} \times 0,05 = 7,927.10^{-6}$ M. Cette concentration est consommée par le sérum du patient en :

$$\Delta t = \frac{60 \times 7,927 \cdot 10^{-6}}{4,5 \cdot 10^{-6}} = 105,6 \text{ secondes}$$

La mesure de la concentration catalytique en LDH doit être réalisée dans un intervalle du temps inférieur à 105 s.

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION – Décembre 2014

EXERCICE N° 5

PROPOSITIONS DE REPONSES*

**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.*

1) REPONSES QUESTION N° 1 :

	AVC ⁺	AVC ⁻	Total
Pas d'alcool	75	29925	30000
< 15 g	210	19790	20000
> 15 g	450	9550	10000

2) REPONSES QUESTION N° 2 :

Enquête épidémiologique à visée explicative, étiologique ou analytique.
Etude de cohortes, prospective, exposés/non exposés.

3) REPONSES QUESTION N° 3 :

$$RR = \frac{\text{IncidenceAVC} / \text{femmes} < 15 \text{ g d'alcool}}{\text{IncidenceAVC} / \text{femmes pas d'alcool}} = \frac{210 / 20000}{75 / 30000} = 4,2$$

4) REPONSES QUESTION N° 4 :

$$RR = \frac{\text{IncidenceAVC} / \text{femmes} > 15 \text{ g d'alcool}}{\text{IncidenceAVC} / \text{femmes pas d'alcool}} = \frac{450 / 10000}{75 / 30000} = 18$$

5) REPONSES QUESTION N° 5 :

Le fait de consommer une quantité de moins de 15 g d'alcool pur par jour multiplie par 4,2 le risque de faire un AVC chez la femme, par rapport à une non consommatrice.
Le fait de consommer une quantité de plus de 15 g d'alcool pur par jour multiplie par 18 le risque de faire un AVC chez la femme, par rapport à une non consommatrice.
Il existe une relation « dose-réponse ».