

**EPREUVES EN TEMPS LIMITE - PHBMR  
19 SEPTEMBRE 2019  
ÉPREUVE D'EXERCICES**

**Cotation 200 points - Durée 2 h- 5 exercices**

**EXERCICE N° 1 (40 points)**

Le contrôle de la teneur en caféine contenue dans un sirop de citrate de caféine à 2,5%, indiquée pour le traitement de l'apnée du nouveau-né, est réalisé par HPLC selon deux méthodes :

- par étalonnage externe
- par la méthode des ajouts dosés

*Conditions chromatographiques* : L'analyse se fait sur une colonne C18 (250 x 4 mm : 5 µm) en mode isocratique avec une phase mobile constituée d'un mélange acétonitrile/eau (70/30 (V/V)). La pression est de 139 bars. La détection se fait en UV à 254 nm.

**Partie I : Etalonnage externe**

*Préparation de la solution à examiner* : Introduire 1 mL de solution buvable dans une fiole jaugée de 200 mL et compléter avec de l'eau. Puis prélever 1 mL de cette solution diluée, l'introduire dans une fiole jaugée de 100 mL et compléter avec la phase mobile.

*Préparation des solutions standards* : A partir d'une solution de référence en caféine à 1 g/L, préparer deux solutions diluées en introduisant 20,0 µL (Solution standard 1) et 30,0 µL (solution standard 2) dans une fiole jaugée de 20,0 mL et compléter avec la phase mobile.

*Analyse des solutions standards et de la solution à examiner* : Injecter 20,0 µL de la solution à examiner dans la boucle de 100 µL. Après intégration des pics du chromatogramme, on calcule les AUC pour les pics correspondants à la caféine. Les valeurs des AUC pour chacune des solutions sont notées dans le tableau suivant :

Solution	AUC du pic de la caféine
Standard 1	0,200
Standard 2	0,300
Solution à examiner	0,220

**QUESTION N°1 :**

Déterminer les concentrations du standard 1 et du standard 2 exprimés en mg/L.

**QUESTION N°2 :**

En considérant le signal proportionnel à la concentration, déterminer la concentration de la caféine dans la solution à examiner en mg /L.

**QUESTION N°3 :**

En déduire la concentration en caféine dans la solution buvable en mg/mL.

## Partie II : Méthode des ajouts dosés

*Préparation de la solution à examiner* : Introduire 1 mL de solution buvable dans une fiole jaugée de 200 mL et compléter avec de l'eau. Puis prélever 1 mL de cette solution diluée, l'introduire dans une fiole jaugée de 100 mL et compléter avec la phase mobile.

*Préparation de la solution standard* : Prélever 1 mL de la solution buvable à analyser, introduire dans une fiole jaugée de 200 mL et compléter avec de l'eau. Puis prélever 1 mL de cette solution et l'introduire dans une fiole jaugée de 100,0 mL. Ajouter 100  $\mu$ L d'une solution de référence en caféine à 1 g/L et compléter avec la phase mobile jusqu'au trait de jauge.

*Analyse des solutions standards et de la solution à examiner* : Injecter 20,0  $\mu$ L de la solution à examiner dans la boucle de 100  $\mu$ L. Après intégration des pics du chromatogramme, on calcule les AUC pour les pics correspondants à la caféine. Les valeurs des AUC pour chacune des solutions sont notées dans le tableau suivant :

Solution	AUC du pic de la caféine
Solution à examiner	0,225
Standard	0,405

### QUESTION N°4 :

Déterminer la concentration en caféine dans la solution à examiner.

### QUESTION N°5 :

En déduire la concentration dans la solution buvable.

### QUESTION N°6 :

Comparer les résultats des 2 méthodes de dosage, conclure sur l'influence des excipients du sirop sur le dosage et la conformité de la solution buvable.

**EXERCICE N° 2 (40 points)**

Un nouveau médicament antiviral est développé dans le traitement des infections à CMV. Il est exclusivement éliminé par voie hépatique par le CYP3A4 et est fixé à 86% à l'albumine. Les concentrations sanguines mesurées après injection de 10 mg par voie intraveineuse bolus à un volontaire sain sont les suivantes :

Temps (heures)	Concentrations (ng/mL)
0,5	216
1	115
1,5	66
2	43
3	25
5	17
8	12,5
10	10,5
12	8,5

Chez ce volontaire sain, le débit de filtration glomérulaire est de 120 mL/min et le débit sanguin hépatique de 90 L/h.

**QUESTION N°1 :**

Déterminez les paramètres de l'équation des concentrations en fonction du temps.

**QUESTION N°2 :**

Calculez l'aire sous la courbe ( $AUC_{0-\infty}$ ).

**QUESTION N°3 :**

Calculez le volume de distribution central, la clairance totale d'élimination et la constante de vitesse d'élimination à partir du compartiment central.

**QUESTION N°4 :**

Quelle est la conséquence sur la clairance de ce nouvel antiviral :

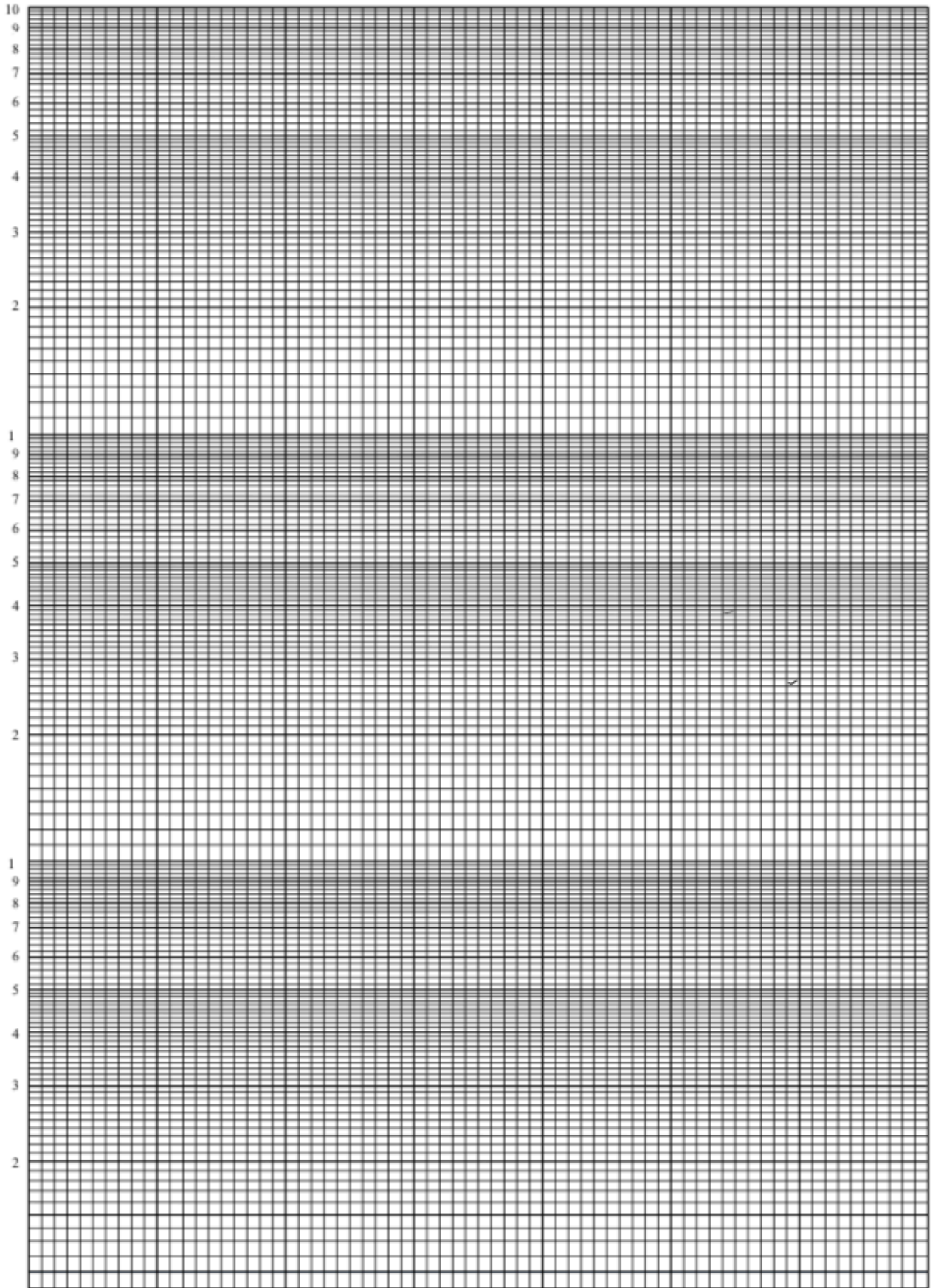
- D'une association à un inhibiteur de CYP3A4
- D'une hypoalbuminémie
- D'une insuffisance cardiaque

**QUESTION N°5 :**

Ce même médicament est développé sous forme de comprimé par voie orale.

A la dose de 20 mg, l'aire sous la courbe ( $AUC_{0-\infty}$ ) est de 485 ng.h/mL.

Déterminez la biodisponibilité du comprimé.



**EXERCICE N° 3 (40 points)**

Dans le cadre d'une enquête sur la pollution de l'eau potable, on effectue différents contrôles de qualité.

(Pour tous les tests choisir un risque égal à 5 %)

**QUESTION N°1 :**

La concentration en ions ammonium de l'eau potable dans le monde a une moyenne de  $0,5 \text{ mg.L}^{-1}$  et une variance exacte de  $0,01 \text{ mg}^2. \text{L}^{-2}$ .

À la suite d'une purification par un procédé chimique, un dosage des ions ammonium sur 10 prélèvements a donné pour moyenne  $m_1 = 0,459 \text{ mg. L}^{-1}$  et pour écart-type  $s_1 = 0,108 \text{ mg. L}^{-1}$

Le résultat obtenu après traitement est-il inférieur en moyenne à la teneur en ions ammonium dans le monde ?

**QUESTION N°2 :**

On effectue 200 prélèvements dans trois zones différentes et on dénombre le nombre de prélèvements pollués par des bactéries coliformes. La présence de ces bactéries étant indicatrice de contamination pouvant causer des maladies intestinales.

Les résultats sont rassemblés dans le tableau ci-dessous :

	Zone 1	Zone 2	Zone 3
Présence de bactéries	6	16	10
Absence de bactéries	40	52	76

Les 3 zones diffèrent-elles quant à la proportion de prélèvements pollués par les bactéries ?

**QUESTION N°3 :**

On mesure la concentration ( $\text{mg. L}^{-1}$ ) en chlorures et en sulfates de 10 échantillons d'eau du robinet. Les résultats des analyses sont donnés ci-dessous :

Échantillon	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Chlorures	100	126	51	48	122	85	64	72	168	26
Sulfates	50	67	128	86	163	136	65	156	203	61

La teneur en sulfates est-elle linéairement corrélée à celle en chlorures ?

## Table de la loi Normale

$\alpha$	0,00	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,07	0,08	0,09
0,00	infini	2,576	2,326	2,170	2,054	1,960	1,881	1,812	1,751	1,695
0,10	1,645	1,598	1,555	1,514	1,476	1,440	1,405	1,372	1,341	1,311
0,20	1,282	1,254	1,227	1,200	1,175	1,150	1,126	1,103	1,080	1,058
0,30	1,036	1,015	0,994	0,974	0,954	0,935	0,915	0,896	0,878	0,860
0,40	0,842	0,824	0,806	0,789	0,772	0,755	0,739	0,722	0,706	0,690
0,50	0,674	0,659	0,643	0,628	0,613	0,598	0,583	0,568	0,553	0,539
0,60	0,524	0,510	0,496	0,482	0,468	0,454	0,440	0,426	0,412	0,399
0,70	0,385	0,372	0,358	0,345	0,332	0,319	0,305	0,292	0,279	0,266
0,80	0,253	0,240	0,228	0,215	0,202	0,189	0,176	0,164	0,151	0,138
0,90	0,126	0,113	0,100	0,088	0,075	0,063	0,050	0,038	0,025	0,013

La probabilité s'obtient par addition des nombres inscrits en marge  
*Exemple* : pour  $\varepsilon = 1,960$ , la probabilité est  $\alpha = 0,00 + 0,05 = 0,05$

## Table pour les petites valeurs de probabilité

$\alpha$	$\varepsilon$
0,001000000	3,291
0,000100000	3,891
0,000010000	4,417
0,000001000	4,892
0,000000100	5,327
0,000000010	5,731
0,000000001	6,109

## Table de l'écart-réduit (loi normale)

La table donne la probabilité  $\alpha$  pour que l'écart-réduit égale ou dépasse, en valeur absolue, une valeur donnée  $\varepsilon$ , c'est-à-dire la probabilité extérieure à l'intervalle  $(-\varepsilon, +\varepsilon)$ .

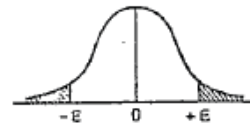


Table du  $\chi^2$ 

ddl	probabilité $\alpha$								
	0,90	0,50	0,30	0,20	0,10	0,05	0,02	0,01	0,001
1	0,016	0,455	1,074	1,642	2,706	3,841	5,412	6,635	10,827
2	0,211	1,386	2,408	3,219	4,605	5,991	7,824	9,210	13,815
3	0,584	2,366	3,665	4,642	6,251	7,815	9,837	11,345	16,266
4	1,064	3,357	4,878	5,989	7,779	9,488	11,668	13,277	18,466
5	1,610	4,351	6,064	7,289	9,236	11,070	13,388	15,086	20,515
6	2,204	5,348	7,231	8,558	10,645	12,592	15,033	16,812	22,457
7	2,833	6,346	8,383	9,803	12,017	14,067	16,622	18,475	24,321
8	3,490	7,344	9,524	11,030	13,362	15,507	18,168	20,090	26,124
9	4,168	8,343	10,656	12,242	14,684	16,919	19,679	21,666	27,877
10	4,865	9,342	11,781	13,442	15,987	18,307	21,161	23,209	29,588
11	5,578	10,341	12,899	14,631	17,275	19,675	22,618	24,725	31,264
12	6,304	11,340	14,011	15,812	18,549	21,026	24,054	26,217	32,909
13	7,041	12,340	15,119	16,985	19,812	22,362	25,471	27,688	34,527
14	7,790	13,339	16,222	18,151	21,064	23,685	26,873	29,141	36,124
15	8,547	14,339	17,322	19,311	22,307	24,996	28,259	30,578	37,698
16	9,312	15,338	18,418	20,465	23,542	26,296	29,633	32,000	39,252
17	10,085	16,338	19,511	21,615	24,769	27,587	30,995	33,409	40,791
18	10,865	17,338	20,601	22,760	25,989	28,869	32,346	34,805	42,312
19	11,651	18,338	21,689	23,900	27,204	30,144	33,687	36,191	43,819
20	12,443	19,337	22,775	25,038	28,412	31,410	35,020	37,566	45,314
21	13,240	20,337	23,858	26,171	29,615	32,671	36,343	38,932	46,796
22	14,041	21,337	24,939	27,301	30,813	33,924	37,659	40,289	48,268
23	14,848	22,337	26,018	28,429	32,007	35,172	38,968	41,638	49,728
24	15,659	23,337	27,096	29,553	33,196	36,415	40,270	42,980	51,179
25	16,473	24,337	28,172	30,675	34,382	37,652	41,566	44,314	52,619
26	17,292	25,336	29,246	31,795	35,563	38,885	42,856	45,642	54,051
27	18,114	26,336	30,319	32,912	36,741	40,113	44,140	46,963	55,475
28	18,939	27,336	31,391	34,027	37,916	41,337	45,419	48,278	56,892
29	19,768	28,336	32,461	35,139	39,087	42,557	46,693	49,588	58,301
30	20,599	29,336	33,530	36,250	40,256	43,773	47,962	50,892	59,702

Table de  $\chi^2$  (\*).

La table donne la probabilité  $\alpha$  pour que  $\chi^2$  égale ou dépasse une valeur donnée, en fonction du nombre de degrés de liberté (d.d.l.).

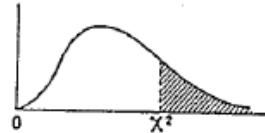


Table de Student ( $t$ )

ddl	probabilité $\alpha$								
	0,90	0,50	0,30	0,20	0,10	0,05	0,02	0,01	0,001
1	0,158	1,000	1,963	3,078	6,314	12,706	31,821	63,656	636,578
2	0,142	0,816	1,386	1,886	2,920	4,303	6,965	9,925	31,600
3	0,137	0,765	1,250	1,638	2,353	3,182	4,541	5,841	12,924
4	0,134	0,741	1,190	1,533	2,132	2,776	3,747	4,604	8,610
5	0,132	0,727	1,156	1,476	2,015	2,571	3,365	4,032	6,869
6	0,131	0,718	1,134	1,440	1,943	2,447	3,143	3,707	5,959
7	0,130	0,711	1,119	1,415	1,895	2,365	2,998	3,499	5,408
8	0,130	0,706	1,108	1,397	1,860	2,306	2,896	3,355	5,041
9	0,129	0,703	1,100	1,383	1,833	2,262	2,821	3,250	4,781
10	0,129	0,700	1,093	1,372	1,812	2,228	2,764	3,169	4,587
11	0,129	0,697	1,088	1,363	1,796	2,201	2,718	3,106	4,437
12	0,128	0,695	1,083	1,356	1,782	2,179	2,681	3,055	4,318
13	0,128	0,694	1,079	1,350	1,771	2,160	2,650	3,012	4,221
14	0,128	0,692	1,076	1,345	1,761	2,145	2,624	2,977	4,140
15	0,128	0,691	1,074	1,341	1,753	2,131	2,602	2,947	4,073
16	0,128	0,690	1,071	1,337	1,746	2,120	2,583	2,921	4,015
17	0,128	0,689	1,069	1,333	1,740	2,110	2,567	2,898	3,965
18	0,127	0,688	1,067	1,330	1,734	2,101	2,552	2,878	3,922
19	0,127	0,688	1,066	1,328	1,729	2,093	2,539	2,861	3,883
20	0,127	0,687	1,064	1,325	1,725	2,086	2,528	2,845	3,850
21	0,127	0,686	1,063	1,323	1,721	2,080	2,518	2,831	3,819
22	0,127	0,686	1,061	1,321	1,717	2,074	2,508	2,819	3,792
23	0,127	0,685	1,060	1,319	1,714	2,069	2,500	2,807	3,768
24	0,127	0,685	1,059	1,318	1,711	2,064	2,492	2,797	3,745
25	0,127	0,684	1,058	1,316	1,708	2,060	2,485	2,787	3,725
26	0,127	0,684	1,058	1,315	1,706	2,056	2,479	2,779	3,707
27	0,127	0,684	1,057	1,314	1,703	2,052	2,473	2,771	3,689
28	0,127	0,683	1,056	1,313	1,701	2,048	2,467	2,763	3,674
29	0,127	0,683	1,055	1,311	1,699	2,045	2,462	2,756	3,660
30	0,127	0,683	1,055	1,310	1,697	2,042	2,457	2,750	3,646
infini	0,126	0,675	1,036	1,282	1,645	1,960	2,327	2,576	3,291

Table de  $t$ 

La table donne la probabilité  $\alpha$  pour que  $t$  égale ou dépasse, en valeur absolue, une valeur donnée, en fonction du nombre de degrés de liberté (d.d.l.).





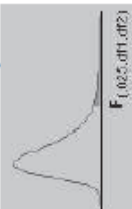
F Table for alpha=.05



$F_{(0.05, df1, df2)}$

df1\df2	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15	20	24	30	40	60	120	inf	
1	161.448	199.500	215.707	224.583	230.162	233.998	236.768	238.883	240.543	241.892									
2	18.513	19.000	19.164	19.247	19.296	19.330	19.353	19.371	19.385	19.396									
3	10.128	9.552	9.277	9.117	9.014	8.941	8.887	8.845	8.812	8.786									
4	7.709	6.944	6.591	6.388	6.256	6.163	6.094	6.041	5.996	5.964									
5	6.608	5.786	5.410	5.192	5.050	4.956	4.876	4.818	4.773	4.735									
6	5.987	5.143	4.757	4.534	4.387	4.284	4.207	4.147	4.096	4.060									
7	5.591	4.737	4.347	4.120	3.972	3.866	3.787	3.726	3.671	3.637									
8	5.318	4.459	4.068	3.838	3.688	3.581	3.501	3.438	3.388	3.347									
9	5.117	4.257	3.863	3.633	3.482	3.374	3.293	3.230	3.178	3.137									
10	4.965	4.103	3.708	3.478	3.326	3.217	3.136	3.072	3.020	2.978									
11	4.844	3.982	3.587	3.357	3.204	3.095	3.012	2.948	2.896	2.854									
12	4.747	3.885	3.490	3.260	3.106	2.996	2.913	2.849	2.797	2.753									
13	4.667	3.806	3.411	3.181	3.026	2.916	2.832	2.767	2.714	2.671									
14	4.600	3.739	3.344	3.114	2.958	2.848	2.764	2.699	2.646	2.602									
15	4.543	3.682	3.287	3.056	2.901	2.791	2.707	2.641	2.588	2.544									
16	4.494	3.634	3.239	3.007	2.852	2.741	2.657	2.591	2.538	2.494									
17	4.451	3.592	3.197	2.965	2.810	2.699	2.614	2.548	2.494	2.450									
18	4.414	3.555	3.160	2.928	2.773	2.661	2.576	2.510	2.456	2.412									
19	4.381	3.522	3.127	2.895	2.740	2.628	2.542	2.476	2.422	2.378									
20	4.351	3.493	3.098	2.866	2.711	2.599	2.513	2.447	2.393	2.348									
21	4.325	3.467	3.073	2.840	2.685	2.573	2.488	2.421	2.366	2.321									
22	4.301	3.443	3.049	2.817	2.661	2.549	2.464	2.397	2.342	2.297									
23	4.279	3.422	3.028	2.796	2.640	2.528	2.442	2.375	2.320	2.275									
24	4.260	3.403	3.008	2.776	2.620	2.508	2.422	2.355	2.300	2.255									
25	4.242	3.385	2.991	2.759	2.603	2.490	2.405	2.337	2.282	2.237									
26	4.225	3.369	2.975	2.743	2.587	2.474	2.388	2.321	2.266	2.220									
27	4.210	3.354	2.960	2.728	2.572	2.459	2.373	2.305	2.250	2.204									
28	4.196	3.340	2.947	2.714	2.558	2.445	2.359	2.291	2.236	2.190									
29	4.183	3.328	2.934	2.701	2.545	2.432	2.346	2.278	2.223	2.177									
30	4.171	3.316	2.922	2.690	2.534	2.421	2.334	2.266	2.211	2.165									
40	4.085	3.232	2.839	2.606	2.450	2.336	2.249	2.180	2.124	2.077									
60	4.001	3.150	2.758	2.525	2.368	2.254	2.167	2.097	2.040	1.993									
120	3.920	3.072	2.680	2.447	2.290	2.175	2.087	2.016	1.958	1.911									
inf	3.842	2.996	2.605	2.372	2.214	2.099	2.010	1.938	1.880	1.831									
1	243.908	245.950	248.013	249.082	250.085	251.143	252.196	253.253	254.314										
2	19.413	19.428	19.448	19.454	19.462	19.471	19.479	19.487	19.496										
3	8.745	8.703	8.660	8.639	8.617	8.594	8.572	8.549	8.526										
4	5.912	5.858	5.808	5.774	5.746	5.717	5.688	5.658	5.628										
5	4.878	4.815	4.758	4.727	4.698	4.664	4.631	4.598	4.565										
6	4.000	3.938	3.874	3.842	3.808	3.774	3.740	3.705	3.669										
7	3.575	3.511	3.445	3.411	3.376	3.340	3.304	3.267	3.230										
8	3.284	3.218	3.150	3.115	3.078	3.043	3.005	2.967	2.928										
9	3.073	3.006	2.937	2.901	2.864	2.826	2.787	2.748	2.707										
10	2.913	2.845	2.774	2.737	2.700	2.661	2.621	2.580	2.538										
11	2.788	2.718	2.646	2.609	2.571	2.531	2.490	2.448	2.405										
12	2.687	2.617	2.544	2.506	2.466	2.426	2.384	2.341	2.296										
13	2.604	2.533	2.458	2.420	2.380	2.339	2.297	2.252	2.205										
14	2.534	2.463	2.388	2.349	2.308	2.266	2.223	2.178	2.131										
15	2.475	2.403	2.328	2.288	2.247	2.204	2.160	2.114	2.066										
16	2.425	2.352	2.276	2.235	2.194	2.151	2.105	2.059	2.010										
17	2.381	2.308	2.232	2.190	2.148	2.104	2.058	2.011	1.960										
18	2.342	2.268	2.191	2.150	2.107	2.063	2.017	1.968	1.917										
19	2.308	2.234	2.156	2.114	2.071	2.026	1.980	1.930	1.878										
20	2.278	2.203	2.124	2.083	2.038	1.994	1.946	1.895	1.843										
21	2.250	2.176	2.096	2.054	2.010	1.965	1.917	1.866	1.812										
22	2.225	2.151	2.071	2.028	1.984	1.938	1.889	1.838	1.783										
23	2.203	2.128	2.048	2.005	1.961	1.914	1.865	1.813	1.757										
24	2.183	2.108	2.027	1.984	1.939	1.892	1.842	1.790	1.733										
25	2.165	2.089	2.008	1.964	1.919	1.872	1.822	1.769	1.711										
26	2.148	2.072	1.990	1.946	1.901	1.853	1.803	1.749	1.691										
27	2.132	2.056	1.974	1.930	1.884	1.836	1.785	1.731	1.672										
28	2.118	2.041	1.959	1.915	1.868	1.820	1.769	1.714	1.654										
29	2.105	2.028	1.945	1.901	1.854	1.806	1.754	1.698	1.638										
30	2.092	2.015	1.932	1.887	1.841	1.792	1.740	1.684	1.622										
40	2.004	1.925	1.839	1.793	1.744	1.693	1.637	1.577	1.509										
60	1.917	1.836	1.748	1.700	1.648	1.594	1.534	1.467	1.399										
120	1.834	1.751	1.659	1.608	1.554	1.495	1.429	1.352	1.284										
inf	1.752	1.666	1.571	1.517	1.459	1.394	1.318	1.221	1.000										

F Table for alpha=.025



$F_{\alpha}(df_2, df_1)$

df2\df1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	15	20	24	30	40	60	120	INF
1	647.789	799.500	864.163	899.583	921.848	937.111	948.217	956.656	963.289	968.627	976.708	984.967	993.103	997.249	1001.74	1005.599	1009.800	1014.020	1018.258
2	38.506	39.000	39.166	39.248	39.298	39.332	39.355	39.373	39.387	39.398	39.415	39.431	39.448	39.456	39.465	39.473	39.480	39.490	39.498
3	17.443	16.044	15.439	15.101	14.855	14.735	14.624	14.540	14.473	14.419	14.337	14.253	14.167	14.124	14.081	14.037	13.992	13.947	13.902
4	12.218	10.649	9.979	9.605	9.365	9.197	9.074	8.980	8.905	8.844	8.751	8.657	8.560	8.511	8.461	8.411	8.360	8.309	8.257
5	10.007	8.434	7.764	7.388	7.146	6.978	6.853	6.757	6.681	6.619	6.525	6.428	6.329	6.278	6.227	6.175	6.123	6.069	6.015
6	8.813	7.260	6.598	6.227	5.988	5.820	5.695	5.600	5.523	5.461	5.366	5.269	5.168	5.117	5.066	5.012	4.959	4.904	4.849
7	8.073	6.542	5.890	5.523	5.285	5.119	4.995	4.899	4.823	4.761	4.666	4.568	4.467	4.415	4.362	4.309	4.254	4.199	4.142
8	7.571	6.060	5.416	5.053	4.817	4.652	4.529	4.433	4.357	4.295	4.200	4.101	4.000	3.947	3.894	3.840	3.784	3.728	3.670
9	7.209	5.715	5.078	4.718	4.484	4.320	4.197	4.102	4.026	3.964	3.868	3.769	3.667	3.614	3.560	3.505	3.449	3.392	3.333
10	6.937	5.456	4.826	4.468	4.236	4.072	3.950	3.855	3.779	3.717	3.621	3.522	3.419	3.365	3.311	3.255	3.198	3.140	3.080
11	6.724	5.256	4.630	4.275	4.044	3.881	3.759	3.664	3.588	3.526	3.430	3.330	3.226	3.173	3.118	3.061	3.004	2.944	2.883
12	6.554	5.096	4.474	4.121	3.891	3.728	3.607	3.512	3.436	3.374	3.277	3.177	3.073	3.019	2.963	2.906	2.848	2.787	2.725
13	6.414	4.965	4.347	3.995	3.767	3.604	3.483	3.388	3.312	3.250	3.153	3.053	2.948	2.893	2.837	2.780	2.721	2.659	2.595
14	6.298	4.857	4.242	3.892	3.663	3.501	3.380	3.285	3.209	3.147	3.050	2.949	2.844	2.789	2.732	2.674	2.614	2.552	2.487
15	6.200	4.765	4.153	3.804	3.576	3.415	3.293	3.198	3.123	3.060	2.963	2.862	2.756	2.701	2.644	2.585	2.524	2.461	2.395
16	6.115	4.687	4.077	3.729	3.502	3.341	3.219	3.125	3.049	2.986	2.889	2.788	2.681	2.625	2.568	2.509	2.447	2.383	2.316
17	6.042	4.619	4.011	3.665	3.438	3.277	3.156	3.061	2.985	2.922	2.825	2.723	2.616	2.560	2.502	2.442	2.380	2.315	2.247
18	5.978	4.560	3.954	3.608	3.382	3.221	3.100	3.005	2.929	2.866	2.769	2.667	2.560	2.503	2.445	2.384	2.321	2.256	2.187
19	5.922	4.508	3.903	3.557	3.331	3.170	3.049	2.954	2.878	2.815	2.718	2.616	2.509	2.452	2.394	2.333	2.270	2.203	2.133
20	5.872	4.461	3.856	3.510	3.284	3.123	3.002	2.907	2.831	2.768	2.671	2.569	2.462	2.405	2.347	2.286	2.223	2.156	2.085
21	5.827	4.420	3.815	3.470	3.244	3.083	2.962	2.867	2.791	2.728	2.631	2.529	2.422	2.365	2.307	2.246	2.182	2.114	2.042
22	5.786	4.383	3.778	3.433	3.207	3.046	2.925	2.830	2.754	2.691	2.594	2.492	2.385	2.328	2.270	2.209	2.144	2.076	2.003
23	5.750	4.349	3.744	3.400	3.174	3.013	2.892	2.800	2.724	2.661	2.564	2.462	2.355	2.298	2.240	2.179	2.113	2.044	1.968
24	5.717	4.319	3.714	3.370	3.144	2.983	2.862	2.770	2.700	2.637	2.540	2.438	2.331	2.274	2.216	2.155	2.089	2.019	1.935
25	5.686	4.291	3.686	3.342	3.116	2.955	2.834	2.742	2.672	2.609	2.512	2.410	2.303	2.246	2.188	2.127	2.061	1.991	1.906
26	5.659	4.266	3.661	3.317	3.091	2.930	2.809	2.717	2.647	2.584	2.487	2.385	2.278	2.221	2.163	2.102	2.036	1.966	1.878
27	5.633	4.242	3.637	3.293	3.067	2.906	2.785	2.693	2.623	2.560	2.463	2.361	2.254	2.197	2.139	2.078	2.012	1.941	1.853
28	5.610	4.221	3.616	3.272	3.046	2.885	2.764	2.672	2.602	2.539	2.442	2.340	2.233	2.176	2.118	2.057	1.991	1.920	1.829
29	5.588	4.201	3.600	3.256	3.030	2.869	2.748	2.656	2.586	2.523	2.426	2.324	2.217	2.160	2.102	2.041	1.975	1.904	1.807
30	5.568	4.182	3.589	3.245	3.019	2.858	2.737	2.645	2.575	2.512	2.415	2.313	2.206	2.149	2.091	2.030	1.964	1.893	1.787
40	5.424	4.051	3.463	3.126	2.900	2.744	2.624	2.532	2.462	2.398	2.301	2.200	2.093	2.036	1.978	1.917	1.851	1.779	1.672
60	5.286	3.925	3.343	3.008	2.782	2.626	2.506	2.414	2.344	2.280	2.183	2.082	1.975	1.918	1.860	1.799	1.733	1.661	1.554
120	5.152	3.805	3.227	2.894	2.674	2.518	2.398	2.306	2.236	2.172	2.075	1.974	1.867	1.810	1.752	1.691	1.625	1.553	1.446
Inf	5.024	3.689	3.116	2.786	2.567	2.410	2.290	2.198	2.128	2.064	1.967	1.866	1.759	1.702	1.644	1.578	1.512	1.440	1.333

**EXERCICE N° 4 (40 points)**

Le tableau ci-dessous donne les résultats d'une matrice de corrélations, elle donne les corrélations  $r$  entre les variables 2 à 2 (et la p-value de ces associations). Ces résultats sont adaptés d'une étude épidémiologique sur 1119 enfants suivis de la naissance à 5 ans et qui portait sur la relation entre le poids de naissance et la pression artérielle à 5 ans<sup>1</sup>.

	Poids de naissance	Pression artérielle 5 ans	Poids à 5 ans
Poids de naissance	1	0,0 ( $p > 0,2$ )	0,5 ( $p < 0,001$ )
Pression artérielle 5 ans		1	0,2 ( $p < 0,001$ )
Poids à 5 ans			1

**QUESTION N°1 :**

Quel type d'étude a nécessairement conduit à ces résultats.  
Justifier.

**QUESTION N°2 :**

Décrire le résultat de chacune de ces 3 corrélations.  
Préciser ce que suppose l'utilisation d'un coefficient de corrélation pour être valide.

**QUESTION N°3 :**

Décrire ce qu'est un facteur de confusion dans une étude épidémiologique.  
Vous citerez un exemple.

**QUESTION N°4 :**

Le poids à 5 ans est-il un facteur de confusion dans la relation entre le poids de naissance et la pression artérielle ?

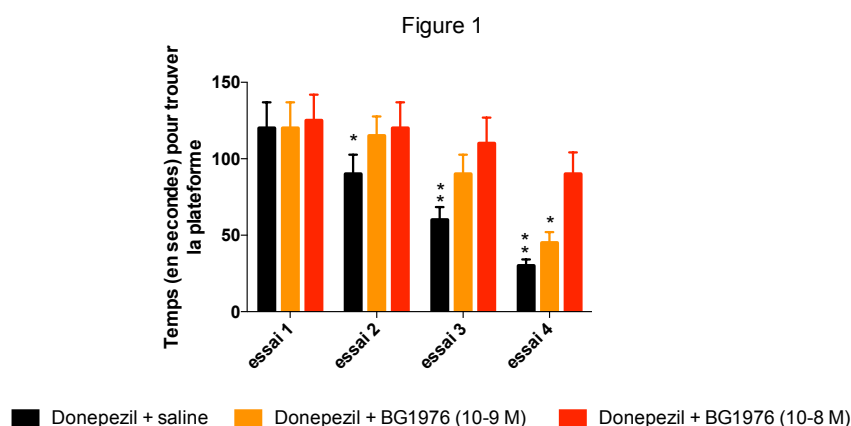
**QUESTION N°5 :**

Citer 2 facteurs de confusion potentiels dans cette relation.

<sup>1</sup> Taine M, Stengel B, Forhan A, Carles S, Botton J, Charles MA, Heude B; EDEN Mother-Child Cohort Study Group. Rapid Early Growth May Modulate the Association Between Birth Weight and Blood Pressure at 5 Years in the EDEN Cohort Study. Hypertension. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07529.

**EXERCICE N° 5 (40 points)**

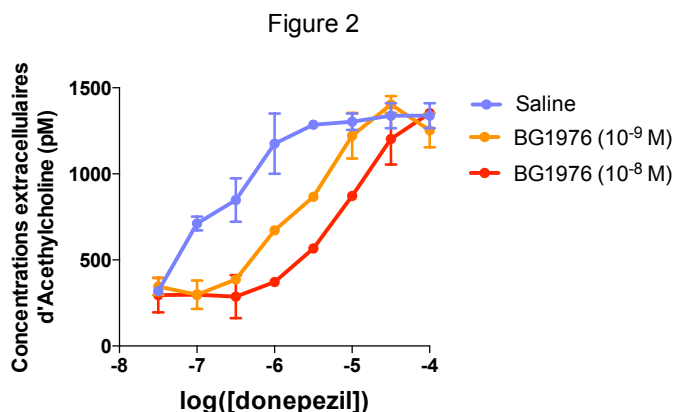
La maladie d'Alzheimer est un trouble neurologique invalidant se traduisant par des troubles de la mémoire. Dans une première série d'expériences, les capacités mnésiques de différents lots de souris ont été étudiées en présence de Donepezil, un inhibiteur réversible de l'Acétylcholinestérase, seul ou associé au BG1976. Le test utilisé est celui de la « piscine de Morris ». Le principe réside dans la motivation de l'animal à échapper à l'aversion causée par l'eau, celui-ci devant trouver une plateforme pour s'y réfugier. Les données analysées sont le temps pour trouver la plateforme au cours des différents essais. Les résultats de cette expérience sont présentés dans la Figure 1. Les signes « \* » représentent le niveau de significativité comparé au premier essai du groupe correspondant.

**QUESTION N°1 :**

Commentez les résultats de la Figure 1.

Différentes études soulignent le rôle bénéfique de l'acétylcholine (ACh) dans les performances mnésiques. Au contraire, un déficit d'ACh dans le cerveau serait responsable, du moins en partie, de l'apparition des certaines formes de démence.

Les résultats de la Figure 2 présentent les taux extracellulaires d'ACh dans l'hippocampe de souris dans différentes conditions expérimentales.



**QUESTION N°2 :**

Décrivez brièvement le type d'étude réalisé dans la Figure 2 et donner les valeurs des paramètres pharmacologiques pouvant être extraits de cette représentation.

**QUESTION N°3 :**

Quelles hypothèses pouvez-vous formuler quant aux propriétés pharmacologiques du Donépézil et du BG1976 et leur intérêt respectif dans le traitement de la maladie d'Alzheimer ?

Afin de préciser la cible et le mécanisme d'action du BG1976, de nouvelles études ont été menées. Une première a permis de mesurer le Ki du BG1976 (Tableau 1) vis-à-vis de différentes cibles du système cholinergique.

**Tableau 1**

Cible pharmacologique	Ki
<b>Récepteur muscarinique :</b>	
• M1	1.10 <sup>-6</sup> M
• M2	1.7 10 <sup>-6</sup> M
• M3	4. 10 <sup>-6</sup> M
• M4	1. 10 <sup>-6</sup> M
• M5	1.9 10 <sup>-6</sup> M
<b>Transporteur cholinergique :</b>	
• Choline transporteur (CT)	5.4 10 <sup>-6</sup> M
<b>Enzymes cholinergiques :</b>	
• Choline-acétyl-transférase	3.2 10 <sup>-7</sup> M
• Butyrylcholinestérase	6.8 10 <sup>-7</sup> M
• Acetylcholinestérase	0.7 10 <sup>-8</sup> M

**QUESTION N°4 :**

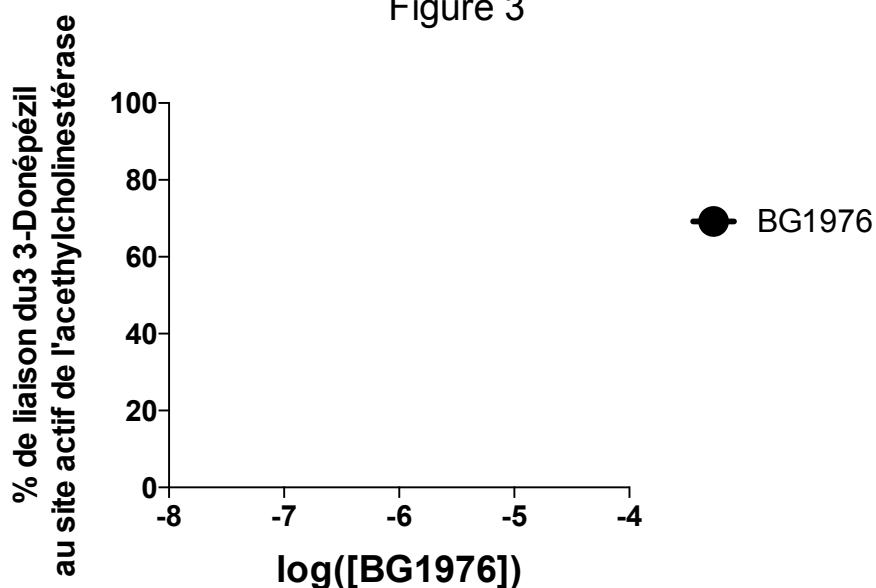
Définissez le terme de Ki et le type d'expérience qui permet de mesurer ce paramètre. Quelles conclusions tirez-vous de ces résultats ?

Une expérience de déplacement compétition a été également réalisée sur des cellules nerveuses isolées entre le [<sup>3</sup>H]-Donépézil en concentration saturante pour les sites actifs de l'Acétylcholinestérase et le BG1976.

**QUESTION N°5 :**

Représenter sur le Figure 3 l'allure possible de la courbe.

Figure 3



A la lumière des résultats précédents, l'effet du BG1976 seul a été comparé à celui de différentes molécules de référence sur l'activité fonctionnelle de l'Acétylcholinestérase. Pour cela, une mesure des concentrations d'acétate, un métabolite de l'Ach, a été réalisée sur des neurones isolées. Les résultats expérimentaux sont fournis dans le Tableau 2.

**Tableau 2**

	1. 0 <sup>-9</sup> M	5. 10 <sup>-9</sup> M	10 <sup>-8</sup> M	5. 10 <sup>-8</sup> M	1. 10 <sup>-7</sup> M	5. 10 <sup>-7</sup> M	10 <sup>-6</sup> M
Physostigmine	100	100	82	70	50	35	0
Ambénonium	100	90	78	50	33	21	0
Donépézil	99	80	50	40	25	15	0
BG1976	102	110	119	169	190	200	230

**QUESTION N°6 :**

Parmi ces molécules quel est l'inhibiteur de l'Acétylcholinestérase le plus puissant ? Justifiez votre réponse.

**QUESTION N°7 :**

Présentez sous forme de schéma le mécanisme d'action du BG1976 en plaçant sur celui-ci les termes : Acétylcholine, Acétylcholinestérase, Donépézil, BG1976, activateur, inhibiteur et mémoire.