

EPREUVES EN TEMPS LIMITE – PHBMR

du jeudi 21 septembre 2023

Cotation 200 points - durée 2 h - 5 exercices

EXERCICES

EXERCICE N °1 – Chimie Analytique /40 points

On désire préparer 0,5L une solution tampon de pH= 9,0 et de molarité 0,2 mol.L⁻¹.

Pour cela, on dispose :

- d'une solution ammoniacale (NH₃) 0,4 mol.L⁻¹ (Solution A)
- d'une solution d'hydroxyde de sodium 1,0 mol.L⁻¹ (Solution B)
- d'une solution d'acide chlorhydrique 1,0 mol.L⁻¹ (Solution C)

On donne le pKa du couple NH₄⁺/NH₃ = 9,25

- **Question 1** : Quel est le pH de la solution ammoniacale (NH₃) 0,4 mol.L⁻¹ (solution A) ?
- **Question 2** : Pour la préparation du tampon, quel est le volume de solution ammoniacale (NH₃) 0,4 mol.L⁻¹ à prélever ?
- **Question 3** : Quels sont les volumes d'acide fort (solution C) ou de base forte (solution B) et d'eau à ajouter pour préparer la solution tampon ?

A partir des 500 mL de la solution tampon de pH =9,0 et de molarité 0,2 mol.L⁻¹.

- **Question 4** : Quel est le pH de la solution tampon lorsque l'on ajoute 60 mL de la solution B ? Est-ce que le tampon est débordé (pH > pKa+1) ?
- **Question 5** : Quel volume maximal de la solution C peut être ajouté à 500mL de la solution tampon de pH =9,0 et de molarité 0,2 mol.L⁻¹ pour que la solution tampon ne soit pas débordée (pH = pKa-1) ?

EXERCICE N °2 – Enzymologie /40 points

Lors de la glycolyse, le glucose peut être phosphorylé sous l'action de deux enzymes michaeliennes :

1) La glucokinase au niveau du foie ou **2) l'hexokinase** qui catalyse la phosphorylation d'hexoses comme le D-glucose, le D-mannose et le D-fructose.

On étudie le comportement de ces deux enzymes vis à vis du glucose.

Pour les mêmes concentrations en enzymes, les vitesses initiales (V_0) des réactions sont mesurées pour différentes concentrations en substrat, à 37°C et à pH = 7,35. Les résultats sont analysés à l'aide des représentations graphiques de Lineweaver et Burk.

- Pour la glucokinase, le point d'intersection avec l'axe des ordonnées est égal à **0,21 $\mu\text{M}^{-1} \cdot \text{min}$** .
- Pour l'hexokinase, le point d'intersection avec l'axe des ordonnées est égal à **8,12 $\mu\text{M}^{-1} \cdot \text{min}$** .
- Pour la glucokinase, le point d'intersection avec l'axe des abscisses est égal à **-0,11 mM^{-1}** .
- Pour l'hexokinase, le point d'intersection avec l'axe des abscisses est égal à **-3,12 mM^{-1}** .

- **Question 1 :**

- Déterminez les valeurs de K_m pour ces deux enzymes. Commentez**
- Comparez leurs efficacités catalytiques respectives à l'égard du glucose. Commentez.**

- **Question 2 :**

- Pour une concentration intracellulaire de glucose de 5 mM (en situation de glycémie normale), calculez les V_0 des réactions catalysées par les deux enzymes.**
- Indiquer laquelle est susceptible de voir son activité modulée de façon significative en cas d'hyperglycémie (post-prandiale, par exemple) ? Justifiez votre réponse et commentez.**

On étudie l'effet du glucose-6-phosphate (glu-6P) sur l'activité de l'hexokinase. Dans les mêmes conditions que précédemment, mais en présence de glu-6P, la V_{max} apparente de l'hexokinase est mesurée à **0,05 $\mu\text{M} \cdot \text{min}^{-1}$** et le K_m apparent est mesuré à **0,33 mM**.

- **Question 3 :**

- Précisez l'effet du glu-6P sur l'activité de l'hexokinase vis-à-vis du glucose.**
- Sachant que la constante de dissociation (K_i) du glu-6P pour l'hexokinase est égale à 1 mM, calculez la concentration de glu-6P utilisée.**

La vitesse initiale V_0 de l'hexokinase est mesurée grâce à une séquence enzymatique associant une réaction principale et une réaction indicatrice avec production d'une molécule de NADH, H^+ pour une molécule de glucose consommée.

Il est précisé :

- **220 μL** de tampon réactionnel (pH 7,35 ; Mg^{2+}) sont mélangés à **125 μL** de réactif 1 dans une cuve de spectrophotomètre de **0,6 cm** de trajet optique.
- Le mélange est incubé à 37 °C pendant 1 minute.
- **25 μL** de la solution d'enzyme sont alors ajoutés et l'absorbance à 340 nm est mesurée toutes les 10 secondes pendant 2 minutes.

- **Question 4 :** Le coefficient d'extinction molaire à 340 nm du NADH, H^+ étant égal à **6225 $\text{mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$** , calculez le facteur permettant de déterminer directement la V_0 (en **$\mu\text{M} \cdot \text{min}^{-1}$**) de l'hexokinase dans la solution initiale à partir de la variation d'absorbance mesurée en 10 secondes dans la cuve pendant la phase stationnaire.

EXERCICE N °3 - Statistiques /40 points

Un traitement est administré à 20 patients dont on mesure le poids avant et après traitement. On dispose des données suivantes :

Patient	Sexe	Age	Poids avant traitement (kg)	Poids après traitement (kg)
1	F	28	65	66
2	F	38	75	74
3	F	31	68	70
4	F	46	85	87
5	F	29	70	69
6	F	43	82	80
7	F	48	88	90
8	F	30	71	70
9	F	41	90	91
10	F	34	77	79
11	M	35	70	68
12	M	42	80	82
13	M	45	72	73
14	M	52	90	88
15	M	40	78	77
16	M	37	67	66
17	M	39	79	82
18	M	33	74	76
19	M	56	95	93
20	M	36	82	80

Tous les tests seront effectués au risque α de 5%.

- **Question 1** : Le traitement a-t-il un effet sur le poids ?
- **Question 2** : Existe-t-il un lien entre l'âge des patients et leur poids avant traitement
- **Question 3** : Existe-t-il un lien entre le sexe des patients et la prise de poids après traitement ?
- **Question 4** : Calculer l'intervalle de confiance à 95% de la différence moyenne de poids avant et après traitement. Relier ce résultat avec la Question 1.

Loi normale centrée réduite $\mathcal{N}(0, 1)$

Table de la fonction de répartition

Probabilité d'avoir une valeur inférieure à x :

$$\Pi(x) = P(X \leq x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^x e^{-t^2/2} dt$$



x	0,00	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,07	0,08	0,09
0,00	0,5000	0,5040	0,5080	0,5120	0,5160	0,5199	0,5239	0,5279	0,5319	0,5359
0,10	0,5398	0,5438	0,5478	0,5517	0,5557	0,5596	0,5636	0,5675	0,5714	0,5753
0,20	0,5793	0,5832	0,5871	0,5910	0,5948	0,5987	0,6026	0,6064	0,6103	0,6141
0,30	0,6179	0,6217	0,6255	0,6293	0,6331	0,6368	0,6406	0,6443	0,6480	0,6517
0,40	0,6554	0,6591	0,6628	0,6664	0,6700	0,6736	0,6772	0,6808	0,6844	0,6879
0,50	0,6915	0,6950	0,6985	0,7019	0,7054	0,7088	0,7123	0,7157	0,7190	0,7224
0,60	0,7257	0,7291	0,7324	0,7357	0,7389	0,7422	0,7454	0,7486	0,7517	0,7549
0,70	0,7580	0,7611	0,7642	0,7673	0,7704	0,7734	0,7764	0,7794	0,7823	0,7852
0,80	0,7881	0,7910	0,7939	0,7967	0,7995	0,8023	0,8051	0,8078	0,8106	0,8133
0,90	0,8159	0,8186	0,8212	0,8238	0,8264	0,8289	0,8315	0,8340	0,8365	0,8389
1,00	0,8413	0,8438	0,8461	0,8485	0,8508	0,8531	0,8554	0,8577	0,8599	0,8621
1,10	0,8643	0,8665	0,8686	0,8708	0,8729	0,8749	0,8770	0,8790	0,8810	0,8830
1,20	0,8849	0,8869	0,8888	0,8907	0,8925	0,8944	0,8962	0,8980	0,8997	0,9015
1,30	0,9032	0,9049	0,9066	0,9082	0,9099	0,9115	0,9131	0,9147	0,9162	0,9177
1,40	0,9192	0,9207	0,9222	0,9236	0,9251	0,9265	0,9279	0,9292	0,9306	0,9319
1,50	0,9332	0,9345	0,9357	0,9370	0,9382	0,9394	0,9406	0,9418	0,9429	0,9441
1,60	0,9452	0,9463	0,9474	0,9484	0,9495	0,9505	0,9515	0,9525	0,9535	0,9545
1,70	0,9554	0,9564	0,9573	0,9582	0,9591	0,9599	0,9608	0,9616	0,9625	0,9633
1,80	0,9641	0,9649	0,9656	0,9664	0,9671	0,9678	0,9686	0,9693	0,9699	0,9706
1,90	0,9713	0,9719	0,9726	0,9732	0,9738	0,9744	0,9750	0,9756	0,9761	0,9767
2,00	0,9772	0,9778	0,9783	0,9788	0,9793	0,9798	0,9803	0,9808	0,9812	0,9817
2,10	0,9821	0,9826	0,9830	0,9834	0,9838	0,9842	0,9846	0,9850	0,9854	0,9857
2,20	0,9861	0,9864	0,9868	0,9871	0,9875	0,9878	0,9881	0,9884	0,9887	0,9890
2,30	0,9893	0,9896	0,9898	0,9901	0,9904	0,9906	0,9909	0,9911	0,9913	0,9916
2,40	0,9918	0,9920	0,9922	0,9925	0,9927	0,9929	0,9931	0,9932	0,9934	0,9936
2,50	0,9938	0,9940	0,9941	0,9943	0,9945	0,9946	0,9948	0,9949	0,9951	0,9952
2,60	0,9953	0,9955	0,9956	0,9957	0,9959	0,9960	0,9961	0,9962	0,9963	0,9964
2,70	0,9965	0,9966	0,9967	0,9968	0,9969	0,9970	0,9971	0,9972	0,9973	0,9974
2,80	0,9974	0,9975	0,9976	0,9977	0,9977	0,9978	0,9979	0,9979	0,9980	0,9981
2,90	0,9981	0,9982	0,9982	0,9984	0,9984	0,9984	0,9985	0,9985	0,9986	0,9986

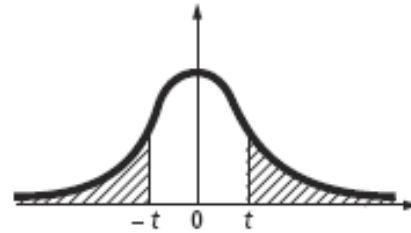
Pour $x < 0$ prendre le complément à 1 de la valeur lue dans la table pour $-x$:

$$\Pi(x) = 1 - \Pi(-x)$$

Loi de Student

Table de dépassement de l'écart absolu

En fonction du nombre ddl de degrés de liberté et d'une probabilité α : valeur de l'écart t qui possède la probabilité α d'être dépassé en valeur absolue.

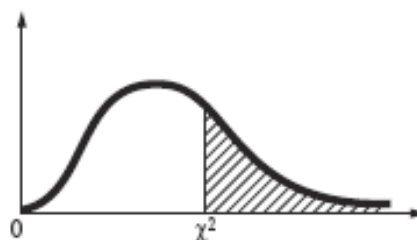


α ddl	0,50	0,20	0,10	0,05	0,02	0,01	0,005	0,002	0,001	0,0001
1	1,000	3,078	6,314	12,706	31,821	63,657	127,32	318,31	636,62	6366,2
2	0,816	1,886	2,920	4,303	6,965	9,925	14,089	22,327	34,599	99,992
3	0,765	1,638	2,353	3,182	4,541	5,841	7,453	10,215	12,924	28,000
4	0,741	1,533	2,132	2,776	3,747	4,604	5,598	7,173	8,610	15,544
5	0,727	1,476	2,015	2,571	3,365	4,032	4,773	5,893	6,869	11,178
6	0,718	1,440	1,943	2,447	3,143	3,707	4,317	5,208	5,959	9,082
7	0,711	1,415	1,895	2,365	2,998	3,499	4,029	4,785	5,408	7,885
8	0,706	1,397	1,860	2,306	2,896	3,355	3,833	4,501	5,041	7,120
9	0,703	1,383	1,833	2,262	2,821	3,250	3,690	4,297	4,781	6,594
10	0,700	1,372	1,812	2,228	2,764	3,169	3,581	4,144	4,587	6,211
11	0,697	1,363	1,796	2,201	2,718	3,106	3,497	4,025	4,437	5,921
12	0,695	1,356	1,782	2,179	2,681	3,055	3,428	3,930	4,318	5,694
13	0,694	1,350	1,771	2,160	2,650	3,012	3,372	3,852	4,221	5,513
14	0,692	1,345	1,761	2,145	2,624	2,977	3,326	3,787	4,140	5,363
15	0,691	1,341	1,753	2,131	2,602	2,947	3,286	3,733	4,073	5,239
16	0,690	1,337	1,746	2,120	2,583	2,921	3,252	3,686	4,015	5,134
17	0,689	1,333	1,740	2,110	2,567	2,898	3,222	3,646	3,965	5,044
18	0,688	1,330	1,734	2,101	2,552	2,878	3,197	3,610	3,922	4,966
19	0,688	1,328	1,729	2,093	2,539	2,861	3,174	3,579	3,883	4,897
20	0,687	1,325	1,725	2,086	2,528	2,845	3,153	3,552	3,850	4,837
21	0,686	1,323	1,721	2,080	2,518	2,831	3,135	3,527	3,819	4,784
22	0,686	1,321	1,717	2,074	2,508	2,819	3,119	3,505	3,792	4,736
23	0,685	1,319	1,714	2,069	2,500	2,807	3,104	3,485	3,768	4,693
24	0,685	1,318	1,711	2,064	2,492	2,797	3,091	3,467	3,745	4,654
25	0,684	1,316	1,708	2,060	2,485	2,787	3,078	3,450	3,725	4,619
30	0,683	1,310	1,697	2,042	2,457	2,750	3,030	3,385	3,646	4,482
35	0,682	1,306	1,690	2,030	2,438	2,724	2,996	3,340	3,591	4,389
40	0,681	1,303	1,684	2,021	2,423	2,704	2,971	3,307	3,551	4,321
45	0,680	1,301	1,679	2,014	2,412	2,690	2,952	3,281	3,520	4,269
50	0,679	1,299	1,676	2,009	2,403	2,678	2,937	3,261	3,496	4,228
60	0,679	1,296	1,671	2,000	2,390	2,660	2,915	3,232	3,460	4,169
70	0,678	1,294	1,667	1,994	2,381	2,648	2,899	3,211	3,435	4,127
80	0,678	1,292	1,664	1,990	2,374	2,639	2,887	3,195	3,416	4,096
90	0,677	1,291	1,662	1,987	2,368	2,632	2,878	3,183	3,402	4,072
100	0,677	1,290	1,660	1,984	2,364	2,626	2,871	3,174	3,390	4,053
150	0,676	1,287	1,655	1,976	2,351	2,609	2,849	3,145	3,357	3,998
200	0,676	1,286	1,653	1,972	2,345	2,601	2,839	3,131	3,340	3,970
300	0,675	1,284	1,650	1,968	2,339	2,592	2,828	3,118	3,323	3,944
500	0,675	1,283	1,648	1,965	2,334	2,586	2,820	3,107	3,310	3,922
1 000	0,675	1,282	1,646	1,962	2,330	2,581	2,813	3,098	3,300	3,906
∞	0,674	1,282	1,645	1,960	2,326	2,576	2,807	3,090	3,291	3,891

Loi du khi-deux

Table de dépassement de l'écart

En fonction du nombre ddl de degrés de liberté et d'une probabilité α : valeur de l'écart χ^2 qui possède la probabilité α d'être dépassée.



ddl \ α	0,999	0,99	0,95	0,90	0,50	0,10	0,05	0,01	0,001
1	0,000002	0,00016	0,00393	0,0158	0,455	2,706	3,841	6,635	10,828
2	0,00200	0,0201	0,103	0,211	1,386	4,605	5,991	9,210	13,816
3	0,0243	0,115	0,352	0,584	2,366	6,251	7,815	11,345	16,266
4	0,0908	0,297	0,711	1,064	3,357	7,779	9,488	13,277	18,467
5	0,210	0,554	1,145	1,610	4,351	9,236	11,070	15,086	20,515
6	0,381	0,872	1,635	2,204	5,348	10,645	12,592	16,812	22,458
7	0,598	1,239	2,167	2,833	6,346	12,017	14,067	18,475	24,322
8	0,857	1,646	2,733	3,490	7,344	13,362	15,507	20,090	26,124
9	1,152	2,088	3,325	4,168	8,343	14,684	16,919	21,666	27,877
10	1,479	2,558	3,940	4,865	9,342	15,987	18,307	23,209	29,588
11	1,834	3,053	4,575	5,578	10,341	17,275	19,675	24,725	31,264
12	2,214	3,571	5,226	6,304	11,340	18,549	21,026	26,217	32,909
13	2,617	4,107	5,892	7,042	12,340	19,812	22,362	27,688	34,528
14	3,041	4,660	6,571	7,790	13,339	21,064	23,685	29,141	36,123
15	3,483	5,229	7,261	8,547	14,339	22,307	24,996	30,578	37,697
16	3,942	5,812	7,962	9,312	15,338	23,542	26,296	32,000	39,252
17	4,416	6,408	8,672	10,085	16,338	24,769	27,587	33,409	40,790
18	4,905	7,015	9,390	10,865	17,338	25,989	28,869	34,805	42,312
19	5,407	7,633	10,117	11,651	18,338	27,204	30,144	36,191	43,820
20	5,921	8,260	10,851	12,443	19,337	28,412	31,410	37,566	45,315
21	6,447	8,897	11,591	13,240	20,337	29,615	32,671	38,932	46,797
22	6,983	9,542	12,338	14,041	21,337	30,813	33,924	40,289	48,268
23	7,529	10,196	13,091	14,848	22,337	32,007	35,172	41,638	49,728
24	8,085	10,856	13,848	15,659	23,337	33,196	36,415	42,980	51,179
25	8,649	11,524	14,611	16,473	24,337	34,382	37,652	44,314	52,620
30	11,59	14,95	18,49	20,60	29,34	40,26	43,77	50,89	59,70
35	14,69	18,51	22,47	24,80	34,34	46,06	49,80	57,34	66,62
40	17,92	22,16	26,51	29,05	39,34	51,81	55,76	63,69	73,40
45	21,25	25,90	30,61	33,35	44,34	57,51	61,66	69,96	80,08
50	24,67	29,71	34,76	37,69	49,33	63,17	67,50	76,15	86,66
60	31,74	37,48	43,19	46,46	59,33	74,40	79,08	88,38	99,61
70	39,04	45,44	51,74	55,33	69,33	85,53	90,53	100,43	112,32
80	46,52	53,54	60,39	64,28	79,33	96,58	101,88	112,33	124,84
90	54,16	61,75	69,13	73,29	89,33	107,57	113,15	124,12	137,21
100	61,92	70,06	77,93	82,36	99,33	118,50	124,34	135,81	149,45

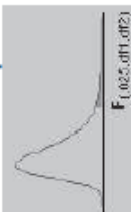
Nota : pour effectuer un test du khi-deux, seule la partie droite de la table est utile ; pour calculer un intervalle de confiance pour une variance (échantillon normal) ou pour effectuer un test de quotient de variances (échantillons normaux), les valeurs pour les probabilités complémentaires α et $1-\alpha$ sont simultanément utilisées.

F Table for alpha=05



df2/df1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	15	20	24	30	40	60	120	inf
1	161.448	199.500	215.707	224.583	230.162	233.988	236.768	238.883	240.543	241.892	243.908	245.952	248.013	249.082	250.095	251.143	252.166	253.253	254.314
2	18.513	19.000	19.164	19.247	19.296	19.330	19.353	19.371	19.385	19.396	19.413	19.426	19.446	19.454	19.462	19.471	19.479	19.487	19.496
3	10.128	9.552	9.277	9.117	9.014	8.941	8.887	8.845	8.812	8.786	8.745	8.703	8.660	8.639	8.617	8.594	8.572	8.549	8.526
4	7.708	6.944	6.591	6.388	6.266	6.163	6.084	6.041	6.008	5.984	5.912	5.858	5.803	5.774	5.746	5.717	5.688	5.658	5.628
5	6.608	5.786	5.410	5.192	5.050	4.950	4.876	4.818	4.773	4.735	4.678	4.618	4.558	4.527	4.498	4.464	4.431	4.398	4.365
6	5.987	5.143	4.757	4.534	4.387	4.284	4.207	4.147	4.098	4.060	4.000	3.938	3.874	3.842	3.808	3.774	3.740	3.705	3.669
7	5.591	4.737	4.341	4.120	3.972	3.868	3.787	3.726	3.677	3.637	3.575	3.511	3.445	3.411	3.376	3.340	3.304	3.267	3.230
8	5.318	4.459	4.063	3.838	3.688	3.581	3.501	3.438	3.388	3.347	3.284	3.218	3.150	3.115	3.079	3.043	3.006	2.967	2.928
9	5.117	4.257	3.863	3.633	3.482	3.374	3.293	3.230	3.179	3.137	3.073	3.006	2.937	2.901	2.864	2.826	2.787	2.748	2.707
10	4.965	4.103	3.708	3.478	3.326	3.217	3.136	3.072	3.020	2.978	2.913	2.845	2.774	2.737	2.700	2.661	2.621	2.580	2.538
11	4.844	3.982	3.587	3.357	3.204	3.095	3.012	2.948	2.896	2.854	2.788	2.719	2.648	2.611	2.573	2.533	2.492	2.449	2.405
12	4.747	3.885	3.490	3.260	3.106	2.996	2.912	2.848	2.796	2.753	2.687	2.618	2.547	2.510	2.471	2.430	2.388	2.344	2.299
13	4.667	3.805	3.410	3.180	3.025	2.915	2.831	2.767	2.714	2.671	2.604	2.535	2.464	2.427	2.387	2.345	2.299	2.254	2.208
14	4.600	3.738	3.343	3.113	2.958	2.848	2.764	2.699	2.646	2.602	2.535	2.465	2.394	2.357	2.316	2.273	2.226	2.180	2.133
15	4.543	3.682	3.287	3.057	2.901	2.791	2.707	2.641	2.588	2.544	2.477	2.406	2.335	2.298	2.256	2.212	2.164	2.117	2.069
16	4.494	3.634	3.239	3.009	2.852	2.741	2.657	2.591	2.538	2.494	2.427	2.356	2.285	2.248	2.205	2.160	2.111	2.063	2.014
17	4.451	3.592	3.197	2.967	2.810	2.699	2.614	2.548	2.494	2.450	2.383	2.312	2.241	2.204	2.161	2.114	2.064	2.015	1.965
18	4.414	3.555	3.160	2.930	2.773	2.661	2.576	2.510	2.456	2.412	2.345	2.274	2.203	2.166	2.123	2.075	2.024	1.974	1.923
19	4.381	3.522	3.127	2.897	2.740	2.628	2.542	2.476	2.422	2.378	2.311	2.240	2.169	2.132	2.089	2.040	1.988	1.937	1.885
20	4.351	3.493	3.098	2.868	2.711	2.599	2.513	2.447	2.393	2.348	2.281	2.210	2.139	2.102	2.059	2.009	1.956	1.904	1.851
21	4.325	3.467	3.073	2.843	2.685	2.573	2.487	2.421	2.366	2.321	2.254	2.183	2.112	2.075	2.032	1.981	1.927	1.874	1.820
22	4.301	3.443	3.049	2.819	2.661	2.549	2.463	2.397	2.342	2.297	2.230	2.159	2.088	2.051	2.008	1.956	1.902	1.848	1.793
23	4.279	3.422	3.028	2.798	2.640	2.528	2.442	2.376	2.321	2.275	2.208	2.137	2.066	2.029	1.986	1.933	1.879	1.824	1.769
24	4.260	3.403	3.009	2.779	2.621	2.509	2.423	2.357	2.302	2.255	2.188	2.117	2.046	2.009	1.966	1.912	1.857	1.802	1.747
25	4.242	3.385	2.991	2.761	2.603	2.491	2.405	2.339	2.284	2.237	2.170	2.100	2.029	1.992	1.949	1.894	1.839	1.784	1.729
26	4.225	3.369	2.975	2.745	2.587	2.475	2.389	2.323	2.268	2.220	2.153	2.083	1.992	1.955	1.912	1.857	1.802	1.747	1.691
27	4.210	3.354	2.960	2.730	2.572	2.460	2.374	2.308	2.253	2.205	2.138	2.068	1.977	1.940	1.897	1.842	1.787	1.732	1.676
28	4.196	3.340	2.947	2.717	2.559	2.447	2.361	2.295	2.240	2.192	2.125	2.055	1.964	1.927	1.884	1.829	1.774	1.719	1.663
29	4.183	3.328	2.934	2.704	2.546	2.434	2.348	2.282	2.227	2.179	2.112	2.042	1.951	1.914	1.871	1.816	1.761	1.706	1.650
30	4.171	3.316	2.922	2.692	2.534	2.422	2.336	2.270	2.215	2.167	2.100	2.030	1.939	1.902	1.859	1.804	1.749	1.694	1.638
40	4.085	3.232	2.839	2.609	2.450	2.338	2.252	2.186	2.131	2.082	2.015	1.945	1.854	1.817	1.774	1.719	1.664	1.609	1.553
60	4.001	3.150	2.757	2.527	2.368	2.256	2.170	2.104	2.049	1.999	1.932	1.862	1.771	1.734	1.691	1.636	1.581	1.526	1.470
120	3.920	3.072	2.680	2.450	2.291	2.179	2.093	2.027	1.972	1.922	1.855	1.785	1.694	1.657	1.614	1.559	1.504	1.449	1.393
inf	3.842	2.996	2.605	2.375	2.216	2.104	2.018	1.952	1.897	1.847	1.780	1.710	1.619	1.582	1.539	1.484	1.429	1.374	1.318

F Table for alpha=.025



$F_{(0.025; df1, df2)}$

df2\df1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	647,789	799,500	864,163	896,583	921,848	937,111	948,217	956,696	963,283	968,627
2	38,606	39,000	39,166	39,248	39,298	39,332	39,355	39,373	39,387	39,398
3	17,443	16,044	15,439	15,101	14,885	14,735	14,624	14,540	14,473	14,419
4	12,218	10,649	9,979	9,605	9,365	9,197	9,074	8,980	8,905	8,844
5	10,007	8,434	7,764	7,388	7,146	6,978	6,853	6,757	6,681	6,619
6	8,813	7,260	6,598	6,227	5,988	5,820	5,696	5,600	5,523	5,461
7	8,073	6,542	5,890	5,523	5,285	5,119	4,995	4,899	4,823	4,761
8	7,571	6,060	5,416	5,053	4,817	4,652	4,529	4,433	4,357	4,295
9	7,209	5,715	5,078	4,718	4,484	4,320	4,197	4,102	4,026	3,964
10	6,937	5,456	4,826	4,468	4,236	4,072	3,950	3,855	3,779	3,717
11	6,724	5,256	4,630	4,275	4,044	3,881	3,759	3,664	3,588	3,526
12	6,554	5,096	4,474	4,121	3,891	3,728	3,607	3,512	3,436	3,374
13	6,414	4,965	4,347	3,996	3,767	3,604	3,483	3,388	3,312	3,250
14	6,298	4,857	4,242	3,892	3,663	3,501	3,380	3,285	3,209	3,147
15	6,200	4,765	4,153	3,804	3,576	3,415	3,293	3,198	3,123	3,060
16	6,115	4,687	4,077	3,729	3,502	3,341	3,219	3,125	3,049	2,986
17	6,042	4,619	4,011	3,665	3,438	3,277	3,156	3,061	2,985	2,922
18	5,978	4,560	3,954	3,608	3,382	3,221	3,100	3,005	2,929	2,866
19	5,922	4,508	3,903	3,559	3,333	3,172	3,051	2,956	2,880	2,817
20	5,872	4,461	3,859	3,515	3,289	3,128	3,007	2,913	2,837	2,774
21	5,827	4,420	3,819	3,475	3,250	3,090	2,969	2,874	2,798	2,735
22	5,786	4,383	3,783	3,440	3,215	3,055	2,934	2,839	2,763	2,700
23	5,750	4,349	3,751	3,408	3,184	3,023	2,902	2,807	2,731	2,668
24	5,717	4,319	3,721	3,379	3,155	2,995	2,874	2,779	2,703	2,640
25	5,686	4,291	3,694	3,353	3,129	2,969	2,848	2,753	2,677	2,614
26	5,659	4,266	3,670	3,329	3,105	2,945	2,824	2,729	2,653	2,590
27	5,633	4,242	3,647	3,307	3,083	2,923	2,802	2,707	2,631	2,568
28	5,610	4,221	3,626	3,286	3,063	2,903	2,782	2,687	2,611	2,547
29	5,588	4,201	3,607	3,267	3,044	2,884	2,763	2,668	2,592	2,529
30	5,568	4,182	3,589	3,250	3,027	2,867	2,746	2,651	2,575	2,511
40	5,424	4,051	3,463	3,126	2,904	2,744	2,624	2,529	2,453	2,388
60	5,286	3,925	3,343	3,008	2,786	2,627	2,507	2,412	2,336	2,270
120	5,152	3,805	3,227	2,894	2,674	2,515	2,395	2,299	2,222	2,157
Inf	5,024	3,689	3,116	2,786	2,567	2,408	2,288	2,192	2,114	2,048
1	976,708	984,867	993,103	997,249	1001,414	1005,598	1009,800	1014,020	1018,258	
2	39,415	39,431	39,448	39,456	39,465	39,473	39,481	39,490	39,498	
3	14,337	14,253	14,167	14,124	14,081	14,037	13,992	13,947	13,902	
4	8,751	8,657	8,560	8,511	8,461	8,411	8,360	8,309	8,257	
5	6,525	6,428	6,329	6,278	6,227	6,175	6,123	6,069	6,015	
6	5,366	5,269	5,168	5,117	5,065	5,012	4,959	4,904	4,849	
7	4,666	4,568	4,467	4,415	4,362	4,309	4,254	4,199	4,142	
8	4,200	4,101	4,000	3,947	3,894	3,840	3,784	3,728	3,670	
9	3,888	3,789	3,687	3,634	3,580	3,525	3,469	3,413	3,353	
10	3,621	3,522	3,419	3,365	3,311	3,255	3,199	3,140	3,080	
11	3,430	3,330	3,226	3,173	3,118	3,061	3,004	2,944	2,883	
12	3,277	3,177	3,073	3,019	2,963	2,906	2,848	2,787	2,725	
13	3,153	3,053	2,948	2,893	2,837	2,780	2,720	2,659	2,595	
14	3,060	2,949	2,844	2,789	2,732	2,674	2,614	2,552	2,487	
15	2,983	2,862	2,756	2,701	2,644	2,585	2,524	2,461	2,395	
16	2,889	2,768	2,661	2,605	2,548	2,489	2,427	2,363	2,297	
17	2,825	2,723	2,616	2,560	2,502	2,442	2,380	2,315	2,247	
18	2,769	2,667	2,559	2,503	2,445	2,384	2,321	2,256	2,187	
19	2,720	2,617	2,509	2,452	2,394	2,333	2,270	2,203	2,133	
20	2,676	2,573	2,465	2,408	2,349	2,287	2,223	2,156	2,085	
21	2,637	2,534	2,425	2,368	2,308	2,246	2,182	2,114	2,042	
22	2,602	2,498	2,389	2,332	2,272	2,210	2,145	2,076	2,003	
23	2,570	2,467	2,357	2,299	2,239	2,176	2,111	2,041	1,968	
24	2,541	2,437	2,327	2,269	2,209	2,146	2,080	2,010	1,935	
25	2,515	2,411	2,301	2,242	2,182	2,118	2,052	1,981	1,906	
26	2,491	2,387	2,276	2,217	2,157	2,093	2,026	1,954	1,878	
27	2,469	2,364	2,253	2,193	2,133	2,068	2,000	1,928	1,853	
28	2,448	2,344	2,232	2,172	2,112	2,048	1,980	1,907	1,829	
29	2,430	2,325	2,213	2,154	2,092	2,028	1,959	1,886	1,807	
30	2,412	2,307	2,195	2,136	2,074	2,009	1,940	1,866	1,787	
40	2,288	2,182	2,068	2,007	1,943	1,875	1,803	1,724	1,637	
60	2,169	2,061	1,945	1,882	1,815	1,744	1,667	1,581	1,487	
120	2,065	1,945	1,825	1,760	1,690	1,614	1,530	1,433	1,310	
Inf	1,945	1,833	1,709	1,640	1,566	1,484	1,388	1,268	1,000	

EXERCICE N °4 - Génétique /40 points

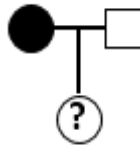
Un couple se présente en consultation de génétique pour un conseil. Les familles de ce couple sont touchées par une pathologie invalidante dont l'origine est monogénique.

Côté maternel :

- La femme du couple est atteinte de cette pathologie et est enceinte d'une petite fille.
- Aucun des parents du couple ni membres des fratries des parents du couple ne sont atteints par cette pathologie.
- La grand-mère maternelle de la femme était atteinte.
- Cette grand-mère a eu deux filles non atteintes.
- Une de ces deux filles est la mère de la femme du couple et elle a également donné naissance à trois garçons, les frères de la femme du couple, dont aucun n'est atteint.

Côté paternel :

- L'homme du couple n'est pas atteint, ni ses deux sœurs.
 - Son père n'était pas atteint, ni ses deux sœurs.
 - Aucun de ses grands-parents n'étaient atteints.
 - Seule la grand-mère maternelle de sa mère, donc l'arrière-grand-mère de l'homme du couple, était atteinte de ce côté de la famille.
- **Question 1 :** En fonction des informations qui vous sont fournies établissez l'arbre généalogique du couple en consultation. (Petit rappel, femme = ○ ; homme = □ , si l'individu est atteint le symbole est plein, sinon le symbole est vide).



- **Question 2 :** Indiquez le mode de transmission héréditaire. Seules les justifications permettront de prendre la réponse en compte.
- **Question 3 :** Quelle est la probabilité pour ce couple d'avoir une petite fille atteinte de la même pathologie que sa mère ? Justifiez.

EXERCICE N °5 – Epidémiologie /40 points

Une courbe ROC est un graphique représentant la sensibilité (Se) d'un test diagnostique en fonction du complémentaire de la spécificité (1-Sp). Les différents points sur la courbe correspondent à différents seuils utilisés pour conclure que le test est positif (Référence : Mandrekar JN. Receiver operating characteristic curve in diagnostic test assessment. J Thorac Oncol. 2010;5(9):1315-6).

La table ci-dessous donne les scores de notation d'images de 109 sujets par un radiologiste. Les scores vont de 1 à 5, avec des valeurs de 1 pour des images qui semblent normales à la lecture par le radiologiste et de 5 lorsque l'image semble clairement indiquer la présence de la pathologie.

On souhaite savoir si ce score peut être utilisé pour diagnostiquer la maladie et si oui, à quel seuil. Différents seuils sont possibles pour classer les sujets comme normaux ou malades à partir des scores donnés aux images.

Tableau : Vrai diagnostic de la maladie en fonction des scores de l'imagerie

	Score des images					Total
	1 : sûrement normal	2 : probablement normal	3 incertain	4 : probablement anormal	5 : sûrement anormal	
Normal	33	6	6	11	2	58
Malade	3	2	2	11	33	51
Total	36	8	8	22	35	109

Le tableau se lit de la manière suivante : parmi les 36 sujets ayant eu un score d'imagerie de 1, 33 sujets étaient réellement non malades et 3 sujets étaient malades.

- **Question 1** : Supposons qu'un score supérieur ou égal à 4 indique que le test est positif (anormal), dresser le tableau de contingence donnant les effectifs des tests positifs et négatifs en fonction du diagnostic vrai (malade / non malade).
- **Question 2** : Calculer la sensibilité et la spécificité du test pour ce seuil.
- **Question 3** : La courbe ROC est-elle dépendante de la représentativité de l'échantillon (en termes de prévalence de la maladie dans la population) ? Justifier.
- **Question 4** : Après avoir déterminé les Se et Sp pour chaque seuil possible, tracer sommairement une représentation graphique de la courbe ROC.
- **Question 5** : Quel vous semble être le meilleur seuil ici ? Justifier.