

EPREUVES EN TEMPS LIMITE – PHBMR

Du 29 septembre 2022

Cotation 200 points - durée 2 h - 5 exercices

Exercices

EXERCICE N °1 - chimie analytique /40 points

Le 1,2 diaminoéthane ($\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$ ou $\text{NH}_2\text{-R-NH}_2$) couramment appelé éthylène diamine (ED) est couramment utilisé en grande quantité pour la synthèse de nombreux médicaments.

Les pKa de cette molécule sont de 6,8 pour le couple $\text{NH}_3^+\text{-R-NH}_3^+ / \text{NH}_2\text{-R-NH}_3^+$ (pKa_1) et de 10,8 pour le couple $\text{NH}_2\text{-R-NH}_3^+ / \text{NH}_2\text{-R-NH}_2$ (pKa_2).

Lors de la synthèse de l'éthylène diamine, une impureté acide (AH/A^-) de $\text{pKa} = 6,4$ est présente dans la solution aqueuse d'éthylène diamine.

On se propose d'extraire spécifiquement cette impureté acide (AH) à l'aide d'un solvant organique non miscible à l'eau afin de purifier la solution d'éthylène diamine.

- **Questions 1 : A partir de quel domaine de pH de la phase aqueuse, l'extraction de l'impureté sera maximale (justifiez votre réponse) ?**
A partir de quel domaine de pH de la phase aqueuse, l'extraction de l'éthylène diamine sera minimale (justifiez votre réponse) ?
Conclure sur la zone optimale de pH de la solution aqueuse en vue de l'extraction sélective de l'impureté.

On se propose de doser l'impureté acide par chromatographie liquide haute performance et détection dans l'UV. Un étalonnage direct est réalisé à l'aide d'une solution standard de l'impureté acide AH à $10 \mu\text{g.mL}^{-1}$. Cet étalonnage permet de déterminer la concentration de l'impureté acide AH dans une solution d'éthylène diamine à 10mg.mL^{-1} avant extraction (S_{ED1} et S_{ED2}) et après extraction (S_{ED3} et S_{ED4}) de l'impureté acide.

Protocole de l'extraction de l'impureté acide de la solution d'éthylène diamine : 100 mL de solution aqueuse d'éthylène diamine à un pH permettant une extraction sélective et optimale de l'impureté acide AH est extraite par 50 mL de solvant organique.

Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous :

	Étalonnage				Avant extraction		Après extraction	
	Std _{AH} 1	Std _{AH} 2	Std _{AH} 3	Std _{AH} 4	S _{ED1}	S _{ED2}	S _{ED3}	S _{ED4}
V _{Sol.} standard AH à 10 µg.mL ⁻¹ (mL)	0,1	0,4	0,7	1	-	-	-	-
V _{Sol.} d'ED avant extraction (mL)	-	-	-	-	1	0,1	-	-
V _{Sol.} d'ED après extraction (mL)	-	-	-	-	-	-	1	0,1
Eau ultra-pure	0,9	0,6	0,3	-	-	0,9	-	0,9
Aire du pic de AH (mAU)	1 230	4 920	8 610	12 300	43 205	10 455	7 011	798

- **Question 2** : Calculez la concentration de l'impureté acide AH des solutions standard 1 à 4.
- **Question 3** : En déduire les concentrations de l'impureté acide AH dans la solution d'éthylène diamine avant et après extraction.
- **Question 4** : Calculer le rendement d'extraction R de l'impureté acide AH dans la solution d'éthylène diamine. En déduire le coefficient de partage P de l'impureté acide AH si l'on considère que le pH de l'extraction est optimal.
- **Question 5** : Calculer le pourcentage en impureté acide AH, exprimé en mg d'impureté acide par 100 mg d'éthylène diamine, dans les solutions d'éthylène diamine avant et après extraction. Conclure sur la conformité des deux solutions en considérant que la teneur limite en impureté acide AH est de 0,10 %.

EXERCICE N °2 - enzymologie /40 points

Vous mesurez la concentration catalytique plasmatique de la créatine kinase (CK). Pour cela on utilise la réaction de la CK dans le sens de la déphosphorylation de la créatine-P, puis deux réactions auxiliaires sont utilisées : la première utilise l'hexokinase et la seconde la glucose-6P déshydrogénase. La réaction est suivie par l'augmentation de l'absorbance à 340 nm du NADPH généré.

- **Question 1** : Ecrire les réactions utilisées afin de produire du NADPH, H⁺ à partir de la créatine-P.

Pour mesurer la concentration catalytique sur un automate, celui-ci distribue successivement dans une cuve de 0.5 cm de largeur, 10 µL d'échantillon préalablement dilué au 1/4, puis 100 µL d'un réactif. Le calcul de la vitesse initiale se fait par mesure de l'absorbance à 340 nm toutes les 30 secondes pendant 5 minutes.

- **Question 2** : Que doit contenir le réactif pour que la réaction se déroule idéalement (détailler les composés et leurs niveaux de concentration) ?

Pour déterminer la concentration catalytique de la CK, le fabricant du kit précise que pour les conditions opératoires que vous utilisez, la relation suivante a été vérifiée : Activité enzymatique de l'échantillon en U/L = ΔA par 30 secondes x F avec F = 27936,5.

- **Questions 3** : Expliquez ce que représente F et justifier sa valeur sachant que le coefficient d'extinction molaire du NADPH est de 6300 mol⁻¹.L.cm⁻¹
- **Question 4** : Donner l'activité enzymatique mesurée en U/L et en nKat/L dans la cuve pour une variation d'absorbance de 0.3 unité toutes les 30 secondes.

EXERCICE N °3 - statistiques /40 points

Exercice 1

Un bilan ionique de 4 constituants dans une solution donne (en milliéquivalent, noté meq) :

$[Na^+] = 200 \pm 10$ meq $[Ca^{2+}] = 20 \pm 2$ meq $[Cl^-] = 180 \pm 8$ meq $[SO_4^{2-}] = 35 \pm 5$ meq

- **Question 1** : En considérant que la valeur centrale et l'erreur indiquées correspondent respectivement à la moyenne et à l'écart-type de chaque concentration, calculer en indiquant l'erreur correspondante :
 - a. La somme P des ions positifs
 - b. La somme N des ions négatifs
 - c. Le bilan électrique $B = P - N$
- **Question 2** : En se basant sur le bilan B précédent, la solution est-elle électriquement neutre, au risque de 5% ?

Exercice 2

Une étude a été menée pour étudier la relation éventuelle existant entre la localisation du cancer dans le poumon (périphérique ou non périphérique) et le côté de la lésion (poumon droit ou poumon gauche).

L'étude a porté sur 1 054 malades.

	Gauche	Droit
Périphérique	26	62
Non périphérique	416	550

À l'issue de cette étude, on souhaite savoir s'il y a davantage de localisations non périphériques quand c'est le poumon droit qui est atteint – comparativement au poumon gauche.

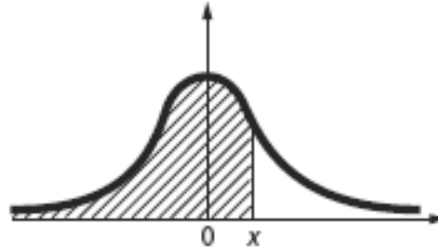
- **Question 1** : Quelles sont les hypothèses statistiques à poser pour répondre à la question ? S'agit-il d'un test unilatéral ou bilatéral ?
- **Question 2** : Conclure au risque de 5%

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

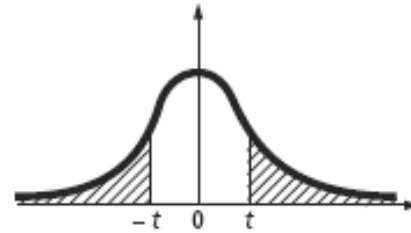
Pour $x < 0$ prendre le complément à 1 de la valeur lue dans la table pour $-x$:

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

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.

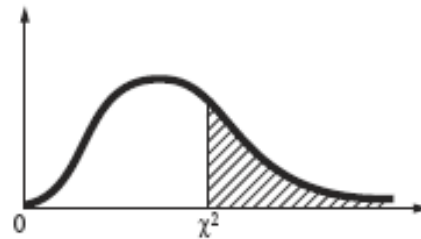


α ddl	0,50	0,20	0,10	0,05	0,02	0,01	0,005	0,002	0,001	0,0001
1	1,000	3,078	6,314	12,706	31,821	63,657	127,32	318,31	636,62	6366,2
2	0,816	1,886	2,920	4,303	6,965	9,925	14,089	22,327	34,599	99,992
3	0,765	1,638	2,353	3,182	4,541	5,841	7,453	10,215	12,924	28,000
4	0,741	1,533	2,132	2,776	3,747	4,604	5,598	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

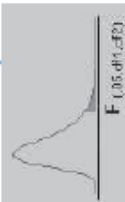
En fonction du nombre ddl de degrés de liberté et d'une probabilité α : valeur de l'écart χ^2 qui possède la probabilité α d'être dépassée.



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

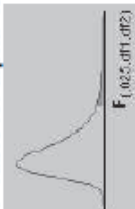
Nota : pour effectuer un test du khi-deux, seule la partie droite de la table est utile ; pour calculer un intervalle de confiance pour une variance (échantillon normal) ou pour effectuer un test de quotient de variances (échantillons normaux), les valeurs pour les probabilités complémentaires α et $1-\alpha$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

F Table for alpha=05



dF/dF	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	233,986	236,768	238,883	240,543	241,882	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	19,444	19,454	19,462	19,471	19,479	19,487	19,496
3	10,128	9,852	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	7,709	6,944	6,591	6,388	6,266	6,163	6,094	6,041	5,999	5,964	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	4,619	4,558	4,527	4,496	4,464	4,431	4,399	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	4,347	4,120	3,972	3,866	3,787	3,726	3,677	3,637	3,575	3,511	3,445	3,411	3,376	3,340	3,305	3,267	3,230
8	5,318	4,459	4,068	3,838	3,688	3,581	3,501	3,438	3,388	3,347	3,284	3,218	3,151	3,115	3,078	3,043	3,005	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	3,094	3,012	2,948	2,896	2,854	2,789	2,719	2,648	2,610	2,571	2,531	2,490	2,449	2,405
12	4,747	3,885	3,490	3,260	3,106	2,996	2,913	2,849	2,796	2,753	2,688	2,617	2,546	2,507	2,468	2,426	2,384	2,341	2,296
13	4,667	3,806	3,411	3,181	3,026	2,916	2,833	2,769	2,716	2,673	2,608	2,537	2,466	2,427	2,386	2,344	2,301	2,257	2,212
14	4,600	3,739	3,344	3,114	2,958	2,848	2,764	2,699	2,646	2,602	2,537	2,466	2,395	2,356	2,314	2,271	2,228	2,183	2,137
15	4,543	3,682	3,287	3,057	2,901	2,791	2,707	2,641	2,588	2,544	2,479	2,408	2,337	2,298	2,256	2,213	2,169	2,123	2,076
16	4,494	3,634	3,238	3,008	2,852	2,742	2,657	2,591	2,538	2,494	2,429	2,358	2,287	2,248	2,206	2,163	2,118	2,071	2,024
17	4,451	3,592	3,196	2,966	2,810	2,699	2,614	2,548	2,494	2,450	2,385	2,314	2,243	2,204	2,162	2,118	2,073	2,026	1,978
18	4,414	3,555	3,159	2,929	2,773	2,662	2,577	2,510	2,456	2,412	2,347	2,276	2,205	2,166	2,124	2,079	2,033	1,986	1,938
19	4,381	3,522	3,126	2,896	2,740	2,629	2,544	2,477	2,423	2,378	2,313	2,242	2,171	2,132	2,090	2,045	1,998	1,951	1,902
20	4,351	3,493	3,097	2,867	2,711	2,599	2,514	2,447	2,393	2,348	2,283	2,212	2,141	2,102	2,060	2,015	1,968	1,921	1,872
21	4,325	3,467	3,071	2,841	2,685	2,573	2,488	2,421	2,366	2,321	2,256	2,185	2,114	2,075	2,033	1,988	1,941	1,894	1,845
22	4,301	3,443	3,047	2,817	2,661	2,549	2,464	2,397	2,342	2,297	2,232	2,161	2,090	2,051	2,009	1,964	1,917	1,870	1,821
23	4,279	3,422	3,026	2,796	2,640	2,528	2,443	2,376	2,321	2,276	2,211	2,140	2,069	2,030	1,988	1,943	1,896	1,849	1,799
24	4,260	3,403	3,007	2,777	2,621	2,509	2,424	2,357	2,302	2,257	2,192	2,121	2,050	2,011	1,969	1,924	1,877	1,830	1,781
25	4,242	3,385	2,989	2,759	2,603	2,491	2,406	2,339	2,284	2,239	2,174	2,103	2,032	1,993	1,951	1,906	1,859	1,812	1,763
26	4,225	3,369	2,973	2,743	2,587	2,474	2,389	2,322	2,267	2,222	2,157	2,086	2,015	1,976	1,934	1,889	1,842	1,795	1,746
27	4,210	3,354	2,958	2,728	2,572	2,459	2,374	2,307	2,252	2,207	2,142	2,071	2,000	1,961	1,919	1,874	1,827	1,780	1,731
28	4,196	3,340	2,944	2,714	2,558	2,445	2,359	2,292	2,237	2,192	2,127	2,056	1,985	1,946	1,904	1,859	1,812	1,765	1,716
29	4,183	3,328	2,932	2,702	2,546	2,433	2,347	2,280	2,225	2,180	2,115	2,044	1,973	1,934	1,892	1,847	1,800	1,753	1,704
30	4,171	3,316	2,920	2,690	2,534	2,421	2,335	2,268	2,213	2,168	2,103	2,032	1,961	1,922	1,880	1,835	1,788	1,741	1,692
40	4,085	3,232	2,836	2,606	2,450	2,337	2,251	2,184	2,129	2,084	2,019	1,948	1,877	1,838	1,796	1,751	1,704	1,657	1,608
60	4,001	3,150	2,754	2,524	2,368	2,255	2,169	2,102	2,047	2,002	1,937	1,866	1,795	1,756	1,714	1,669	1,622	1,575	1,526
120	3,920	3,072	2,676	2,446	2,290	2,177	2,091	2,024	1,969	1,924	1,859	1,788	1,717	1,678	1,636	1,591	1,544	1,497	1,448
inf	3,842	2,996	2,600	2,370	2,214	2,101	2,015	1,948	1,893	1,848	1,783	1,712	1,641	1,602	1,560	1,515	1,468	1,421	1,372

F Table for alpha=.025



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	899.593	921.848	937.111	948.217	956.656	963.285	968.627	976.708	984.867	993.103	997.249	1001.414	1005.598	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	39.481	39.490	39.498
3	17.443	16.044	15.439	15.101	14.885	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	6.174	6.123	6.069	6.015
6	8.813	7.260	6.599	6.227	5.988	5.820	5.695	5.600	5.523	5.461	5.366	5.269	5.169	5.117	5.065	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	3.366	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	3.996	3.767	3.604	3.483	3.388	3.312	3.250	3.153	3.053	2.948	2.893	2.837	2.780	2.722	2.661	2.598
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	3.199	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	3.155	3.061	2.985	2.922	2.825	2.724	2.617	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	2.322	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	3.859	3.513	3.287	3.126	3.005	2.910	2.834	2.771	2.674	2.572	2.465	2.408	2.349	2.287	2.223	2.156	2.085
21	5.827	4.420	3.819	3.475	3.250	3.089	2.968	2.873	2.797	2.734	2.637	2.535	2.428	2.371	2.312	2.249	2.182	2.114	2.042
22	5.786	4.383	3.783	3.440	3.215	3.055	2.934	2.839	2.763	2.700	2.603	2.501	2.394	2.337	2.278	2.215	2.148	2.079	2.007
23	5.750	4.349	3.751	3.408	3.183	3.023	2.902	2.807	2.731	2.668	2.571	2.469	2.362	2.305	2.246	2.183	2.116	2.047	1.975
24	5.717	4.319	3.721	3.378	3.153	2.993	2.872	2.777	2.701	2.638	2.541	2.439	2.332	2.275	2.216	2.153	2.086	2.017	1.945
25	5.686	4.291	3.694	3.353	3.128	2.968	2.847	2.752	2.676	2.613	2.516	2.414	2.307	2.250	2.191	2.128	2.061	1.992	1.920
26	5.659	4.266	3.670	3.329	3.104	2.944	2.823	2.728	2.652	2.589	2.492	2.390	2.283	2.226	2.167	2.104	2.037	1.968	1.896
27	5.633	4.242	3.647	3.307	3.082	2.922	2.801	2.706	2.630	2.567	2.470	2.368	2.261	2.204	2.145	2.082	2.015	1.946	1.874
28	5.610	4.221	3.626	3.286	3.061	2.901	2.780	2.685	2.609	2.546	2.449	2.347	2.240	2.183	2.124	2.061	1.994	1.925	1.853
29	5.588	4.201	3.607	3.267	3.042	2.882	2.761	2.666	2.590	2.527	2.430	2.328	2.221	2.164	2.105	2.042	1.975	1.906	1.834
30	5.568	4.182	3.589	3.250	3.025	2.865	2.744	2.649	2.573	2.510	2.413	2.311	2.204	2.147	2.088	2.025	1.958	1.889	1.817
40	5.424	4.051	3.463	3.126	2.901	2.741	2.620	2.525	2.449	2.386	2.289	2.187	2.080	2.023	1.964	1.901	1.834	1.765	1.693
60	5.286	3.925	3.343	3.008	2.783	2.623	2.502	2.407	2.331	2.268	2.171	2.069	1.962	1.905	1.846	1.783	1.716	1.647	1.575
120	5.152	3.805	3.227	2.894	2.670	2.510	2.389	2.294	2.218	2.155	2.058	1.956	1.849	1.792	1.733	1.670	1.603	1.534	1.462
inf	5.024	3.689	3.116	2.786	2.562	2.402	2.281	2.186	2.110	2.047	1.950	1.848	1.741	1.684	1.625	1.562	1.495	1.426	1.354

EXERCICE N °4 - épidémiologie /40 points

Des chercheurs se sont intéressés au lien entre la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et le risque de démence chez les sujets âgés¹. Ils ont construit une étude observationnelle de 2004 à 2011 à partir de données collectées par l'équivalent de l'Assurance Maladie (données de remboursements de médicaments et autres données de santé), en Allemagne. Les expositions étaient les prescriptions d'omeprazole, pantoprazole et lansoprazole. Le principal événement de santé était l'apparition d'une démence au cours du temps. L'analyse statistique de la relation entre la prise d'IPP et la démence était ajustée sur l'âge, le sexe, la présence de comorbidités et le nombre de traitements pris. Les auteurs ont mis en évidence un hazard ratio de 1,44 [intervalle de confiance à 95% : 1,36 ; 1,52].

- **Question 1** : Quel type d'étude est le plus probable ? Justifier.
- **Question 2** : Sachant que le hazard ratio (HR) s'interprète comme un risque relatif, comment interprétez-vous le résultat principal de l'étude ?
- **Question 3** : Que signifie « L'analyse statistique a été ajustée sur... » ?
- **Question 4** : Aurait-il selon vous été préférable d'ajuster l'analyse sur des facteurs supplémentaires? Si oui, lesquels et pour quelle(s) raison(s) ?
- **Question 5** : Les auteurs ont également étudié l'interaction avec le sexe. En quoi consiste cette analyse spécifique ?

¹ Gomm W, von Holt K, Thomé F, et al. Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia: A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis. *JAMA Neurol.* 2016;73(4):410–416. doi:10.1001/jamaneurol.2015.4791

EXERCICE N °5 - génétique /40 points

Un couple consulte pour un conseil génétique. L'arbre généalogique est établi comme indiqué en Figure 1.

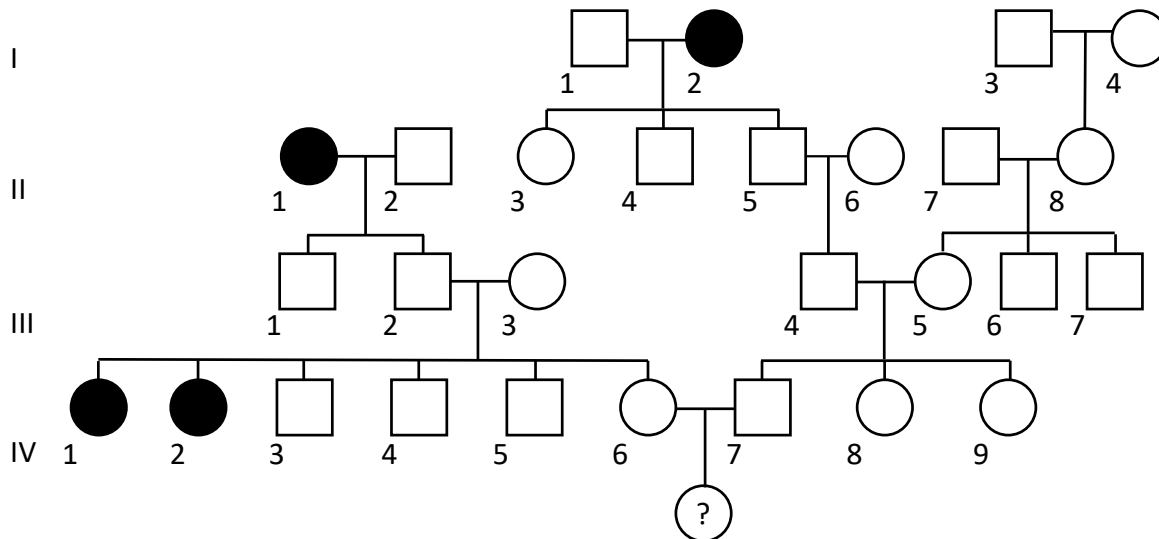


Figure 1 : Arbre généalogique établi à partir des individus IV-6 et IV-7

- **Question 1** : Donnez le mode de transmission du trait génétique suivi. Les justifications seront un critère essentiel dans la prise en compte de la réponse.
- **Question 2** : Quelle est la probabilité que ce couple voit l'enfant à naître atteint du trait suivi. Justifiez.
- **Question 3** : Après une enquête approfondie il s'avère qu'un enfant mort-né de sexe masculin a été omis dans la descendance du couple II-5/II-6. La probabilité calculée en question 2 est-elle modifiée et si oui quelle est cette nouvelle probabilité ? Justifiez votre réponse.