

EPREUVES EN TEMPS LIMITE - PHBMR

17 SEPTEMBRE 2020

ÉPREUVE D'EXERCICES

Cotation 200 points - Durée 2 h- 5 exercices

EXERCICE N° 1 (40 points)

Pour contrôler une solution buvable de Nifédipine, dosée à 50 mg /10 mL, des analyses par chromatographie liquide haute performance avec étalon interne sont réalisées.

Préparation de la solution à examiner :

Introduire 1 mL de solution buvable dans une fiole jaugée de 100 mL et compléter avec de l'eau pour préparation injectable. Diluer de nouveau au 1/50. Prélever 1 mL de cette solution diluée et introduire 2 µL d'une solution d'étalon interne à 0,5 mg/mL (le volume de solution ajouté est considéré comme nul).

Préparation de la solution standard :

A partir d'une solution de référence en nifédipine à 1,2 µg/mL, prélever 1 mL de cette solution et introduire 2 µL d'une solution d'étalon interne à 0,5 mg/mL (le volume de solution ajouté est considéré comme nul).

Analyse des solutions standard et à examiner :

Injecter 20 µL de solution dans la boucle de 50 µL. Après intégration des pics du chromatogramme, on mesure l'aire des pics chromatographiques (AUC), les temps de rétention (Tr) et la largeur à la base (ω) pour les pics de la nifédipine et de l'étalon interne.

		Tr (min)	ω (sec)	AUC (mAU)
Solution à examiner	Nifédipine	4,4	12	3200
	Etalon interne	5,55	15	3100
Solution standard	Nifédipine	4,4	12	3420
	Etalon interne	5,55	15	3000

QUESTION N°1 :

Calculer l'efficacité de la colonne et la résolution entre les deux pics.

QUESTION N°2 :

Calculer la durée minimale de l'analyse (en minutes) permettant l'élution totale des deux composés.

QUESTION N°3 :

Calculer la concentration en étalon interne dans la solution à examiner en µg/mL.

QUESTION N°4 :

En considérant le rapport des signaux nifédipine/étalon interne proportionnel au rapport des concentrations, calculer la concentration de la nifédipine dans la solution à examiner en $\mu\text{g/mL}$.

QUESTION N°5 :

En déduire la concentration de la nifédipine de la solution buvable, exprimée en $\text{mg}/10 \text{ mL}$ et en déduire l'erreur relative (%).
Les spécifications étant de $\pm 10,0\%$, conclure sur la conformité de la préparation.

EXERCICE N° 2 (40 points)

Le 26 avril 1986 un réacteur de la centrale nucléaire de Tchernobyl s'emballe et explose. Le panache ainsi rejeté dans l'atmosphère a disséminé des radionucléides importants sur le plan sanitaire tels que l'iode 131 et le césium 137.

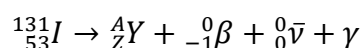
On donne :

- constante d'Avogadro : $N_A = 6,02 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$
- équivalent énergétique de l'unité de masse atomique : $1 \text{ u} = 931,5 \text{ MeV}/c^2$
- 1 an = 365,25 jours
- numéro atomique de quelques éléments :

Z	51	52	53	54	55	56
Symbole	Sb	Te	I	Xe	Cs	Ba
Nom	antimoine	tellure	iode	xénon	césium	baryum

QUESTION N°1 :

L'iode 131 est un émetteur β^- de période radioactive $T = 8,0$ jours qui se désintègre selon l'équation :



Y représente le noyau formé dans son état fondamental.

- a) Préciser le nombre de masse A, le numéro atomique Z et le nom du noyau Y.
- b) Calculer, en MeV, l'énergie cinétique maximale emportée par le rayonnement β . On donne les masses des noyaux $M(\text{I}) = 130,906114 \text{ u}$ et $M(\text{Y}) = 130,905072 \text{ u}$ et l'énergie $E_\gamma = 0,364 \text{ MeV}$ du rayonnement γ émis lors du retour à l'état fondamental du noyau Y.
- c) Calculer la constante radioactive λ , en j^{-1} , de l'iode 131. Donner sa signification physique.
- d) L'activité de l'iode 131 rejetée lors de l'explosion de Tchernobyl est évaluée à $A_0 = 1,76 \cdot 10^9 \text{ GBq}$.
Au bout de combien de jours cette activité est-elle devenue inférieure à 1 Bq ?

QUESTION N°2 :

Le césium 137 est également un émetteur β^- mais de période radioactive $T = 30,1$ ans. La contamination des sols à la suite de l'explosion est principalement due à ce radionucléide. Selon le comité scientifique des Nations Unies pour l'étude des effets des rayonnements atomiques (UNSCEAR), une surface d'aire $S = 10\,000 \text{ km}^2$ de territoire de l'ex-Union Soviétique a été contaminée en 1986 avec du césium 137 produisant une radioactivité surfacique de $555 \text{ kBq} \cdot \text{m}^{-2}$.

- a) Calculer le nombre de noyaux de césium 137 qui correspondent à une activité de 555 kBq .
- b) Calculer la masse, en kg, de césium 137 qui a été déposée sur les territoires contaminés de l'ex-Union Soviétique d'aire $S = 10\,000 \text{ km}^2$.

c) Si on suppose que la décroissance radioactive est la seule cause de décontamination et qu'il n'y a pas de nouvel apport de césium 137, au bout de combien d'années la radioactivité surfacique des territoires contaminés passera-t-elle de 555 kBq.m^{-2} à 37 kBq.m^{-2} , limite inférieure de contamination selon l'UNSCEAR ?

d) Après ingestion accidentelle, le césium 137 se répartit de manière homogène dans tout l'organisme. Sachant que la constante d'élimination effective est $\lambda_e = 0,01007 \text{ j}^{-1}$ chez un adulte.

Exprimer la période effective T_e en fonction de λ_e et en fonction des périodes biologique et physique.

Calculer la période biologique (en jours) du césium pour l'organisme entier.

EXERCICE N° 3 (40 points)

Un nouveau procédé de fabrication de comprimés de paracétamol est mis au point. Pour chaque comprimé, la masse attendue est 500 mg et le diamètre attendu 5 mm. Voici les résultats des mesures de masse et de diamètre sur un échantillon de 12 comprimés.

<u>poids (mg)</u>	<u>diamètre (mm)</u>
506,3	5,02
497,3	4,85
502,3	5,02
501,2	4,88
507,5	5,09
502,4	5,12
503,9	5,11
501,5	4,87
501,2	4,96
506,5	5,11
503,6	5,22
510,3	4,94

QUESTION N°1 :

a) Donner les valeurs respectives de la moyenne, de l'écart-type d'une mesure et de l'écart-type de la moyenne pour les 12 mesures de masses.

b) Quel est l'intervalle de confiance à 99 % de la masse moyenne de ces comprimés.

QUESTION N°2 :

La masse moyenne des comprimés est-elle significativement différente de la masse attendue au risque $\alpha = 5\%$?

QUESTION N°3 :

La masse des comprimés est-elle significativement corrélée à leur diamètre au risque $\alpha = 5\%$?

Table de la loi Normale

α	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

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

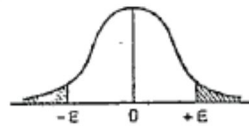


Table du χ^2

ddl	probabilité α								
	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 χ^2 (*).

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

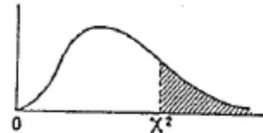
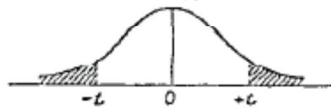


Table de Student (t)

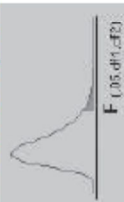
ddl	probabilité α								
	0,90	0,50	0,30	0,20	0,10	0,05	0,02	0,01	0,001
1	0,158	1,000	1,963	3,078	6,314	12,706	31,821	63,656	636,578
2	0,142	0,816	1,386	1,886	2,920	4,303	6,965	9,925	31,600
3	0,137	0,765	1,250	1,638	2,353	3,182	4,541	5,841	12,924
4	0,134	0,741	1,190	1,533	2,132	2,776	3,747	4,604	8,610
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 α pour que t égale ou dépasse, en valeur absolue, une valeur donnée, en fonction du nombre de degrés de liberté (d.d.l.).

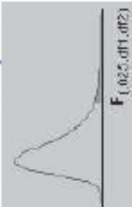


F Table for alpha=.05



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	233.986	236.768	238.883	240.543	241.892	243.906	245.950	248.013	249.052	250.095	251.143	252.196	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	19.428	19.446	19.462	19.471	19.479	19.487	19.495	19.498
3	10.128	9.852	9.777	9.717	9.674	9.641	9.614	9.591	9.572	9.556	9.543	9.532	9.523	9.515	9.508	9.502	9.497	9.493	9.490
4	7.709	6.944	6.591	6.388	6.256	6.163	6.094	6.041	5.999	5.964	5.932	5.903	5.877	5.853	5.831	5.811	5.793	5.777	5.762
5	6.608	5.786	5.410	5.192	5.050	4.950	4.876	4.818	4.773	4.735	4.701	4.671	4.644	4.619	4.596	4.574	4.554	4.536	4.520
6	5.987	5.143	4.757	4.534	4.387	4.284	4.207	4.147	4.096	4.060	4.028	4.000	3.974	3.950	3.927	3.905	3.885	3.867	3.850
7	5.591	4.737	4.347	4.120	3.972	3.866	3.787	3.726	3.671	3.633	3.601	3.572	3.545	3.520	3.496	3.473	3.453	3.435	3.418
8	5.318	4.459	4.066	3.838	3.688	3.581	3.501	3.438	3.381	3.341	3.308	3.277	3.249	3.223	3.198	3.174	3.153	3.134	3.117
9	5.117	4.257	3.863	3.633	3.482	3.374	3.293	3.230	3.173	3.131	3.097	3.064	3.035	3.008	2.982	2.957	2.935	2.915	2.897
10	4.965	4.103	3.708	3.478	3.326	3.217	3.136	3.072	3.020	2.978	2.943	2.909	2.879	2.851	2.824	2.798	2.775	2.754	2.736
11	4.844	3.982	3.587	3.357	3.204	3.095	3.012	2.948	2.896	2.854	2.818	2.783	2.752	2.723	2.695	2.668	2.644	2.622	2.603
12	4.747	3.885	3.490	3.260	3.106	2.996	2.912	2.848	2.796	2.753	2.716	2.681	2.649	2.620	2.591	2.563	2.538	2.516	2.496
13	4.667	3.806	3.411	3.181	3.027	2.916	2.832	2.767	2.714	2.671	2.633	2.597	2.564	2.534	2.505	2.476	2.450	2.428	2.407
14	4.600	3.739	3.344	3.114	2.960	2.848	2.764	2.699	2.646	2.602	2.563	2.526	2.492	2.461	2.431	2.401	2.374	2.351	2.329
15	4.543	3.682	3.287	3.057	2.903	2.791	2.707	2.641	2.588	2.544	2.504	2.466	2.431	2.400	2.369	2.338	2.310	2.286	2.264
16	4.494	3.634	3.239	3.009	2.855	2.741	2.657	2.591	2.538	2.494	2.453	2.414	2.378	2.345	2.313	2.281	2.252	2.227	2.204
17	4.451	3.592	3.197	2.967	2.813	2.699	2.615	2.549	2.496	2.452	2.410	2.372	2.336	2.302	2.270	2.237	2.207	2.181	2.157
18	4.414	3.555	3.160	2.930	2.776	2.662	2.577	2.511	2.458	2.414	2.371	2.333	2.296	2.261	2.228	2.195	2.164	2.137	2.112
19	4.381	3.522	3.127	2.897	2.743	2.628	2.544	2.477	2.423	2.379	2.335	2.296	2.258	2.222	2.188	2.154	2.122	2.094	2.068
20	4.351	3.493	3.098	2.868	2.714	2.599	2.514	2.447	2.393	2.348	2.303	2.263	2.224	2.186	2.150	2.114	2.081	2.052	2.025
21	4.325	3.467	3.072	2.842	2.688	2.573	2.488	2.421	2.366	2.321	2.275	2.234	2.194	2.155	2.117	2.080	2.046	2.016	1.988
22	4.301	3.443	3.048	2.818	2.664	2.549	2.464	2.397	2.342	2.297	2.251	2.209	2.168	2.128	2.089	2.050	2.015	1.984	1.955
23	4.279	3.422	3.027	2.797	2.643	2.528	2.443	2.376	2.321	2.275	2.228	2.186	2.144	2.104	2.064	2.024	1.988	1.956	1.926
24	4.260	3.403	3.008	2.778	2.624	2.509	2.424	2.357	2.302	2.255	2.208	2.165	2.123	2.082	2.041	2.000	1.963	1.929	1.898
25	4.242	3.385	2.990	2.760	2.606	2.491	2.406	2.339	2.284	2.237	2.189	2.145	2.102	2.060	2.018	1.976	1.938	1.903	1.871
26	4.225	3.369	2.974	2.744	2.590	2.475	2.390	2.323	2.268	2.221	2.173	2.128	2.084	2.041	1.998	1.955	1.916	1.880	1.847
27	4.210	3.354	2.959	2.729	2.575	2.460	2.375	2.308	2.253	2.205	2.157	2.111	2.067	2.023	1.979	1.935	1.895	1.858	1.824
28	4.196	3.340	2.945	2.715	2.561	2.446	2.361	2.294	2.239	2.191	2.142	2.095	2.050	2.006	1.961	1.917	1.876	1.838	1.803
29	4.183	3.328	2.933	2.703	2.549	2.434	2.349	2.282	2.227	2.178	2.129	2.081	2.035	1.990	1.945	1.900	1.858	1.819	1.783
30	4.171	3.316	2.921	2.691	2.537	2.422	2.337	2.270	2.215	2.165	2.115	2.066	2.019	1.973	1.927	1.881	1.838	1.798	1.761
40	4.085	3.232	2.837	2.607	2.453	2.338	2.253	2.186	2.131	2.081	2.030	1.979	1.931	1.884	1.837	1.790	1.746	1.704	1.661
60	4.001	3.150	2.755	2.525	2.371	2.256	2.171	2.104	2.049	1.998	1.946	1.894	1.845	1.797	1.749	1.701	1.657	1.614	1.570
120	3.920	3.072	2.677	2.447	2.293	2.178	2.093	2.026	1.971	1.920	1.867	1.814	1.764	1.715	1.666	1.617	1.572	1.528	1.483
inf	3.842	2.995	2.600	2.370	2.216	2.101	2.016	1.949	1.894	1.842	1.789	1.737	1.686	1.635	1.583	1.531	1.480	1.437	1.392

F Table for alpha=.025



df2/df1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Inf
1	647.689	799.500	864.163	899.583	921.848	937.111	948.217	956.656	963.281	968.827	1018.258
2	38.506	39.000	39.166	39.248	39.298	39.332	39.355	39.373	39.387	39.398	39.498
3	17.443	16.044	15.439	15.101	14.885	14.735	14.624	14.540	14.473	14.419	13.902
4	12.218	10.649	9.979	9.605	9.365	9.197	9.074	8.980	8.903	8.841	8.257
5	10.007	8.434	7.764	7.388	7.146	6.978	6.853	6.757	6.681	6.619	6.015
6	8.813	7.260	6.596	6.227	5.988	5.820	5.696	5.600	5.523	5.461	4.849
7	8.073	6.542	5.890	5.523	5.285	5.119	4.995	4.899	4.823	4.761	4.142
8	7.571	6.060	5.416	5.053	4.817	4.652	4.529	4.433	4.357	4.295	3.670
9	7.209	5.715	5.078	4.718	4.484	4.320	4.197	4.102	4.026	3.964	3.333
10	6.937	5.456	4.826	4.468	4.236	4.072	3.950	3.855	3.779	3.717	3.080
11	6.724	5.256	4.630	4.275	4.044	3.881	3.759	3.664	3.588	3.526	2.883
12	6.554	5.096	4.474	4.121	3.891	3.728	3.607	3.512	3.436	3.374	2.725
13	6.414	4.965	4.347	3.996	3.767	3.604	3.483	3.388	3.312	3.250	2.595
14	6.298	4.857	4.242	3.892	3.663	3.501	3.380	3.285	3.209	3.147	2.487
15	6.200	4.765	4.153	3.804	3.576	3.415	3.293	3.199	3.123	3.060	2.395
16	6.115	4.687	4.077	3.729	3.502	3.341	3.219	3.125	3.049	2.986	2.316
17	6.042	4.619	4.011	3.665	3.438	3.277	3.156	3.061	2.985	2.922	2.247
18	5.978	4.560	3.954	3.608	3.382	3.221	3.100	3.005	2.929	2.866	2.187
19	5.922	4.508	3.903	3.559	3.333	3.172	3.051	2.956	2.880	2.817	2.133
20	5.872	4.461	3.859	3.515	3.289	3.128	3.007	2.913	2.837	2.774	2.085
21	5.827	4.420	3.819	3.475	3.250	3.090	2.969	2.874	2.798	2.735	2.042
22	5.786	4.383	3.783	3.440	3.215	3.055	2.934	2.839	2.763	2.700	2.003
23	5.750	4.349	3.751	3.408	3.184	3.023	2.902	2.808	2.731	2.668	1.968
24	5.717	4.319	3.721	3.379	3.155	2.995	2.874	2.779	2.703	2.640	1.935
25	5.686	4.291	3.694	3.353	3.129	2.969	2.848	2.753	2.677	2.614	1.906
26	5.659	4.266	3.670	3.329	3.105	2.945	2.824	2.729	2.653	2.590	1.878
27	5.633	4.242	3.647	3.307	3.083	2.923	2.802	2.707	2.631	2.568	1.853
28	5.610	4.221	3.626	3.286	3.063	2.903	2.782	2.687	2.611	2.547	1.829
29	5.588	4.201	3.607	3.267	3.044	2.884	2.763	2.668	2.592	2.529	1.807
30	5.568	4.182	3.589	3.250	3.027	2.867	2.746	2.651	2.575	2.511	1.787
40	5.424	4.051	3.463	3.126	2.904	2.744	2.624	2.529	2.452	2.388	1.637
60	5.286	3.925	3.343	3.008	2.786	2.627	2.507	2.412	2.334	2.270	1.482
120	5.152	3.805	3.227	2.894	2.674	2.515	2.395	2.299	2.222	2.157	1.310
Inf	5.024	3.689	3.116	2.786	2.567	2.408	2.288	2.192	2.114	2.048	1.000

EXERCICE N° 4 (40 points)

Dans une étude¹ sur le risque d'événements neuro-développementaux associé à une exposition prénatale à des traitements antiépileptiques, les auteurs ont recherché dans des bases de remboursements de l'Assurance Maladie, parmi les enfants de toutes les mères qui avaient été exposées pendant leur grossesse, ceux qui avaient eu un trouble neuro-développemental diagnostiqué dans leur enfance.

Le principal tableau de résultats donnait le risque de troubles neuro-développementaux pour l'acide valproïque (n=991 exposées) par rapport à la lamotrigine (n=2916), après ajustement notamment sur l'âge de la mère, le niveau socio-économique et les troubles psychologiques de la mère :

	Nombre d'événements	HR (IC 95%)
Lamotrigine	51	
Acide valproïque	50	2,7 (1,8 – 4,0)

QUESTION N°1 :

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

QUESTION N°2 :

Décrire le résultat du HR (s'interprète comme un risque relatif, RR) et de son intervalle de confiance à 95% (95%CI).

Conclure sur l'association statistique entre traitement et neuro-développement.

QUESTION N°3 :

Pourquoi ajuste-t-on sur l'âge de la mère ?

Dans quelle situation, en général, est-il préconisé d'ajuster ?

Ensuite, les auteurs ont regardé, pour l'acide valproïque, quelle était la dose d'exposition des mères au cours de la grossesse et ils ont comparé le risque de troubles neuro-développementaux selon cette dose en 3 classes.

Les résultats complémentaires sont les suivants :

Dose	Nombre d'événements	HR (IC 95%)
< 700 mg	7	1,3 (0,6 – 2,8)
700-1500 mg	23	2,1 (1,3 – 3,5)
> 1500 mg	20	7,0 (4,3 – 11,5)

¹ Blotière P-O, Miranda S, Weill A, et al. Risk of early neurodevelopmental outcomes associated with prenatal exposure to the antiepileptic drugs most commonly used during pregnancy: a French nationwide population-based cohort study. *BMJ Open* 2020;10:e034829. doi:10.1136/bmjopen-2019-034829

QUESTION N°4 :

Décrire ces résultats complémentaires, le HR sera interprété comme un risque relatif.

QUESTION N°5 :

Pensez-vous au regard de ces résultats que la relation puisse être causale ?

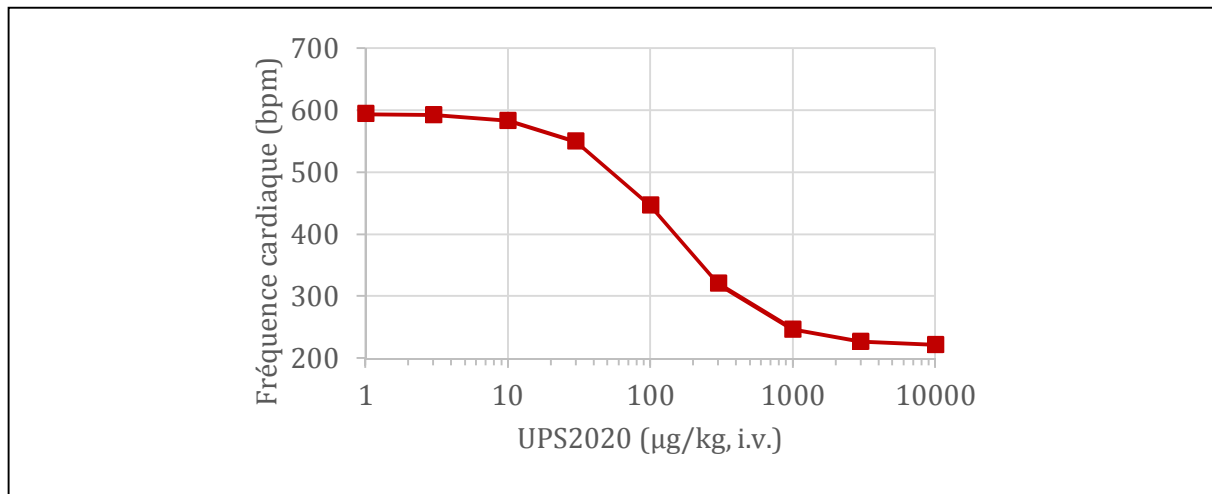
Pourquoi ?

EXERCICE N° 5 (40 points)

Les figures suivantes présentent les résultats d'expériences mises en œuvre afin de caractériser les propriétés pharmacologiques de l'UPS2020, un médicament indiqué dans l'insuffisance cardiaque.

La figure 1 présente les effets pharmacodynamiques d'une dose submaximale d'isoprénaline (1 $\mu\text{g}/\text{kg}$), un agoniste des récepteurs β -adrénergiques, sur la fréquence cardiaque mesurée par électrocardiogramme chez le lapin. Cette injection survient après l'injection d'une dose d'UPS2020 choisie parmi une large gamme de concentrations d'UPS2020 (1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ – 10 mg/kg). Les effets des différentes concentrations d'UPS2020 sont reportés dans la figure 1. Tous les produits ont été administrés par voie intraveineuse (i.v.).

Figure 1 : Effet de l'injection i.v. d'UPS2020 à plusieurs doses sur la fréquence cardiaque de lapin ayant reçu de l'isoprénaline, un agoniste des récepteurs β -adrénergiques.

**QUESTION N°1 :**

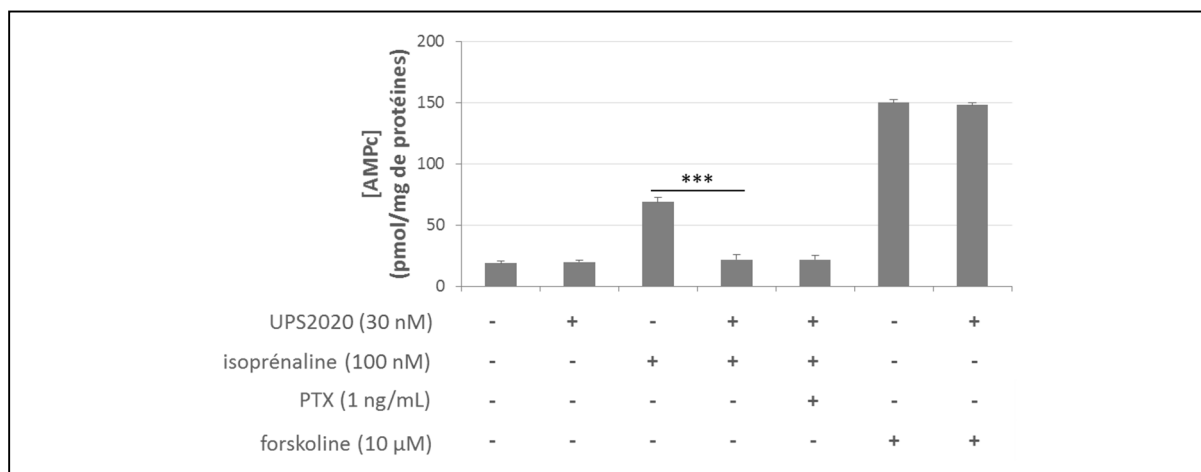
Décrivez la réponse observée lors de l'administration de l'UPS2020.

Proposez une valeur qui traduirait la puissance de cet effet.

Des expériences sur cardiomyocytes adultes isolés de rats sont ensuite effectuées pour confirmer le mécanisme d'action de la molécule.

La figure 2 présente les mesures d'AMPc intracellulaire suite à divers traitements pharmacologiques pendant 5 minutes.

Figure 2 : Mesure de la concentration d'AMPC dans des myocytes ventriculaires de rat en présence (+) ou en l'absence (-) de divers agents pharmacologiques.
 PTX : toxine pertussique ; ***: P<0,001 après comparaison statistique.



QUESTION N°2 :

Commentez la figure 2. Quelle est l'intérêt de l'utilisation de la PTX et la forskoline?
 Concluez sur le mécanisme d'action possible de l'UPS2020.

Deux autres types d'expériences ont ensuite été conduites :

1) la liaison spécifique du [¹²⁵I]cyanopindolol (50 pM), un ligand non sélectif des récepteurs β-adrénergiques, sur des cellules CHO sur-exprimant les sous-types β1 ou β2 des récepteurs adrénériques a été mesurée en présence de l'UPS2020 ou d'autres médicaments.

2) la capacité de l'UPS2020 et d'autres médicaments à modifier la réponse induite par l'isoprénaline sur la fréquence de battement de l'oreillette droite isolée de cobaye a aussi été évaluée.

Les résultats sont reportés dans la table 1.

Table 1 : Valeurs de Ki (nM) et de pA2 de plusieurs molécules. Les valeurs de Ki ont été déterminées vis-à-vis des récepteurs β1-adrénergiques (R. β1 adr) ou β2-adrénergiques (R. β2 adr). Les valeurs de pA2 ont été déterminées vis-à-vis de l'effet sur la fréquence de battement (FB) de l'oreillette droite de cobaye stimulée par l'isoprénaline.

	Ki (nM)		pA2
	R. β1 adr.	R. β2 adr	oreillette isolée de cobaye stimulée à l'isoprénaline (FB)
UPS2020	1,7	1,1	8,2
bisoprolol	22,4	1150	7,4
propranolol	1,8	0,8	7,7
pindolol	2,8	4,8	6,2

QUESTION N°3 :

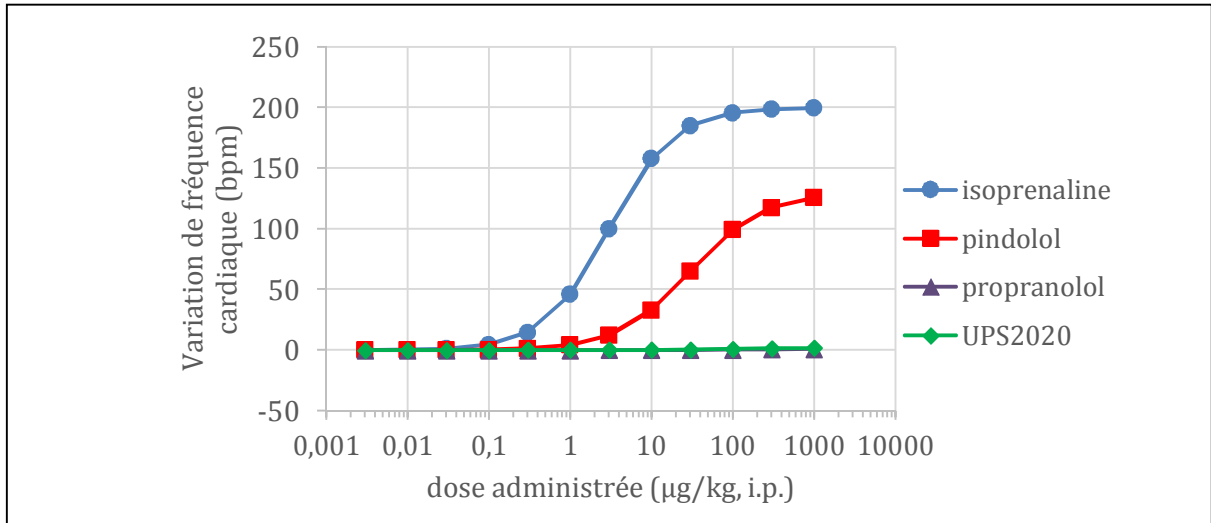
Quelles sont les informations apportées par les paramètres Ki et pA2 ?

Rappelez brièvement comment ils ont été déterminés.

Quelles propriétés intéressantes de ces médicaments ces données permettent –elles de mettre en évidence ?

Des expériences sont ensuite conduites sur des rats, où les variations de la fréquence cardiaque sont mesurées 60 min après administration de différentes molécules par voie intrapéritonéale (i.p.). Les résultats sont présentés dans la figure 3.

Figure 3 : Effet de l'injection i.p. de plusieurs composés sur la fréquence cardiaque de rats.

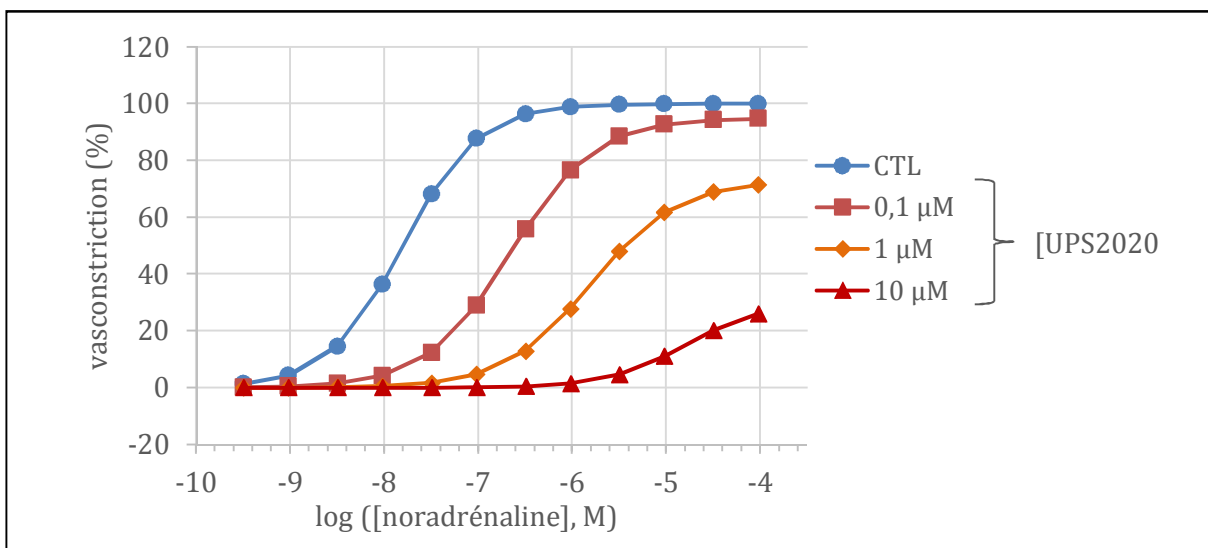


QUESTION N°4 :

Analysez la figure et concluez sur la nature de chacune des molécules testées. Comment interprétez-vous les résultats obtenus avec le pindolol au regard des données présentées dans le tableau 1 ?

Des expérimentations *in vivo* indiquent par ailleurs que l'UPS2020 présenterait des propriétés vasodilatatrices. Pour en expliquer le mécanisme pharmacologique, des expériences de réactivité vasculaire ont été conduites sur de l'aorte de rat isolée. Les résultats sont présentés dans la figure 4. L'effet de l'UPS2020 sur la vasoconstriction induite par la noradrénaline est ainsi mesuré.

Figure 4 : Réponse contractile à la noradrénaline de l'aorte de rat isolée, en l'absence (contrôle, CTL) ou en présence de l'UPS2020 testé à 3 concentrations.



QUESTION N°5 :

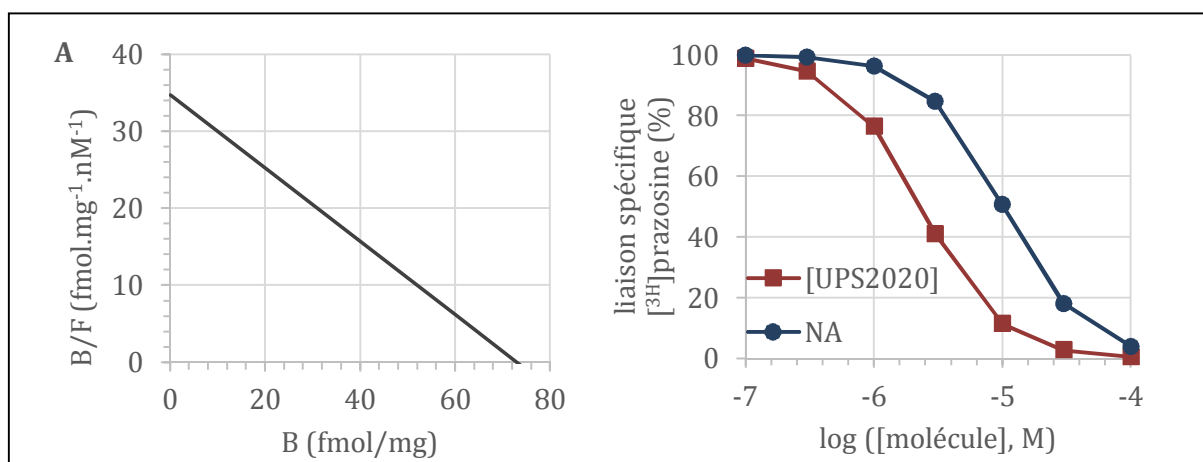
Analysez la figure 4. Formulez une hypothèse quant aux propriétés de la noradrénaline et de l'UPS2020 ainsi mises en évidence.

Afin de préciser les propriétés vasculaires de l'UPS2020, la liaison spécifique de la [³H]prazosine, un ligand sélectif des récepteurs α1-adrénergiques, a été déterminée sur des extraits membranaires d'aorte de rat (figure 5). La [³H]prazosine a été utilisée soit seule (figure 5A), soit en présence d'UPS2020 ou de noradrénaline (NA)(figure 5B).

Figure 5 : Liaison spécifique de la [³H]prazosine sur des extraits membranaires d'aorte de rat.

A : représentation de Scatchard.

B : Liaison spécifique obtenue avec 4 nM de [³H]prazosine, en présence de gammes de concentrations d'UPS2020 ou de noradrénaline (NA).



QUESTION N°6 :

Rappelez le principe des dosages effectués et exploitez-les en déterminant les valeurs des paramètres pertinents. Précisez ainsi les hypothèses émises à la question 5.