

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION**Exercice N° 1 (40 points)****Enoncé**

Une céphalosporine de 3^{ème} génération est administrée par voie intramusculaire (IM) à la dose de 1 g. Le pic sérique est égal à $24 \mu\text{g.mL}^{-1}$ (C_{max}). A partir de ce C_{max} , la cinétique sérique suit une fonction mono-exponentielle. Le temps de demi-vie d'élimination sérique est égal à 1 h. La concentration minimale inhibitrice (CMI) de la plupart des germes sensibles à cet antibiotique est inférieure à $0,5 \mu\text{g.mL}^{-1}$.

Questions**QUESTION N° 1 :**

Pendant combien de temps (en heures) après l'obtention du pic sérique, la dose de 1 g par voie IM permet-elle de se maintenir au-dessus de cette CMI ?

QUESTION N° 2 :

Calculer la valeur de la clairance sérique totale CL de cette céphalosporine, sachant que le volume apparent de distribution (V_d) pour cet antibiotique est égal à 22,5 L.

QUESTION N° 3 :

Par voie intraveineuse (IV), la cinétique sérique de cette céphalosporine suit un modèle d'élimination monocompartimental.

Quelle est la dose d'antibiotique à administrer par voie IV rapide pour obtenir immédiatement la concentration sérique de $10 \mu\text{g.mL}^{-1}$?

QUESTION N° 4 :

Cet antibiotique est administré en perfusion IV continue.

Quelle est la vitesse de perfusion nécessaire pour obtenir une concentration sérique d'état d'équilibre (C_{eq}) stable et égale à $10 \mu\text{g.mL}^{-1}$?

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION**Exercice N° 2 (40 points)****Enoncé**

Les deux questions sont indépendantes.

On veut doser la vitamine E dans les hématies de patients, récupérées après centrifugation d'un sang total.

Questions**QUESTION N° 1 :**

Pour un patient A, on procède de la façon suivante :

A 0,5 mL de culot de globules rouges (GR_1), on ajoute 200 μ L de solution d'hydroxyde de potassium ; on chauffe à 70°C.

On ajoute 2,5 mL d'eau distillée et 5 mL d'heptane. On agite jusqu'à obtention de l'équilibre. La phase heptanique est récupérée puis évaporée à sec. Le résidu est dissous dans 50 μ L de méthanol.

On injecte 10 μ L de cette solution méthanolique dans une colonne de chromatographie.

La surface du pic de vitamine E obtenu est de 1500 unités.

Le rendement d'extraction est de 91,5 %.

Les surfaces des pics obtenues après injection directe de 10 μ L de deux solutions étalons de vitamine E de concentrations respectives 0,05 et 0,10 $mg \cdot mL^{-1}$ sont 1000 et 2000 unités.

Quelle est la concentration (en $mg \cdot L^{-1}$) en vitamine E dans les hématies de ce patient ?

QUESTION N° 2 :

Pour un patient B, un autre protocole de dosage de la vitamine E érythrocytaire en deux temps est proposé sur un nouveau culot de globules rouges (GR_2) :

a) Dans un premier temps, à 5 mL d'un culot de GR_2 on ajoute 200 μ L d'hydroxyde de potassium ; on chauffe à 70°C.

On ajoute 2,5 mL d'eau distillée. On extrait à l'aide de 5 mL d'heptane contenant un étalon interne. La phase heptanique récupérée est évaporée à sec. Le résidu est dissous dans 50 μ L de méthanol.

On injecte 20 μ L de cette solution méthanolique. On obtient la valeur de 0,36 pour le rapport de la surface du pic de vitamine E sur la surface du pic de l'étalon interne.

b) Dans un deuxième temps, deux autres échantillons de culot de GR_2 sont préparés de la manière suivante :

- Dans un premier tube, on ajoute à 5 mL de culot de GR_2 , 200 μ L d'hydroxyde de potassium ; on chauffe à 70°C. On ajoute 2,5 mL d'eau distillée et 100 μ L de solution de Vitamine E à 0,25 $g \cdot L^{-1}$.

- Dans un second tube, on ajoute à 5 mL de culot de GR_2 , 200 μ L d'hydroxyde de potassium ; on chauffe à 70°C. On ajoute 2,5 mL d'eau distillée et 200 μ L de solution de Vitamine E à 0,25 $g \cdot L^{-1}$.

30

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION**Exercice N° 2 (40 points)**

Ces deux échantillons sont extraits à l'aide de 5 mL d'heptane contenant le même étalon interne. La phase heptanique récupérée est évaporée à sec. Le résidu est dissous dans 50 μL de méthanol.

On injecte 20 μL de chacune des solutions méthanoliques obtenues. Les rapports de la surface du pic de vitamine E sur la surface du pic de l'étalon interne sont respectivement 0,56 et 0,76.

Quelle est la concentration (mg.L^{-1}) en vitamine E dans les hématies de ce patient ?

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION**Exercice N° 3 (40 points)****Enoncé**

Un essai thérapeutique randomisé a été réalisé pour comparer la qualité de vie de deux groupes de 100 patients chacun, souffrant d'insuffisance cardiaque chronique.

Le groupe A bénéficiait de la prise en charge clinique habituelle en ambulatoire tandis que le groupe B bénéficiait d'un programme d'éducation thérapeutique.

Le critère principal de jugement est la qualité de vie mesurée par l'échelle SF-36. Le questionnaire SF-36 est un auto-questionnaire qui s'organise autour de 36 questions permettant de calculer deux scores composites correspondant à la composante physique PCS et à la composante mentale MCS.

Répondre aux questions suivantes en considérant pour chaque test un risque α de 5%.

Les questions peuvent être traitées séparément. Les réponses doivent être justifiées.

Questions**QUESTION N° 1 :**

27 % des patients du groupe A et 15 % des patients du groupe B vivaient seuls.

Ces deux proportions sont-elles significativement différentes ?

QUESTION N° 2 :

L'intervalle de confiance à 95 % du score moyen PCS était de :

50 ± 20 dans le groupe A et

58 ± 25 dans le groupe B.

a) Les scores PCS sont-ils plus dispersés dans le groupe B que dans le groupe A ?

b) Le score moyen PCS est-il significativement plus élevé dans le groupe B ?

QUESTION N° 3 :

Un coefficient de corrélation $r = -0,13$ a été obtenu dans le groupe A, entre le score PCS et l'âge.

Le score PCS est-il linéairement corrélé avec l'âge dans cette population ?

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION**Exercice N° 4 (40 points)****Enoncé**

On veut mesurer la concentration catalytique de la glutamate déshydrogénase (GLDH) d'une préparation purifiée dont la concentration en protéines totales est de 1,6 mg/mL.

Pour cela, on introduit successivement dans une cuve réactionnelle :

- 20 μL d'une solution de sulfate d'ammonium
- 240 μL d'un tampon à pH 8,0
- 10 μL d'une solution de NADH, H^+
- 10 μL de la préparation purifiée
- 20 μL d' α -cétooglutarate.

Questions**QUESTION N° 1 :**

- Quelles sont les conditions opératoires à respecter pour que la vitesse de la réaction enzymatique ne dépende que de l'activité enzymatique à mesurer ?
- Ecrire la réaction catalysée par la GLDH dans les conditions de mesure. Donner un ordre de grandeur de la concentration de chaque substrat par rapport à son K_m pour que la mesure de la vitesse initiale soit optimisée ?
- Quel est le rôle du tampon et l'influence de la température ?

QUESTION N° 2 :

- La valeur absolue de la variation d'absorbance à 340 nm, lue sur la partie linéaire de la cinétique et pour un trajet optique de 5 mm, est de 0,041 par minute. Préciser le sens de cette variation d'absorbance et justifier le choix de la longueur d'onde.
- Calculer la concentration catalytique de la GLDH dans la préparation purifiée.
- Sachant que la masse moléculaire de la GLDH est de 560 kDa, calculer son activité spécifique.
- En supposant que l'enzyme de la préparation soit pure, calculer son activité moléculaire spécifique k_{cat} (on suppose que la vitesse initiale est mesurée dans des conditions opératoires de vitesse maximale).

NB :

Les résultats seront exprimés en prenant comme unités : le litre, le gramme, la minute et pour les quantités catalytiques, l'unité U et le nanokatal.

La valeur du coefficient d'absorbance linéique molaire du NADH, H^+ à 340 nm est de $6300 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$.

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION**Exercice N° 5 (40 points)****Enoncé**

Dans le cadre de la politique de Santé Publique, des études ont été conduites afin de mettre en œuvre des actions de prévention du saturnisme.

Ces études ont été réalisées dans une ville comptant plus de 10% d'habitat ancien (c'est-à-dire construit avant 1949) et plus de 20 000 habitants.

Dans une première étude (Etude 1), il a été demandé aux médecins, sensibilisés au préalable, de prescrire une plombémie pour tout enfant vu en consultation entre le 1^{er} janvier et le 31 mars 2016, et présentant, selon les déclarations des parents, au moins un des critères suivants :

- logement dans un habitat ancien
- présence de peintures au plomb dans l'habitat
- exposition professionnelle au plomb pour au moins un des parents
- consommation régulière de tabac pour au moins un des parents.

Les résultats des plombémies mesurées chez les enfants sont présentés dans le Tableau N°1.

Tableau N°1 : Etude 1 - Plombémies mesurées chez les enfants vus entre le 1^{er} janvier et le 31 mars 2016.

Enfants	Plombémie (µg /L)	Age (années)	Genre	Habitat	Peinture au plomb	Exposition professionnelle pour au moins un des parents	Tabagisme pour au moins un des parents
1	15	2	F	ancien	oui	non	oui
2	23	5	F	récent	non	oui	non
3	12	4	M	récent	non	non	oui
4	80	8	M	récent	non	oui	non
5	35	4	F	récent	non	oui	oui
6	89	6	M	ancien	oui	non	oui
7	115	9	F	ancien	non	oui	oui
8	47	2	M	récent	non	oui	non
9	97	10	F	ancien	oui	oui	oui
10	32	4	M	récent	oui	non	non
11	41	7	M	récent	non	oui	non
12	90	8	M	récent	non	non	oui
13	33	4	F	ancien	non	non	non
14	68	9	M	ancien	oui	oui	oui
15	21	2	F	récent	non	non	oui
16	22	3	F	récent	non	non	oui
17	142	10	M	ancien	oui	oui	non
18	112	7	F	ancien	oui	oui	oui
19	71	4	M	ancien	oui	oui	oui
20	81	6	M	ancien	oui	oui	non

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION**Exercice N° 5 (40 points)**

Parallèlement, une seconde étude (Etude 2) a été réalisée. Tous les enfants présentant des troubles cognitifs (diagnostic établi selon des critères de référence) ont été inclus suite à une consultation dans le service de pédiatrie d'un établissement de santé de la ville au cours de l'année 2016. Chaque enfant présentant des troubles cognitifs a été apparié à un enfant de même âge, de même sexe, et résidant dans la même ville.

Plusieurs facteurs de risque ont été étudiés (lieu de résidence, professions des parents, consommation de tabac dans le foyer et plombémie). Le Tableau N°2 présente la répartition des enfants en fonction de leur plombémie et de la présence ou non de troubles cognitifs.

Tableau N°2 : Etude 2 - Répartition des enfants en fonction de la plombémie et des troubles cognitifs

	Présence de troubles cognitifs	Absence de troubles cognitifs
Plombémie strictement supérieure à 100 µg/L	18	6
Plombémie comprise entre 50 et 100 µg/L	20	10
Plombémie strictement inférieure à 50 µg/L	50	72

Questions**QUESTION N° 1 :**

Calculer la moyenne et l'écart type de la plombémie des enfants inclus dans l'étude 1 ?

QUESTION N° 2 :

Dans la population de l'étude 1, peut-on mettre en évidence une corrélation linéaire entre la plombémie et l'âge des enfants, au risque $\alpha = 5\%$?

QUESTION N° 3 :

Dans l'étude 1, les plombémies des enfants résidant dans un habitat ancien (A) sont-elles en moyenne différentes (au risque $\alpha = 5\%$) des plombémies des enfants résidant dans un habitat récent (R) ?

QUESTION N° 4 :

Pour chacune des deux études (Etude 1 et Etude 2) réalisées, indiquer avec précision le type d'enquête épidémiologique.

Question N°5

Dans l'étude 2, peut-on mettre en évidence une association entre les troubles cognitifs et la plombémie chez ces enfants ?

Question N°6

Dans l'étude 2, considérant comme valeur de référence, une plombémie strictement inférieure à 50 µg/L, calculer pour chacun des autres niveaux de plombémie l'*Odd Ratio* (OR) et son intervalle de confiance à 95%. Interpréter les résultats.

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° (40 points)

Enoncé

Une céphalosporine de 3^{ème} génération est administrée par voie intramusculaire (IM) à la dose de 1 g. Le pic sérique est égal à $24 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ (C_{max}).

A partir de ce C_{max} , la cinétique sérique suit une fonction mono-exponentielle.

Le temps de demi-vie d'élimination sérique est égal à 1 h.

La concentration minimale inhibitrice (CMI) de la plupart des germes sensibles à cet antibiotique est inférieure à $0,5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$.

Questions

QUESTION N° 1 :

Pendant combien de temps (en heures) après l'obtention du pic sérique, la dose de 1 g par voie IM permet-elle de se maintenir au-dessus de cette CMI ?

Proposition de réponse

$$T_{1/2e} \text{ sérique} = \frac{\ln 2}{k_{el}}$$

avec k_{el} = constante de vitesse d'élimination sérique

$$\text{donc } k_{el} = \frac{\ln 2}{T_{1/2e}} = \frac{0,693}{1\text{h}} = 0,693 \text{ h}^{-1}$$

$$CMI = C_{\text{max}} e^{-k_{el} \cdot t}$$

$$\frac{0,5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}}{24 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}} = e^{-0,693 \text{ h}^{-1} \cdot t}$$

$$\ln \frac{0,5}{24} = \ln e^{-0,693 \text{ h}^{-1} \cdot t}$$

$$3,871 = 0,693 \text{ h}^{-1} \cdot t$$

$$\frac{3,871}{0,693 \text{ h}^{-1}} = 5,59 \text{ h}$$

QUESTION N° 2 :

Calculer la valeur de la clairance sérique totale CL de cette céphalosporine, sachant que le volume apparent de distribution (V_d) pour cet antibiotique est égal à 22,5 L.

Proposition de réponse

$$CL = V_d \times k_{el}$$

$$CL = 22,5 \text{ L} \times 0,693 \text{ h}^{-1} = 15,6 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$$

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° (40 points)

QUESTION N° 3 :

Par voie intraveineuse (IV), la cinétique sérique de cette céphalosporine suit un modèle d'élimination monocompartimental.

Quelle est la dose d'antibiotique à administrer par voie IV rapide pour obtenir immédiatement la concentration sérique de $10 \mu\text{g.mL}^{-1}$?

Proposition de réponse

$$C_0 = \frac{D_{IV}}{V_{ID}} \text{ en modèle monocompartimental } V_{ID} = V_d$$

$$\text{donc } C_0 = \frac{D_{IV}}{V_d}$$

$$V_d \times C_0 = D_{IV}$$

$$D_{IV} = 22,5 \text{ L } 10 \text{ mg.L}^{-1} = 225 \text{ mg}$$

QUESTION N° 4 :

Cet antibiotique est administré en perfusion IV continue.

Quelle est la vitesse de perfusion nécessaire pour obtenir une concentration sérique d'état d'équilibre (C_{eq}) stable et égale à $10 \mu\text{g.mL}^{-1}$?

Proposition de réponse

$$\text{A l'état d'équilibre } V_{\text{perf}} = V_{\text{élimination}} = CL \times C_{eq}$$

$$15,6 \text{ L.h}^{-1} \times 10 \text{ mg.L}^{-1} = 156 \text{ mg.h}^{-1}$$

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION**Exercice N° (40 points)****Enoncé**

Les deux questions sont indépendantes.

On veut doser la vitamine E dans les hématies de patients, récupérées après centrifugation d'un sang total.

Questions**QUESTION N° 1 :**

Pour un patient A, on procède de la façon suivante :

A 0,5 mL de culot de globules rouges (GR_1), on ajoute 200 μ L de solution d'hydroxyde de potassium ; on chauffe à 70°C.

On ajoute 2,5 mL d'eau distillée et 5 mL d'heptane. On agite jusqu'à obtention de l'équilibre. La phase heptanique est récupérée puis évaporée à sec. Le résidu est dissous dans 50 μ L de méthanol.

On injecte 10 μ L de cette solution méthanolique dans une colonne de chromatographie.

La surface du pic de vitamine E obtenu est de 1500 unités.

Le rendement d'extraction est de 91,5 %.

Les surfaces des pics obtenues après injection directe de 10 μ L de deux solutions étalons de vitamine E de concentrations respectives 0,05 et 0,10 mg.mL^{-1} sont 1000 et 2000 unités.

Quelle est la concentration (en mg.L^{-1}) en vitamine E dans les hématies de ce patient ?

Proposition de réponse

Une surface de 2000 unités correspond à une quantité injectée de 1 μ g ; une surface de 1000 unités à 0,5 μ g.

On considère la relation linéaire, donc 1500 unités correspond à 0,75 μ g injectés.

Le résidu méthanolique contient : $5 \times 0,75 = 3,75$ μ g de vitamine E.

Le rendement d'extraction étant de 91,5 %, la quantité de vitamine E contenue dans les 0,5 mL de globules rouges est de $3,75/0,915 = 4,1$ μ g.

La concentration dans les globules rouges est 8,2 $\mu\text{g mL}^{-1}$, soit 8,2 mg.L^{-1} .

QUESTION N° 2 :

Pour un patient B, un autre protocole de dosage de la vitamine E érythrocytaire en deux temps est proposé sur un nouveau culot de globules rouges (GR_2) :

a) Dans un premier temps, à 5 mL d'un culot de GR_2 on ajoute 200 μ L d'hydroxyde de potassium ; on chauffe à 70°C. On ajoute 2,5 mL d'eau distillée. On extrait à l'aide de 5 mL d'heptane contenant un étalon interne. La phase heptanique récupérée est évaporée à sec. Le résidu est dissous dans 50 μ L de méthanol.

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° (40 points)

On injecte 20 μL de cette solution méthanolique. On obtient la valeur de 0,36 pour le rapport de la surface du pic de vitamine E sur la surface du pic de l'étalon interne.

b) Dans un deuxième temps, deux autres échantillons de culot de GR_2 sont préparés de la manière suivante :

- Dans un premier tube, on ajoute à 5 mL de culot de GR_2 , 200 μL d'hydroxyde de potassium ; on chauffe à 70°C . On ajoute 2,5 mL d'eau distillée et 100 μL de solution de Vitamine E à $0,25 \text{ g.L}^{-1}$.

- Dans un second tube, on ajoute à 5 mL de culot de GR_2 , 200 μL d'hydroxyde de potassium ; on chauffe à 70°C . On ajoute 2,5 mL d'eau distillée et 200 μL de solution de Vitamine E à $0,25 \text{ g.L}^{-1}$.

Ces deux échantillons sont extraits à l'aide de 5 mL d'heptane contenant le même étalon interne. La phase heptanique récupérée est évaporée à sec. Le résidu est dissous dans 50 μL de méthanol.

On injecte 20 μL de chacune des solutions méthanoliques obtenues. Les rapports de la surface du pic de vitamine E sur la surface du pic de l'étalon interne sont respectivement 0,56 et 0,76.

Quelle est la concentration (mg.L^{-1}) en vitamine E dans les hématies de ce patient ?

Proposition de réponse

a) $\frac{S_{\text{vitE}}}{S_{\text{EI}}} = 0,36$ obtenu à partir de 5 mL de GR

b) Les surcharges sont de 25 et 50 μg respectivement

$$\frac{S_{\text{vitE}}}{S_{\text{EI}}} = 0,56 \text{ obtenu à partir de 5 mL de GR + surcharge de } 25 \mu\text{g}$$

$$\frac{S_{\text{vitE}}}{S_{\text{EI}}} = 0,76 \text{ obtenu à partir de 5 mL de GR + surcharge de } 50 \mu\text{g}$$

La différence de signal de 0,20 correspond à 25 μg

La réponse est linéaire au moins jusqu'à 0,76 donc 0,36 correspond à une quantité de vitamine E :

$$\frac{25 \times 0,36}{0,20} = 45 \mu\text{g}$$

apportés par 5 mL de globules rouges,

soit une concentration en vitamine E du culot d'hématies de $9,0 \mu\text{g.mL}^{-1}$, soit $9,0 \text{ mg.L}^{-1}$.

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° (40 points)

Enoncé

Un essai thérapeutique randomisé a été réalisé pour comparer la qualité de vie de deux groupes de 100 patients chacun, souffrant d'insuffisance cardiaque chronique.

Le groupe A bénéficiait de la prise en charge clinique habituelle en ambulatoire tandis que le groupe B bénéficiait d'un programme d'éducation thérapeutique.

Le critère principal de jugement est la qualité de vie mesurée par l'échelle SF-36. Le questionnaire SF-36 est un auto-questionnaire qui s'organise autour de 36 questions permettant de calculer deux scores composites correspondant à la composante physique PCS et à la composante mentale MCS.

Répondre aux questions suivantes en considérant pour chaque test un risque α de 5%.

Les questions peuvent être traitées séparément. Les réponses doivent être justifiées.

Questions**QUESTION N° 1 :**

27 % des patients du groupe A et 15 % des patients du groupe B vivaient seuls.

Ces deux proportions sont-elles significativement différentes ?

Proposition de réponse

$$H_0 p_A = p_B / H_1 p_A \neq p_B$$

Tableau d'effectifs

	Vivent seuls		Ne vivent pas seuls		TOTAL
	n_i	c_i	n_i	c_i	
Groupe A	27	21	73	79	100
Groupe B	15	21	85	79	100
TOTAL	42		158		200

Conditions d'applications vérifiées : observations indépendantes et effectifs théoriques calculés sous $H_0 \geq 5$

$$ddl = 1 \rightarrow \chi_{0,05}^2 = 3,84$$

$$\chi^2 = \sum \frac{(n_i - c_i)^2}{c_i} = 4,34 > 3,84$$

$\Rightarrow$ Rejet de H_0

Ces deux proportions diffèrent significativement au risque 5%.

QUESTION N° 2 :

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° (40 points)

L'intervalle de confiance à 95 % du score moyen PCS était de :

50 ± 20 dans le groupe A et

58 ± 25 dans le groupe B.

a) Les scores PCS sont-ils plus dispersés dans le groupe B que dans le groupe A ?

b) Le score moyen PCS est-il significativement plus élevé dans le groupe B ?

Proposition de réponse

a) Calcul des variances s_A^2 et s_B^2

$$IC_{1-\alpha} = \bar{x} \pm z_{\alpha} \times \frac{s}{\sqrt{n}}$$

d'où :

$$20 = z_{\alpha} \times \frac{s_A}{\sqrt{n}} = 1,96 \times \frac{s_A}{\sqrt{100}}$$

$$s_A = \frac{20 \times 10}{1,96} = 102,0$$

et

$$s_B = \frac{25 \times 10}{1,96} = 127,6$$

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

$$F_{\text{obs}} = \frac{s_B^2}{s_A^2} = \frac{127,6^2}{102,0^2} = 1,56$$

$$1,35 (F_{120}^{120}) < F_{99}^{99} < 1,53 (F_{60}^{60}) < F_{\text{obs}}$$

L'hypothèse nulle est rejetée au risque 5%.

Les scores PCS sont significativement plus dispersés dans le groupe B au risque 5%.

b) $H_0 : \mu_A = \mu_B$; $H_1 : \mu_A < \mu_B$

$$z = \frac{50 - 58}{\sqrt{\frac{102,0^2}{100} + \frac{127,6^2}{100}}} = -0,49$$

$$z_{\text{seuil}} = z_{5\%} = 1,645 \text{ (unilatéral)}$$

$$|z| = 0,49 < 1,645 = z_{\text{seuil}} \Rightarrow \text{Non rejet de } H_0 \text{ au risque 5\%}$$

On ne peut pas conclure à la supériorité du score moyen PCS chez les sujets avec éducation thérapeutique au risque 5%.

QUESTION N° 3 :

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° (40 points)

Un coefficient de corrélation $r = -0,13$ a été obtenu dans le groupe A, entre le score PCS et l'âge.

Le score PCS est-il linéairement corrélé avec l'âge dans cette population ?

Proposition de réponse

$$H_0 \quad \rho = 0$$

$$H_1 \quad \rho \neq 0$$

$$ddl = 98$$

$$t = r \sqrt{\frac{n-2}{1-r^2}} = -0,13 \sqrt{\frac{100-2}{1-0,13^2}} = -1,3$$

$$|t| = 1,3 < 1,96 < t_{seuil}$$

⇒ Non rejet de H_0 au risque 5%

On ne montre pas de corrélation linéaire significative entre l'âge et le score PCS dans la population A au risque 5%.

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION**Exercice N° (40 points)****Enoncé**

On veut mesurer la concentration catalytique de la glutamate déshydrogénase (GLDH) d'une préparation purifiée dont la concentration en protéines totales est de 1,6 mg/mL.

Pour cela, on introduit successivement dans une cuve réactionnelle :

- 20 µL d'une solution de sulfate d'ammonium
- 240 µL d'un tampon à pH 8,0
- 10 µL d'une solution de NADH, H⁺
- 10 µL de la préparation purifiée
- 20 µL d'α-cétoglutarate.

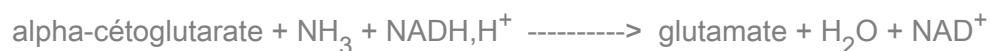
Questions**QUESTION N° 1 :**

- a) Quelles sont les conditions opératoires à respecter pour que la vitesse de la réaction enzymatique ne dépende que de l'activité enzymatique à mesurer ?
- b) Ecrire la réaction catalysée par la GLDH dans les conditions de mesure. Donner un ordre de grandeur de la concentration de chaque substrat par rapport à son K_m pour que la mesure de la vitesse initiale soit optimisée ?
- c) Quel est le rôle du tampon et l'influence de la température ?

Proposition de réponse

a) L'activité enzymatique étant la variable à mesurer, il faut opérer dans des conditions de vitesse initiale et en définissant toutes les variables de la réaction : pH, force ionique, nature et concentration du tampon, concentration saturante de substrats, nature et concentration en effecteurs.

b)



Pour optimiser la mesure il faut travailler en concentration proche de la saturation pour chaque substrat, c'est-à-dire (S) >> K_m, en pratique (S) > 10 K_m.

c) Les différentes constantes de vitesse dépendent du pH et de la température.

Pour une enzyme donnée, il y a un pH optimum et une température optimale.

De plus ici (mesure de l'activité GLDH), la réaction consomme 1 proton.

Il faut donc tamponner et maintenir la température constante.

QUESTION N° 2 :

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION**Exercice N° (40 points)**

- a) La valeur absolue de la variation d'absorbance à 340 nm, lue sur la partie linéaire de la cinétique et pour un trajet optique de 5 mm, est de 0,041 par minute. Préciser le sens de cette variation d'absorbance et justifier le choix de la longueur d'onde.
- b) Calculer la concentration catalytique de la GLDH dans la préparation purifiée.
- c) Sachant que la masse moléculaire de la GLDH est de 560 kDa, calculer son activité spécifique.
- d) En supposant que l'enzyme de la préparation soit pure, calculer son activité moléculaire spécifique k_{cat} (on suppose que la vitesse initiale est mesurée dans des conditions opératoires de vitesse maximale).

NB :

Les résultats seront exprimés en prenant comme unités : le litre, le gramme, la minute et pour les quantités catalytiques, l'unité U et le nanokatal.

La valeur du coefficient d'absorbance linéique molaire du NADH, H^+ à 340 nm est de $6300 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$.

Proposition de réponse

- a) Parmi les coenzymes, seul le NADH, H^+ absorbe à 340 nm et puisqu'il est consommé, le sens de variation est négatif (décroissant).
- b) Pour 1 cm de trajet optique, la variation d'absorbance $\Delta A/\text{min} = 0,082$
d'où v_0 dans la cuve réactionnelle et en $\mu\text{mol/L/min} = (0,082/6300) \times 10^6 = 13 \mu\text{mol/L/min}$,
soit pour la préparation en tenant compte de la dilution au $1/30^{\text{ème}}$, une vitesse initiale de $390 \mu\text{mol/L/min}$,
ce qui correspond à une concentration catalytique de 390 U/L , ou en $\text{nkatal/L} : 390 \times 10^3 / 60 = 6500 \text{ nkat/L}$.
- c) Activité spécifique = $390/1,6 = 244 \text{ U/g}$ ou $4,1 \text{ nkat/g}$
- d)
- $$\text{Activité moléculaire spécifique} = \frac{390 \cdot 10^{-6}}{\frac{1,6}{560000}} = 136,5 \text{ min}^{-1}$$

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° (40 points)

Enoncé

Dans le cadre de la politique de Santé Publique, des études ont été conduites afin de mettre en oeuvre des actions de prévention du saturnisme.

Ces études ont été réalisées dans une ville comptant plus de 10% d'habitat ancien (c'est-à-dire construit avant 1949) et plus de 20 000 habitants.

Dans une première étude (Etude 1), il a été demandé aux médecins, sensibilisés au préalable, de prescrire une plombémie pour tout enfant vu en consultation entre le 1^{er} janvier et le 31 mars 2016, et présentant, selon les déclarations des parents, au moins un des critères suivants :

- logement dans un habitat ancien ;
- présence de peintures au plomb dans l'habitat ;
- exposition professionnelle au plomb pour au moins un des parents ;
- consommation régulière de tabac pour au moins un des parents.

Les résultats des plombémies mesurées chez les enfants sont présentés dans le Tableau N°1.

Tableau N°1 : Etude 1 - Plombémies mesurées chez les enfants vus entre le 1^{er} janvier et le 31 mars 2016.

Enfants	Plombémie (µg /L)	Age (années)	Genre	Habitat	Peinture au plomb	Exposition professionnelle pour au moins un des parents	Tabagisme pour au moins un des parents
1	15	2	F	ancien	oui	non	oui
2	23	5	F	récent	non	oui	non
3	12	4	M	récent	non	non	oui
4	80	8	M	récent	non	oui	non
5	35	4	F	récent	non	oui	oui
6	89	6	M	ancien	oui	non	oui
7	115	9	F	ancien	non	oui	oui
8	47	2	M	récent	non	oui	non
9	97	10	F	ancien	oui	oui	oui
10	32	4	M	récent	oui	non	non
11	41	7	M	récent	non	oui	non
12	90	8	M	récent	non	non	oui
13	33	4	F	ancien	non	non	non
14	68	9	M	ancien	oui	oui	oui
15	21	2	F	récent	non	non	oui
16	22	3	F	récent	non	non	oui
17	142	10	M	ancien	oui	oui	non
18	112	7	F	ancien	oui	oui	oui

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION**Exercice N° (40 points)**

19	71	4	M	ancien	oui	oui	oui
20	81	6	M	ancien	oui	oui	non

Parallèlement, une seconde étude (Etude 2) a été réalisée. Tous les enfants présentant des troubles cognitifs (diagnostic établi selon des critères de référence) ont été inclus suite à une consultation dans le service de pédiatrie d'un établissement de santé de la ville au cours de l'année 2016. Chaque enfant présentant des troubles cognitifs a été apparié à un enfant de même âge, de même sexe, et résidant dans la même ville.

Plusieurs facteurs de risque ont été étudiés (lieu de résidence, professions des parents, consommation de tabac dans le foyer et plombémie). Le Tableau N°2 présente la répartition des enfants en fonction de leur plombémie et de la présence ou non de troubles cognitifs .

Tableau N°2 : Etude 2 - Répartition des enfants en fonction de la plombémie et des troubles cognitifs

	Présence de troubles cognitifs	Absence de troubles cognitifs
Plombémie strictement supérieure à 100 µg/L	18	6
Plombémie comprise entre 50 et 100 µg/L	20	10
Plombémie strictement inférieure à 50 µg/L	50	72

Questions

QUESTION N° 1 :

Calculer la moyenne et l'écart type de la plombémie des enfants inclus dans l'étude 1 ?

Proposition de réponse

moyenne $m = 61$

écart type estimé $s = 38$

QUESTION N° 2 :

Dans la population de l'étude 1, peut-on mettre en évidence une corrélation linéaire entre la plombémie et l'âge des enfants, au risque $\alpha = 5\%$?

Proposition de réponse

Test de corrélation linéaire de Pearson

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

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° (40 points)

$$r = \frac{n \sum xy - \sum x \sum y}{\sqrt{(n \sum x^2 - (\sum x)^2)(n \sum y^2 - (\sum y)^2)}} = 0,810$$

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

$|t_c| = 5,862 > 2,101 = t_{5\%, 18ddl}$: Rejet de H_0 au risque 5%

La corrélation linéaire entre la plombémie et l'âge des enfants est significative au risque $\alpha = 5\%$ dans cette population.

QUESTION N° 3 :

Dans l'étude 1, les plombémies des enfants résidant dans un habitat ancien (A) sont-elles en moyenne différentes (au risque $\alpha = 5\%$) des plombémies des enfants résidant dans un habitat récent (R) ?

Proposition de réponse

$$n_A = 10 \quad \bar{x}_A = 82,3 \quad s_A = 38,1$$

$$n_R = 10 \quad \bar{x}_R = 40,3 \quad s_R = 25,8$$

Test de comparaison de deux moyennes observées, échantillons indépendants

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

$$s^2 = \frac{(n_A - 1)s_A^2 + (n_R - 1)s_R^2}{n_A + n_R - 2} = 1059,23$$

$$t_c = \frac{\bar{x}_A - \bar{x}_R}{\sqrt{\frac{s^2}{n_A} + \frac{s^2}{n_R}}} = 2,886$$

$|t_c| = 2,886 > 2,101 = t_{(5\%, 18ddl)}$: Rejet de H_0 au risque 5%

La plombémie moyenne chez les enfants résidant dans un habitat ancien est significativement différente de celle des enfants résidant dans un habitat récent, au risque $\alpha = 5\%$.

QUESTION N° 4 :

Pour chacune des deux études (Etude 1 et Etude 2) réalisées, indiquer avec précision le type d'enquête épidémiologique.

Proposition de réponse

Etude 1: Il s'agit d'une enquête épidémiologique descriptive

Etude 2 : Il s'agit d'une enquête épidémiologique analytique ou étiologique de type cas-témoins

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° (40 points)

rétrospective.

QUESTION N° 5 :

Dans l'étude 2, peut-on mettre en évidence une association entre les troubles cognitifs et la plombémie chez ces enfants ?

Proposition de réponse

Hypothèse H0 : Indépendance entre les troubles cognitifs et la plombémie dans cette population

Hypothèse H1 : Liaison entre les troubles cognitifs et la plombémie dans cette population

Conditions d'application : effectifs théoriques ≥ 5 et observations indépendantes

		Présence de troubles cognitifs				Total
		Oui		Non		
		ni	ci	ni	ci	
Plombémie	> 100	18	12	6	12	24
	[50 ; 100]	20	15	10	15	30
	< 50	50	61	72	61	122
	Total	88	88	88	88	176

$$\chi_c^2 = 13,301 > 5,991 = \chi_{5\%;2ddl}^2 \Rightarrow \text{Rejet de } H_0 \text{ au risque } 5\%$$

L'association entre les troubles cognitifs et la plombémie est significative au risque $\alpha = 5\%$ chez ces enfants.

QUESTION N° 6 :

Dans l'étude 2, considérant comme valeur de référence, une plombémie strictement inférieure à 50 $\mu\text{g/L}$, calculer pour chacun des autres niveaux de plombémie l'Odd Ratio (OR) et son intervalle de confiance à 95%.

Interpréter les résultats.

Proposition de réponse

Pour le niveau d'exposition 50 - 100 $\mu\text{g/L}$: OR = 2,88 et IC 95% = [1,24 - 6,68]

Pour le niveau d'exposition > 100 $\mu\text{g/L}$: OR = 4,32 et IC 95% = [1,60 - 11,65]

Les OR calculés sont significativement > 1 car 1 n'appartient aux IC 95% des OR.

Les valeurs calculées des OR augmentent avec les valeurs de plombémie. Une relation dose-effet peut être évoquée.

La plombémie peut être considérée comme un facteur de risque des troubles cognitifs observés chez les enfants de l'étude 2.

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° (40 points)