

01 Epreuve_QCM	2
02 Réponses_QCM	18
03 Epreuve_Exercices	20
04 Réponses_Exercices	29
05 Epreuve_Dossiers	43
06 Réponses_Dossiers	51

## ÉPREUVE DE Q.C.M. - Concours d'Internat en PHARMACIE

## A - QUESTIONS À CHOIX SIMPLE : de 1 à 10

## Question N°1

S

Parmi les affirmations suivantes concernant la lévodopa, une seule est fausse. Laquelle ?

- A - C'est un acide aminé de la série L
- B - Elle possède un pouvoir rotatoire
- C - Elle possède deux fonctions phénol
- D - C'est un acide aminé essentiel
- E - Elle peut être décarboxylée en dopamine

## Question N°2

S

Parmi les propositions suivantes se rapportant aux spécificités allotypiques des immunoglobulines, quelle est celle qui est exacte ?

- A - Elles sont identiques chez deux jumeaux hétérozygotes
- B - Elles sont partagées par un groupe d'individus au sein de l'espèce
- C - Elles confèrent des propriétés biologiques particulières à une classe d'Immunoglobuline
- D - Elles sont portées par les chaînes légères lambda
- E - Elles sont portées par les chaînes lourdes mu

## Question N°3

S

Parmi les effets indésirables suivants, lequel n'est pas provoqué par le captopril ?

- A - Toux
- B - Dysgueusie
- C - Hypotension orthostatique
- D - Hypokaliémie
- E - Angioedème

## Question N°4

S

Parmi les bactéries suivantes, laquelle ne présente pas de résistance acquise à l'amoxicilline par production de bêta-lactamase ?

- A - *Staphylococcus aureus*
- B - *Streptococcus pneumoniae*
- C - *Haemophilus influenzae*
- D - *Escherichia coli*
- E - *Neisseria gonorrhoeae*

**ÉPREUVE DE Q.C.M. - Concours d'Internat en PHARMACIE****Question N°5****S**

Parmi les parasitoses suivantes, laquelle n'est pas une indication de traitement par l'albendazole ?

- A - Kyste hydatique
- B - Anguillulose
- C - Oxyurose
- D - Bilharziose
- E - Giardiose

**Question N°6****S**

Parmi les propositions suivantes concernant la spectroscopie atomique, laquelle est fautive ?

- A - Les niveaux d'énergie sont quantifiés
- B - L'ensemble des transitions entre les niveaux fondamentaux et excités constitue le spectre atomique
- C - La répartition des atomes entre les niveaux excités et fondamentaux est donnée par la loi de Boltzmann
- D - Après excitation, le nombre d'atomes à l'état excité est supérieur à celui resté à l'état fondamental
- E - La raie la plus intense du spectre d'émission est appelée raie de résonance

**Question N°7****S**

Concernant la mise sur le marché d'un nouveau médicament qui prolonge la vie des personnes atteintes d'une maladie M, quelle est la proposition exacte ?

- A - Ce nouveau traitement va entraîner la diminution de l'incidence de la maladie M
- B - Ce nouveau traitement va entraîner une diminution de l'incidence et de la prévalence de la maladie M
- C - Ce nouveau traitement va entraîner une augmentation de l'incidence de la maladie M
- D - Ce nouveau traitement va entraîner une augmentation de la prévalence de la maladie M
- E - Ce nouveau traitement va entraîner une diminution de la prévalence de la maladie M

**Question N°8****S**

Parmi les propositions suivantes concernant le trajet des rayonnements ionisants dans la matière, quelle est celle qui est exacte ?

- A - Le dépôt d'énergie dans la matière est homogène sur tout le parcours d'une particule  $\beta^-$  (bêta moins)
- B - Les particules  $\alpha$  (alpha) sont des rayonnements très pénétrants
- C - Les rayonnements  $\gamma$  (gamma) d'énergie 140 keV interagissent majoritairement par effet photoélectrique dans le plomb ( $Z = 82$ )
- D - Les rayonnements  $\beta^+$  (bêta plus) interagissent par effet Compton dans l'eau intracellulaire
- E - Les rayons X interagissent par rayonnement de freinage dans le plomb ( $Z = 82$ )

**ÉPREUVE DE Q.C.M. - Concours d'Internat en PHARMACIE****Question N°9****S**

Parmi les propositions suivantes concernant le rendement d'extraction liquide/liquide d'un médicament basique ( $pK_a = 8,0$ ) en solution aqueuse, laquelle est exacte ?

Le rendement sera maximal

- A - Pour  $pH \leq 6,0$
- B - Pour  $pH = 8,0$
- C - Pour  $pH \geq 10,0$
- D - Pour  $6,0 < pH < 10,0$
- E - Quel que soit le pH du milieu

**Question N°10****S**

Parmi les propositions suivantes concernant les effets ou troubles observés lors d'une intoxication à la chloroquine, laquelle est exacte ?

- A - Effet stabilisant de membrane
- B - Effet inotrope positif
- C - Effet vasoconstricteur
- D - Hyperkaliémie
- E - Bradycardie

**B - QUESTIONS A CHOIX MULTIPLE : de 11 à 60****Question N°11****M**

Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

La chromatographie liquide haute performance à polarité de phases inversée met en œuvre

- A - Une phase stationnaire apolaire
- B - Une rétention des analytes augmentée lorsque la proportion d'acétonitrile dans la phase mobile diminue
- C - Un mécanisme de séparation en fonction de la taille des analytes
- D - Un phénomène de partage
- E - Une rétention accrue des analytes les plus polaires

**Question N°12****M**

Parmi les propositions suivantes concernant l'hémoglobine, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A - Elle est synthétisée par les érythroblastes
- B - Elle a une structure tétramérique
- C - Une molécule d'hémoglobine a une capacité de transport de 4 molécules de dioxygène
- D - Chaque molécule d'hème contient un atome de fer à l'état ferrique
- E - Elle est dégradée en bilirubine

**ÉPREUVE DE Q.C.M. - Concours d'Internat en PHARMACIE****Question N°13****M**

Parmi les antibiotiques suivants, lequel (lesquels) est (sont) éliminé(s) majoritairement par voie urinaire ?

- A - Josamycine
- B - Pristinamycine
- C - Amoxicilline
- D - Ofloxacine
- E - Gentamicine

**Question N°14****M**

Parmi les affirmations concernant les comprimés à libération prolongée, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A - Ce sont des comprimés gastro-résistants
- B - Ce sont des comprimés nus
- C - Ils libèrent leur principe actif en fonction du pH du tractus digestif
- D - Ils peuvent diminuer les effets indésirables du médicament
- E - Ils sont préparés à partir de principes actifs à demi-vie longue

**Question N°15****M**

Parmi les propositions suivantes relatives à la diffusion passive d'un médicament à travers les membranes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A - Elle est facilitée par une masse moléculaire faible
- B - Elle concerne la forme ionisée du médicament
- C - Elle s'effectue contre un gradient de concentration
- D - Elle est diminuée si la molécule est liposoluble
- E - Elle s'effectue sans consommation d'énergie

**Question N°16****M**

Parmi les propositions suivantes concernant le cholestérol, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A - Il est à l'origine de la formation des pigments biliaires
- B - Il est reconnu par les récepteurs des LDL
- C - Il est le constituant principal des chylomicrons
- D - Il est le précurseur des hormones stéroïdiennes
- E - Il est éliminé par la bile

## ÉPREUVE DE Q.C.M. - Concours d'Internat en PHARMACIE

## Question N°17

M

Concernant une hypertriglycéridémie à 3,0 mmol/L (2,62 g/L), quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?

- A - Elle peut être liée à la prise chronique d'éthanol
- B - Elle entraîne une opalescence du sérum
- C - Elle peut être associée au diabète insipide
- D - Elle peut être à l'origine d'une pancréatite aiguë
- E - Elle ne permet pas le calcul du cholestérol-LDL par la formule de Friedewald

## Question N°18

M

Parmi les tests suivants, lequel (lesquels) permet (permettent) l'exploration de l'immunité cellulaire ?

- A - Le dosage du complément hémolytique total (CH50)
- B - La numération et le phénotypage lymphocytaires
- C - Les tests IGRA (*Interferon Gamma Release Assay*)
- D - Le dosage des immunoglobulines sériques
- E - La réponse proliférative des lymphocytes à la stimulation par un antigène

## Question N°19

M

Parmi les propositions suivantes concernant la terbutaline, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A - C'est une prodrogue
- B - Elle a des propriétés anticholinergiques
- C - Elle peut provoquer des tremblements des extrémités
- D - Elle nécessite un rinçage de la bouche après inhalation
- E - C'est un bronchodilatateur à action rapide

## Question N°20

M

Parmi les médicaments suivants, lequel (lesquels) est (sont) un (des) antidépresseur(s) tricyclique(s) ?

- A - Fluoxétine
- B - Amitriptyline
- C - Mirtazapine
- D - Clomipramine
- E - Sertraline

## ÉPREUVE DE Q.C.M. - Concours d'Internat en PHARMACIE

## Question N°21

M

Parmi les propositions suivantes concernant les héparines de bas poids moléculaire (HBPM), laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A - Les HBPM ont une demi-vie plus longue que l'héparine non fractionnée
- B - Les HBPM peuvent être responsables de thrombopénies allo-immunes
- C - La surveillance de l'activité des HBPM nécessite un prélèvement 12 h après l'injection
- D - La surveillance d'un traitement curatif par HBPM nécessite la mesure du temps de céphaline avec activateur
- E - Les HBPM peuvent s'accumuler dans le plasma en cas d'insuffisance rénale

## Question N°22

M

Parmi les propositions suivantes concernant *Haemophilus influenzae*, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A - Il peut être responsable de méningites
- B - Il peut être cultivé sur gélose ordinaire
- C - Il peut produire une pénicillinase
- D - Il peut provoquer des épiglottites
- E - Certaines souches sont capsulées

## Question N°23

M

Quelle(s) est (sont) la (les) complication(s) habituelle(s) que l'on peut rencontrer au cours d'un myélome ?

- A - Insuffisance rénale
- B - Hypercalcémie
- C - Anémie microcytaire
- D - Ictère hémolytique
- E - Infections

## Question N°24

M

Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) une (des) forme(s) endocellulaire(s) de *Toxoplasma gondii* rencontrée(s) chez l'Homme ?

- A - Tachyzoïte
- B - Hypnozoïte
- C - Oocyste
- D - Bradyzoïte
- E - Gamète

## ÉPREUVE DE Q.C.M. - Concours d'Internat en PHARMACIE

## Question N°25

M

Parmi les propositions suivantes concernant l'épidémiologie des infections à cytomégalo virus, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A - Le réservoir du virus est strictement humain
- B - La transmission peut se faire par la salive
- C - La transmission peut se faire par voie sexuelle
- D - La transmission peut se faire par transfusion sanguine
- E - La séroprévalence est indépendante du niveau socio-économique de la population

## Question N°26

M

Parmi les toxines suivantes, quelles sont celles qui peuvent être produites par *Staphylococcus aureus* ?

- A - Entérotoxine
- B - Vérotoxine
- C - Toxine érythrogyène
- D - Exfoliatine
- E - Toxine du syndrome de choc toxique

## Question N°27

M

Parmi les propositions suivantes concernant les bactériémies à point de départ urinaire, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A - Elles sont principalement dues à des entérobactéries
- B - Leur diagnostic bactériologique nécessite de pratiquer des hémocultures
- C - Elles s'accompagnent habituellement de fièvre
- D - Elles sont la conséquence d'une pyélonéphrite
- E - Une hyperleucocytose est souvent associée

## Question N°28

M

Question N°28 : annulée

Parmi les diurétiques suivants, lequel (lesquels) a (ont) une action natriurétique située principalement au niveau du tube contourné distal ?

- A - Furosémide
- B - Spironolactone
- C - Canrénoate de sodium
- D - Amiloride
- E - Acétazolamide



## ÉPREUVE DE Q.C.M. - Concours d'Internat en PHARMACIE

## Question N°29

M

Parmi les propositions suivantes concernant les molécules de classe II du CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité), laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A - Elles sont formées d'une chaîne polypeptidique alpha et d'une chaîne polypeptidique bêta
- B - Elles existent sous forme membranaire
- C - Elles sont exprimées de façon constitutive dans la majorité des tissus
- D - Elles sont représentées par les molécules HLA-A, B et C
- E - Elles ont pour ligand physiologique la molécule LFA-1

## Question N°30

M

Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?  
Une insuffisance hépatocellulaire sévère se manifeste au plan biologique par

- A - Une diminution de la transferrine désialylée
- B - Une hyperalbuminémie
- C - Un allongement du temps de Quick
- D - Une baisse de l'activité plasmatique du facteur V
- E - Une baisse de l'ammoniémie

## Question N°31

M

Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?  
La présence des corps cétoniques urinaires est une des caractéristiques

- A - Du diabète de type 1 non équilibré
- B - Du coma hypoglycémique
- C - Du coma hyperosmolaire
- D - Du jeûne prolongé
- E - Du diabète insipide

## Question N°32

M

Concernant le choc anaphylactique, quelles sont les propositions exactes ?

- A - Il est précédé par des signes annonciateurs de type œdème angioneurotique
- B - Il peut être provoqué par l'administration de curares
- C - Il peut mettre en jeu un mécanisme d'hypersensibilité due à des IgE
- D - Il est dû à la libération massive d'interleukine 4
- E - Il justifie l'administration d'adrénaline

## ÉPREUVE DE Q.C.M. - Concours d'Internat en PHARMACIE

## Question N°33

M

Parmi les examens biologiques suivants, lequel (lesquels) est (sont) utile(s) au diagnostic d'une polyarthrite rhumatoïde ?

- A - La numération des lymphocytes T
- B - La recherche des anticorps dirigés contre des protéines citrullinées
- C - La recherche des anticorps anti-ADN natif (double brin)
- D - Le dosage de la protéine C-réactive (CRP)
- E - La recherche des anticorps dirigés contre le cytomegalovirus

## Question N°34

M

Parmi les micro-organismes suivants, lequel (lesquels) peut (peuvent) être transmis de la mère à l'enfant au cours de la grossesse ou de l'accouchement ?

- A - *Cytomegalovirus*
- B - *Streptococcus agalactiae*
- C - *Haemophilus influenzae*
- D - *Helicobacter pylori*
- E - Virus de l'immunodéficience humaine

## Question N°35

M

Parmi les propositions suivantes concernant le basiliximab, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A - C'est un anticorps monoclonal humanisé
- B - Il est dirigé contre le récepteur CD25 de l'interleukine 2
- C - Il doit être utilisé en association avec un autre traitement immunosuppresseur
- D - Il est contre-indiqué chez la femme enceinte
- E - Il est utilisé dans le traitement curatif du rejet aigu de greffe d'organes

## Question N°36

M

Parmi les propositions suivantes concernant les interférons bêta, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A - Ils sont indiqués dans le traitement de la sclérose en plaques
- B - La pégylation modifie leur demi-vie d'élimination
- C - Ils peuvent être administrés par voie intramusculaire
- D - Ils modulent les récepteurs de la sphingosine-1-phosphate
- E - L'administration de paracétamol permet de prévenir le syndrome pseudogrippal dont ils sont responsables

**ÉPREUVE DE Q.C.M. - Concours d'Internat en PHARMACIE****Question N°37****M**

Parmi les propositions suivantes concernant les Agences Régionales de Santé (ARS), lesquelles sont exactes ?

- A - Elles fixent la liste des médicaments utilisables dans les établissements de santé
- B - Elles mettent en œuvre la procédure de certification des établissements de santé
- C - Leurs missions couvrent les soins de ville
- D - Elles coordonnent le réseau régional de vigilances et d'appui
- E - Elles concluent des contrats pluriannuels d'objectifs et de moyens seulement avec les établissements publics de santé

**Question N°38****M**

Parmi les propositions suivantes concernant l'ensemble des anti-inflammatoires non stéroïdiens, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A - Ils sont fortement liés aux protéines plasmatiques
- B - Ils ont une toxicité rénale
- C - Ils doivent être utilisés avec prudence si associés au rivaroxaban
- D - Ils sont contre-indiqués en cas d'insuffisance cardiaque sévère non contrôlée
- E - Ils diminuent l'action antihypertensive des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

**Question N°39****M**

Parmi les propositions suivantes concernant le trou anionique plasmatique, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A - Il est augmenté en cas d'acidocétose diabétique
- B - Il est augmenté en cas de diarrhées chroniques
- C - Il peut être mesuré par cryoscopie
- D - Il est augmenté en cas d'acidose lactique
- E - Son augmentation s'accompagne d'une hyperchlorurémie

**Question N°40****M**

Parmi les propositions suivantes concernant la lévothyroxine, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A - C'est un dérivé tri-iodé
- B - Elle est indiquée dans le traitement de l'hypothyroïdie
- C - Elle a une demi-vie plasmatique inférieure à 24 heures
- D - Elle augmente l'effet anticoagulant des AVK
- E - Elle expose à un risque de tachycardie

## ÉPREUVE DE Q.C.M. - Concours d'Internat en PHARMACIE

## Question N°41

M

Parmi les propositions suivantes concernant le métabolisme du fer, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A - La concentration en fer sérique reflète le niveau des réserves en fer de l'organisme
- B - L'hepcidine diminue l'absorption intestinale du fer
- C - La ferritinémie est augmentée dans les syndromes inflammatoires
- D - La transferrinémie est augmentée dans les carences martiales
- E - L'absorption intestinale du fer ferreux est meilleure que celle du fer ferrique

## Question N°42

M

Parmi les propositions suivantes concernant les poudres de principes actifs, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A - L'homogénéité d'un mélange de poudres peut être influencée par des masses volumiques différentes
- B - La morphologie et la granulométrie particulières déterminent le comportement d'écoulement des poudres
- C - La distribution granulométrique d'une poudre peut être analysée par diffraction laser
- D - Il est possible de préparer 100 gélules de taille n°4 (volume 0,21 mL) dosées à 1,5 g d'un principe actif dont la masse volumique est de 0,5 g/cm<sup>3</sup>
- E - La surface spécifique d'une poudre influence la vitesse de dissolution

## Question N°43

M

Parmi les propositions suivantes, lesquelles sont exactes ?

Un médicament dont la prescription est réservée à certains médecins spécialistes

- A - Doit systématiquement être prescrit sur une ordonnance de médicament d'exception
- B - Peut être dispensé à la fois par le circuit hospitalier et le circuit officinal
- C - Doit nécessairement être inscrit sur la liste en sus (financement hors GHS)
- D - Peut être un médicament à prescription initiale hospitalière
- E - Peut être classé ainsi au seul motif d'un prix élevé

## Question N°44

M

Parmi les formules chromosomiques suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) susceptible(s) de représenter une anomalie de structure ?

- A - 45, X, 46, XX, 47, XXX
- B - 46, XX, del(1)(q21)
- C - 46, XY, t(1;12)(q25;q22)
- D - 47, XY, +21
- E - 46, XY, inv(9)(q21.1;q32)

## ÉPREUVE DE Q.C.M. - Concours d'Internat en PHARMACIE

## Question N°45

M

Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?  
Une hyperkaliémie peut être la conséquence

- A - D'une hémolyse intravasculaire
- B - D'une alcalose métabolique
- C - D'une insuffisance rénale chronique sévère
- D - D'une rhabdomyolyse
- E - D'un traitement par IEC (inhibiteur de l'enzyme de conversion)

## Question N°46

M

Parmi les propositions suivantes concernant les phénothiazines, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A - Elles ont des propriétés anticholinergiques
- B - Les thioxanthènes sont structuralement très proches des dérivés phénothiaziniques
- C - Ce sont des antagonistes dopaminergiques D2
- D - Ce sont des molécules photosensibilisantes
- E - Elles peuvent provoquer des dyslipidémies

## Question N°47

M

Parmi les propositions suivantes concernant les anticorps irréguliers, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A - Ce sont des IgM
- B - Ils sont mis en évidence par la technique du test indirect à l'antiglobuline (test de Coombs indirect)
- C - Ils peuvent apparaître lors d'une grossesse
- D - Ils sont liés à la diversité des systèmes antigéniques érythrocytaires
- E - Ils peuvent être responsables d'accidents transfusionnels

## Question N°48

M

Parmi les propositions suivantes concernant les anticorps monoclonaux dirigés contre le TNF-alpha et utilisés en thérapeutique, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A - Ils sont administrés par voie orale
- B - Ils sont indiqués dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde
- C - Ils sont contre-indiqués en association avec le méthotrexate
- D - Leur utilisation implique de rechercher en amont une infection tuberculeuse latente
- E - Ils peuvent induire l'apparition d'anticorps neutralisant leur effet

## ÉPREUVE DE Q.C.M. - Concours d'Internat en PHARMACIE

## Question N°49

M

Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) peut (peuvent) s'accompagner d'un déficit en vitamine K ?

- A - Gastrectomie
- B - Malabsorption digestive sévère
- C - Obstruction chronique des voies biliaires
- D - 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse, en l'absence de substitution
- E - Nouveau-né, en l'absence de substitution

## Question N°50

M

Parmi les principes actifs suivants, lequel (lesquels) a (ont) une marge thérapeutique étroite ?

- A - Digoxine
- B - Ramipril
- C - Tacrolimus
- D - Carbamazépine
- E - Propranolol

## Question N°51

M

Parmi les propositions suivantes concernant les risques microbiologiques liés à l'eau destinée à la consommation humaine, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A - Les aérosols générés lors d'une douche sont impliqués dans la transmission de *Legionella*
- B - Les réserves d'eau à plus de 50 °C favorisent le développement de *Legionella*
- C - Un dépassement d'une valeur seuil pour *E. coli* est un facteur de risque de toxi-infections alimentaires collectives
- D - Les dépassements des limites de qualité microbiologique sont plus fréquemment observés en cas d'épisodes pluvieux intenses
- E - Une eau destinée à la consommation humaine contaminée par des eaux usées conduit à un risque accru d'exposition au virus de l'hépatite C

## Question N°52

M

Parmi les propositions suivantes concernant le caractère zwitterionique d'une fluoroquinolone à pH = 7,4, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A - La fluoroquinolone est électriquement neutre
- B - La fluoroquinolone possède une charge positive et une charge négative
- C - La fluoroquinolone migre sous l'effet d'un champ électrique
- D - La fluoroquinolone peut former une paire d'ions avec un contre-ion cationique
- E - La fluoroquinolone peut former une paire d'ions avec un contre-ion anionique

## ÉPREUVE DE Q.C.M. - Concours d'Internat en PHARMACIE

## Question N°53

M

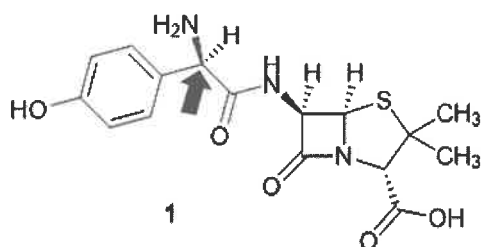
Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) permet (permettent) d'orienter une politique vaccinale ?

- A - Les vaccins disposant d'une autorisation de mise sur le marché
- B - Les données épidémiologiques des maladies pouvant bénéficier d'une couverture vaccinale
- C - Les modalités de transmission de la maladie ciblée par la vaccination
- D - Les recommandations vaccinales internationales de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)
- E - L'identification de groupes particulièrement vulnérables au sein d'une population

## Question N°54

M

Parmi les propositions suivantes concernant la structure 1 ci-dessous, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?



- A - Elle contient une fonction aldéhyde
- B - Elle contient une fonction phénol
- C - Elle est sous forme d'un zwitterion au pH physiologique
- D - Le carbone asymétrique indiqué par la flèche est de configuration *Rectus* (*R*)
- E - Elle contient une fonction lactame

## Question N°55

M

Parmi les propositions suivantes concernant les mutations faux sens, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A - Elles entraînent le remplacement d'un acide aminé par un codon stop
- B - Elles entraînent le remplacement d'un acide aminé par un autre acide aminé
- C - Elles sont toujours pathogènes
- D - Elles peuvent être responsables d'un gain de fonction
- E - Elles peuvent être responsables d'une perte de fonction

## ÉPREUVE DE Q.C.M. - Concours d'Internat en PHARMACIE

## Question N°56

M

Parmi les propositions suivantes concernant les études non cliniques requises pour une AMM, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A - Une étude de cancérogénèse est obligatoire pour tout médicament administré par voie topique
- B - Une étude de fertilité et de développement embryonnaire précoce est requise avant tout essai clinique
- C - Un test du micronoyau sur érythrocytes de mammifères est un test obligatoire dans l'évaluation de la génotoxicité
- D - Un test de toxicité réitérée est réalisé chez deux espèces de rongeurs
- E - Les études de reprotoxicité peuvent être effectuées sur œufs de poules

## Question N°57

M

Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

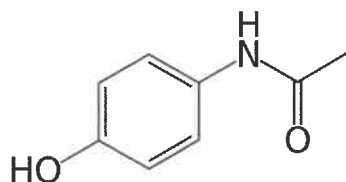
La courbe de saturation de l'hémoglobine en oxygène (pourcentage de saturation en O<sub>2</sub> en fonction de la pression partielle en O<sub>2</sub>) est déplacée vers la droite par

- A - Une augmentation de la pression partielle en CO<sub>2</sub>
- B - Une augmentation de la concentration en 2,3-DPG (2,3-diphosphoglycérate)
- C - Une augmentation du pH
- D - Une augmentation de la température
- E - Une augmentation de la concentration en ATP

## Question N°58

M

Parmi les propositions suivantes concernant le principe actif ci-dessous, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?



- A - Le para-aminophénol est un de ses métabolites
- B - C'est la N-acétyl-p-benzoquinone imine
- C - Il a une activité anti-inflammatoire
- D - Sa fonction phénolique permet une sulfoconjugaison
- E - Il est métabolisé par le cytochrome P450



**ÉPREUVE DE Q.C.M. - Concours d'Internat en PHARMACIE****Question N°59****M**

Parmi les parasitoses suivantes, laquelle (lesquelles) peut (peuvent) être diagnostiquée(s) sur l'observation du parasite adulte spontanément éliminé ?

- A - Bilharziose
- B - Oxyurose
- C - Tæniasis
- D - Fasciolose
- E - Anguillulose

**Question N°60****M**

Parmi les étiologies suivantes, laquelle (lesquelles) peut (peuvent) être responsable(s) d'hémolyse corpusculaire ?

- A - La maladie hémolytique du nouveau-né
- B - La sphérocytose héréditaire
- C - Le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase
- D - La drépanocytose
- E - Une transfusion d'un concentré de globules rouges incompatible

Question	Type QCM	Réponse(s) exacte(s)					
1	Simple				D		
2	Simple		B				
3	Simple				D		
4	Simple		B				
5	Simple				D		
6	Simple				D		
7	Simple				D		
8	Simple			C			
9	Simple			C			
10	Simple	A					
11	Multiple	A	B		D		
12	Multiple	A	B	C		E	
13	Multiple			C	D	E	
14	Multiple				D		
15	Multiple	A				E	
16	Multiple				D	E	
17	Multiple	A	B				
18	Multiple		B	C		E	
19	Multiple			C		E	
20	Multiple		B		D		
21	Multiple	A				E	
22	Multiple	A		C	D	E	
23	Multiple	A	B			E	
24	Multiple	A			D		
25	Multiple	A	B	C	D		
26	Multiple	A			D	E	
27	Multiple	A	B	C	D	E	
28	Multiple	Question annulée					
29	Multiple	A	B				
30	Multiple			C	D		
31	Multiple	A			D		
32	Multiple		B	C		E	
33	Multiple		B		D		
34	Multiple	A	B			E	
35	Multiple		B	C	D		
36	Multiple	A	B	C		E	
37	Multiple			C	D		
38	Multiple	A	B	C	D	E	
39	Multiple	A			D		
40	Multiple		B		D	E	
41	Multiple		B	C	D	E	
42	Multiple	A	B	C		E	
43	Multiple		B		D		
44	Multiple		B	C		E	
45	Multiple	A		C	D	E	
46	Multiple	A	B	C	D		
47	Multiple		B	C	D	E	
48	Multiple		B		D	E	

49	Multiple		B	C		E
50	Multiple	A		C	D	
51	Multiple	A		C	D	
52	Multiple	A	B		D	E
53	Multiple	A	B	C	D	E
54	Multiple		B	C	D	E
55	Multiple		B		D	E
56	Multiple			C		
57	Multiple	A	B		D	
58	Multiple	A			D	E
59	Multiple		B	C		
60	Multiple		B	C	D	

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

On souhaite réaliser le dosage de la chloroquine dans un prélèvement sanguin après extraction liquide/liquide et par spectroscopie d'absorption à 345 nm.

La chloroquine est une base faible de  $pK_a = 10,32$ .

L'extraction est réalisée selon le protocole suivant :

- Dans un tube à centrifuger, placer :
  - 1 mL de sang total,
  - 1 mL de solution aqueuse d'hydroxyde de potassium (KOH) 0,1 M.
- Réaliser 2 extractions successives par 2 mL d'éther éthylique.
- Réunir les 4 mL de solution étherée.
- Après lavage et déshydratation, évaporer à sec la phase étherée.
- Reprendre le résidu sec par 2 mL d'acide sulfurique 0,25 M.
- Centrifuger et mesurer l'absorbance de cette solution (solution A) à 345 nm.

**Questions****QUESTION N° 1 :**

Calculer le pH de la dilution de sang total après addition de la solution de KOH 0,1 M (on négligera le pouvoir tampon du sang total).

L'extraction de la chloroquine est-elle optimale à ce pH ? Justifier.

**QUESTION N° 2 :**

A ce pH, le rendement global (R) d'extraction de la chloroquine est de 96 %.

Quel est le coefficient de partage P de la chloroquine ?

**QUESTION N° 3 :**

L'absorbance à 345 nm de la chloroquine étalon à  $1,00 \text{ mg.L}^{-1}$  en solution dans l'acide sulfurique 0,25 M est de 0,34.

La solution extraite (solution A) a une absorbance à 345 nm de 0,28.

Quelle est la concentration de la chloroquine dans cette solution A ?

**QUESTION N° 4 :**

En déduire la concentration (en  $\text{mg.L}^{-1}$ ) de la chloroquine dans le sang total.

**EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION****Exercice N° 1 (40 points)****QUESTION N° 5 :**

Lors de la mesure d'absorbance, sous quelle forme se trouve la chloroquine ?

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

Un médicament, dont la pharmacocinétique suit un modèle monocompartimental, est perfusé à un patient par voie intraveineuse selon une vitesse de perfusion de  $500 \text{ mg.h}^{-1}$ .

La perfusion a duré 24 heures. Les concentrations plasmatiques mesurées sont les suivantes :

Temps (h)	Conc ( $\text{mg.L}^{-1}$ )
2	3,2
10	9,3
16	10,0
24	10,2

**Questions****QUESTION N° 1 :**

Déterminer la clairance d'élimination plasmatique de ce médicament chez ce patient.

**QUESTION N° 2 :**

En tenant compte de la concentration au temps 2 h, déterminer la demi-vie d'élimination.

**QUESTION N° 3 :**

Déterminer le volume de distribution plasmatique.

**QUESTION N° 4 :**

Quelle est la quantité de médicament présent dans l'organisme :

- a) A la fin de la perfusion ?
- b) Quatre heures après la fin de la perfusion ?

**QUESTION N° 5 :**

Quelle est la vitesse d'élimination :

- a) A la fin de la perfusion ?
- b) Quatre heures après la fin de la perfusion ?

**EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION****Exercice N° 2 (40 points)****QUESTION N° 6 :**

Sachant que la clairance rénale de ce médicament représente habituellement le quart de la clairance totale d'élimination,

- a) Calculer la vitesse d'élimination rénale à la fin de la perfusion.
- b) Quelle est la quantité éliminée sous forme inchangée attendue dans les urines durant les 4 heures qui précèdent la fin de la perfusion (du temps 20 h à 24 h) ?
- c) Quelle est la quantité éliminée sous forme inchangée attendue dans les urines durant les 4 heures qui suivent la fin de perfusion (du temps 24 h à 28 h) ?

## EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION

## Exercice N° 3 (40 points)

**Enoncé**

Dans un hôpital, un nouveau test biologique (PCA3 pour *Prostate Cancer Gene 3*) est évalué dans le cadre du diagnostic du cancer de la prostate. Le test est réalisé chez 400 patients atteints de cancer de la prostate objectivé par un examen anatomopathologique et chez 600 témoins hospitalisés indemnes de cancer de la prostate et d'adénome de la prostate.

Les résultats sont présentés dans le tableau suivant :

	Test Positif	Test Négatif
Témoins	80	520
Cancer Stade I	80	20
Cancer Stade II	120	20
Cancer Stade III	98	12
Cancer Stade IV	45	5

**Questions****QUESTION N° 1 :**

Définir et calculer la sensibilité et la spécificité du test (tous stades de cancer de la prostate confondus).

**QUESTION N° 2 :**

En France, chez les hommes de plus de 65 ans, la prévalence du cancer de la prostate est de 10 %. Si le test précédent est appliqué à cette population, calculer alors la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative.

**QUESTION N° 3 :**

Si la prévalence du cancer de la prostate augmente dans la population masculine, comment évoluent la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative du test ?

**QUESTION N° 4 :**

Quelle méthodologie faut-il utiliser pour savoir si ce nouveau test PCA3 est plus performant que le dosage sérique du PSA ? Justifier.

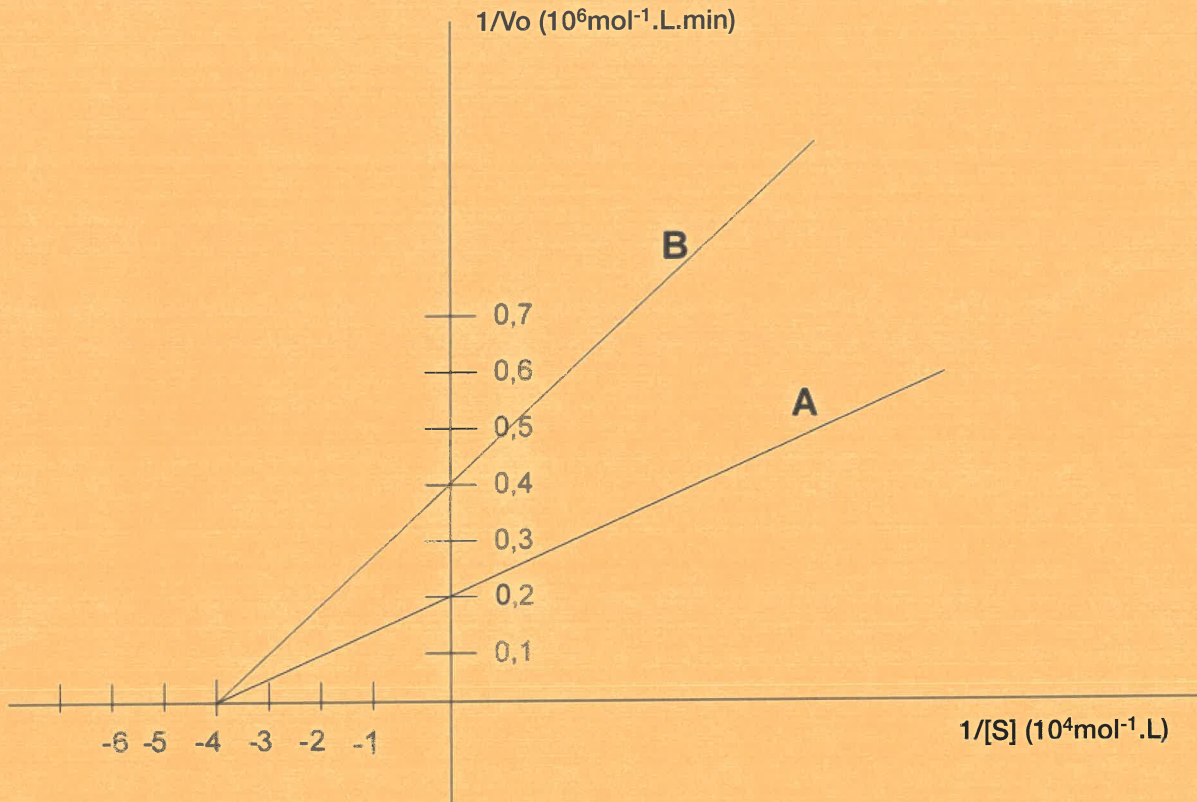


## EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION

## Exercice N° 4 (40 points)

Enoncé

La droite A de la figure ci-dessous représente les résultats d'une étude cinétique de l'activité d'une enzyme E sur son substrat S dans des conditions bien définies.

Questions

## QUESTION N° 1 :

- Donner l'équation correspondant à cette droite (sans valeur numérique).
- Calculer le  $K_m$  de l'enzyme pour son substrat.
- Calculer la  $V_{max}$ .
- A quoi correspond la pente de cette droite ? Calculer sa valeur en précisant les unités.

## QUESTION N° 2 :

La droite B représente les résultats d'une cinétique obtenue dans les mêmes conditions mais en présence dans le milieu d'incubation d'un inhibiteur (I) à une concentration de  $[I] = 8 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ . Dans quel type d'inhibition peut-on classer cet inhibiteur ? Justifier.

**EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION****Exercice N° 4 (40 points)****QUESTION N° 3 :**

Calculer la constante d'inhibition ( $K_i$ ) de l'inhibiteur I pour l'enzyme E.

**QUESTION N° 4 :**

- a) Calculer le pourcentage d'inhibition pour une concentration en substrat  $[S] = 10 K_m$  et une concentration en inhibiteur  $[I] = 8 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$ .
- b) Quelle est l'évolution prévisible de ce pourcentage d'inhibition quand on augmente la concentration en substrat du milieu d'incubation sans modifier la concentration en inhibiteur ?

## EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION

## Exercice N° 5 (40 points)

Enoncé

L'actinium-225 est un isotope métallique émetteur de particules alpha, utilisé pour la radiothérapie interne vectorisée. Cet isotope est issu de la filière de retraitement de l'uranium-233, particulièrement utilisé dans les années 1950-1970 comme source potentielle de matériaux fissiles pour des applications militaires ou civiles.

La filiation radioactive permettant d'obtenir l'actinium-225 est la suivante :



L'industrie pharmaceutique a réussi à isoler le thorium-229 issu de l'uranium-233 et à le conditionner sous forme de générateurs afin d'assurer l'approvisionnement des services de médecine nucléaire en actinium-225.

Données :

$$T_{1/2} \text{ de } {}^{229}\text{Th} = 7340 \text{ ans}$$

$$T_{1/2} \text{ de } {}^{225}\text{Ac} = 9,92 \text{ jours}$$

$$1 \text{ an} = 365,25 \text{ jours}$$

$$\text{masse atomique du fer} = 55,845 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$\text{masse atomique du thorium-229} = 229,000 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$N_{\text{Avogadro}} = 6,02 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$$

Questions**QUESTION N° 1 :**

L'approvisionnement européen en actinium-225 dépend d'une source d'uranium-233 détenue par un laboratoire. Cette source a permis d'isoler 5,55 GBq de thorium-229. Quelle est la masse (en mg) de thorium-229 détenue par ce laboratoire ?

**QUESTION N° 2 :**

L'actinium-225 issu de cette source est obtenu sous la forme de sel de nitrate d'actinium et contient des impuretés métalliques non radioactives (principalement du fer) à hauteur de 0,25 µg par MBq d'actinium-225. Quelle est la proportion (en %) de noyau d'actinium-225 par rapport à l'ensemble des noyaux de fer en solution ?

**EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION****Exercice N° 5 (40 points)****QUESTION N° 3 :**

Un service de médecine nucléaire reçoit 37 MBq d'actinium-225 pour réaliser une préparation radiopharmaceutique à l'aide d'un peptide de masse molaire  $987,9 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ . Un mg de peptide marqué sera injecté au patient.

On suppose que la totalité de l'actinium-225 est complexée à une molécule de peptide et qu'une molécule de peptide ne peut être radiomarquée que par un seul atome d'actinium-225.

Quelle est la proportion de peptide radiomarqué à l'actinium-225 par rapport à la quantité de peptide injecté au patient ?

**QUESTION N° 4 :**

La radiopharmacie reçoit 37 MBq le lundi matin à 8 h 00. La préparation du peptide radiomarqué s'effectue le mercredi matin et conduit à un volume final de préparation de 10 mL.

Sachant que la posologie pour un patient est de 10 MBq, quel volume doit-on injecter au patient le mercredi matin à 10 h 00 ?

**QUESTION N° 5 :**

Le médicament radiopharmaceutique injecté présente une demi-vie biologique de 6 heures. Quelle est la période effective de ce radiopharmaceutique ?

**QUESTION N° 6 :**

Après une succession d'émissions alpha et bêta moins, l'actinium-225 ( $Z = 89$ ) aboutit au bismuth-209 ( $Z = 83$ ) stable. Combien observe-t-on de particules alpha et de particules bêta moins, émises lors de cette filiation radioactive ?

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

On souhaite réaliser le dosage de la chloroquine dans un prélèvement sanguin après extraction liquide/liquide et par spectroscopie d'absorption à 345 nm.

La chloroquine est une base faible de  $pK_a = 10,32$ .

L'extraction est réalisée selon le protocole suivant :

- Dans un tube à centrifuger, placer :
  - 1 mL de sang total,
  - 1 mL de solution aqueuse d'hydroxyde de potassium (KOH) 0,1 M.
- Réaliser 2 extractions successives par 2 mL d'éther éthylique.
- Réunir les 4 mL de solution éthérée.
- Après lavage et déshydratation, évaporer à sec la phase éthérée.
- Reprendre le résidu sec par 2 mL d'acide sulfurique 0,25 M.
- Centrifuger et mesurer l'absorbance de cette solution (solution A) à 345 nm.

**Questions****QUESTION N° 1 :**

Calculer le pH de la dilution de sang total après addition de la solution de KOH 0,1 M (on négligera le pouvoir tampon du sang total).

L'extraction de la chloroquine est-elle optimale à ce pH ? Justifier.

**Proposition de réponse**

$$[\text{OH}^-] = 0,1 / 2 = 0,05 \text{ M}$$

$$\text{pH} = 14 + \log 0,05 = 12,7$$

S'agissant d'une base faible, l'extraction de la chloroquine sera donc optimale puisque  $\text{pH} > \text{p}K_a + 2$

**QUESTION N° 2 :**

A ce pH, le rendement global (R) d'extraction de la chloroquine est de 96 %.

Quel est le coefficient de partage P de la chloroquine ?

**Proposition de réponse**

$$R = 1 - 1 / [1 + P \cdot (V_B / V_A)]^n$$

$$\text{avec } V_B = V_A = 2 \text{ mL et } n = 2$$

donc le coefficient de partage P est de 4.

**QUESTION N° 3 :**

L'absorbance à 345 nm de la chloroquine étalon à  $1,00 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  en solution dans l'acide sulfurique 0,25 M est de 0,34.

La solution extraite (solution A) a une absorbance à 345 nm de 0,28.

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

Quelle est la concentration de la chloroquine dans cette solution A ?

**Proposition de réponse**

$$[\text{Chloroquine}]_A = 1,00 \times 0,28 / 0,34 = 0,82 \text{ mg.L}^{-1}$$

**QUESTION N° 4 :**

En déduire la concentration (en  $\text{mg.L}^{-1}$ ) de la chloroquine dans le sang total.

**Proposition de réponse**

La quantité de chloroquine extraite est de  $2 \times 0,82 = 1,64 \mu\text{g}$

La quantité initialement présente dans 1 mL de sang total est donc de  $1,64 / 0,96 = 1,71 \mu\text{g}$

soit donc une concentration en chloroquine dans le sang total de  $1,71 \mu\text{g.mL}^{-1}$  soit  $1,71 \text{ mg.L}^{-1}$

**QUESTION N° 5 :**

Lors de la mesure d'absorbance, sous quelle forme se trouve la chloroquine ?

**Proposition de réponse**

La mesure d'absorbance étant réalisée en milieu acide, la chloroquine est sous forme acide / protonnée ( $\text{BH}^+$ )

**Enoncé**

Un médicament, dont la pharmacocinétique suit un modèle monocompartimental, est perfusé à un patient par voie intraveineuse selon une vitesse de perfusion de  $500 \text{ mg.h}^{-1}$ .

La perfusion a duré 24 heures. Les concentrations plasmatiques mesurées sont les suivantes :

Temps (h)	Conc ( $\text{mg.L}^{-1}$ )
2	3,2
10	9,3
16	10,0
24	10,2

**Questions****QUESTION N° 1 :**

Déterminer la clairance d'élimination plasmatique de ce médicament chez ce patient.

**Proposition de réponse**

Les concentrations plasmatiques en fin de perfusion peuvent être considérées comme des concentrations à l'état d'équilibre ( $C_{ss}$ ) car la différence est négligeable entre les valeurs à 16 et 24 h :

$$C_{ss} = R_0 / CL = 10,2 \text{ mg.L}^{-1}, \text{ soit } CL = 500 \text{ (mg.h}^{-1}) / 10,2 \text{ (mg.L}^{-1}) = 48 \text{ L.h}^{-1}$$

**QUESTION N° 2 :**

En tenant compte de la concentration au temps 2 h, déterminer la demi-vie d'élimination.

**Proposition de réponse**

L'équation qui décrit les concentrations plasmatiques en fonction du temps pour un médicament perfusé par voie IV est :  $C(t) = C_{ss} \times (1 - e^{-kt})$

Au temps 2 h :  $3,2 = 10,2 \times (1 - e^{-2k})$  soit  $k$  (constante de vitesse d'élimination) =  $0,19 \text{ h}^{-1}$  ;

donc  $T_{1/2} = 0,7 / k = 3,6 \text{ h}$ .

**QUESTION N° 3 :**

Déterminer le volume de distribution plasmatique.

**Proposition de réponse**

$$V_d = CL / k = 252 \text{ L}$$

**QUESTION N° 4 :**

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

Quelle est la quantité de médicament présent dans l'organisme :

- a) A la fin de la perfusion ?
- b) Quatre heures après la fin de la perfusion ?

**Proposition de réponse**

$Q(t) = V_d \times C(t)$  (définition du volume de distribution plasmatique)

a) A la fin de la perfusion :

$$Q(\text{fin de perf}) = 2598 \text{ mg}$$

b) Quatre heures après la fin de la perfusion :

$$C(t) = C(\text{fin de perf}) \times e^{-kt}$$

$$C = 10,2 \times e^{-0,19 \times 4} = 4,8 \text{ mg.L}^{-1}$$

$$Q = 252 \times 4,8 = 1212 \text{ mg}$$

**QUESTION N° 5 :**

Quelle est la vitesse d'élimination :

- a) A la fin de la perfusion ?
- b) Quatre heures après la fin de la perfusion ?

**Proposition de réponse**

Vitesse d'élimination ( $dQ/dt$ ) =  $CL \times C(t)$  (définition de la clairance d'élimination plasmatique)

a) A la fin de la perfusion : Vitesse d'élimination =  $48 \times 10,2 = 490 \text{ mg.h}^{-1}$

b) Au temps 4 heures après la fin de la perfusion :  $48 \times 4,8 = 230 \text{ mg.h}^{-1}$

**QUESTION N° 6 :**

Sachant que la clairance rénale de ce médicament représente habituellement le quart de la clairance totale d'élimination,

- a) Calculer la vitesse d'élimination rénale à la fin de la perfusion.
- b) Quelle est la quantité éliminée sous forme inchangée attendue dans les urines durant les 4 heures qui précèdent la fin de la perfusion (du temps 20 h à 24 h) ?
- c) Quelle est la quantité éliminée sous forme inchangée attendue dans les urines durant les 4 heures qui suivent la fin de perfusion (du temps 24 h à 28 h) ?

**Proposition de réponse**

Clairance rénale d'élimination ( $CL_r$ ) =  $1/4 \times CL = 12 \text{ L.h}^{-1}$

Vitesse d'élimination rénale ( $dQ_r/dt$ ) =  $CL_r \times C(t)$  (définition de la clairance rénale d'élimination plasmatique)

a) A la fin de la perfusion : Vitesse d'élimination rénale =  $12 \times 10,2 = 122 \text{ mg.h}^{-1}$



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

b) Durant les 4 h qui précèdent la fin de la perfusion, les concentrations plasmatiques ont été stables ( $C_{ss}$  atteint au temps 16 h, et donc *a fortiori* au temps 20 h) : donc la vitesse d'élimination rénale a été constamment de 124 mg/h, soit  $4 \times 122 = 488$  mg attendus sous forme inchangée dans les urines.

Autre méthode : étant à l'état d'équilibre, la quantité totale éliminée durant ces 4 h est égale à la quantité perfusée (soit 2 g), et donc 1/4 ont été éliminés dans les urines : 500 mg.

c) Durant les 4 h qui ont suivi la fin de perfusion : la quantité de médicament présent dans l'organisme est passée de 2598 à 1212 mg, soient 1386 mg éliminés dont on attend 1/4 dans les urines soient 346 mg.

**Enoncé**

Dans un hôpital, un nouveau test biologique (PCA3 pour *Prostate Cancer Gene 3*) est évalué dans le cadre du diagnostic du cancer de la prostate. Le test est réalisé chez 400 patients atteints de cancer de la prostate objectivé par un examen anatomopathologique et chez 600 témoins hospitalisés indemnes de cancer de la prostate et d'adénome de la prostate.

Les résultats sont présentés dans le tableau suivant :

	Test Positif	Test Négatif
Témoins	80	520
Cancer Stade I	80	20
Cancer Stade II	120	20
Cancer Stade III	98	12
Cancer Stade IV	45	5

**Questions****QUESTION N° 1 :**

Définir et calculer la sensibilité et la spécificité du test (tous stades de cancer de la prostate confondus).

**Proposition de réponse**

La sensibilité est la probabilité d'avoir un test positif lorsqu'on est atteint d'un cancer de la prostate.

$Se = \text{Effectif des sujets ayant un test positif parmi les sujets malades} / \text{Effectif total des sujets malades}$

$$Se = 343 / 400$$

$$Se = 0,86$$

La spécificité est la probabilité d'avoir un test négatif lorsqu'on est indemne de cancer de la prostate

$Sp = \text{Effectif des sujets présentant un test négatif parmi les sujets non malades (témoins)} / \text{Effectif total des témoins}$

$$Sp = 520 / 600$$

$$Sp = 0,87$$

**QUESTION N° 2 :**

En France, chez les hommes de plus de 65 ans, la prévalence du cancer de la prostate est de 10 %.

Si le test précédent est appliqué à cette population, calculer alors la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative.

**EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION****Exercice N° 3 (40 points)****Proposition de réponse**

La sensibilité et la spécificité ne changent pas (caractéristiques intrinsèques au test).

Pour la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative, deux modes de calcul sont possibles :

Mode de calcul 1 :

-  $VPP = Se * P / ((Se * P) + (1 - Sp) * (1 - P))$  où P est la prévalence

$$VPP = 0,86 * 0,1 / ((0,86 * 0,1) + (1 - 0,87) * (1 - 0,1)) = 0,42$$

-  $VPN = Sp * (1-P) / (Sp * (1 - P) + (1 - Se) * P)$

$$VPN = 0,87 * (1 - 0,1) / (0,87 * (1 - 0,1) + (1 - 0,86) * 0,1) = 0,98$$

Mode de calcul 2 :

Connaissant la sensibilité et la spécificité du test, pour une prévalence de 10 %, la répartition entre malades et non malades (pour 100 personnes) est indiquée dans la tableau suivant :

	Malades	Non malades
test positif T+	8,6	11,7
test négatif T-	1,4	78,3
	10	90

La VPP est la probabilité d'être malade sachant que le test est positif.

$VPP = \text{effectif des malades ayant un test positif} / \text{effectif total des sujets ayant un test positif}$

$$= 8,6 / (8,6 + 11,7) = 0,42$$

La VPN est la probabilité de ne pas être malade sachant que le test est négatif.

$VPN = \text{effectif des non malades ayant un test négatif} / \text{effectif total des sujets ayant un test négatif}$

$$= 78,3 / (78,3 + 1,4) = 0,98$$

**QUESTION N° 3 :**

Si la prévalence du cancer de la prostate augmente dans la population masculine, comment évoluent la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative du test ?

**Proposition de réponse**

La sensibilité et la spécificité (caractéristiques intrinsèques du test) ne varient pas.

Si la prévalence augmente, la VPP du test augmente et la VPN diminue.

**QUESTION N° 4 :**

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

Quelle méthodologie faut-il utiliser pour savoir si ce nouveau test PCA3 est plus performant que le dosage sérique du PSA ? Justifier.

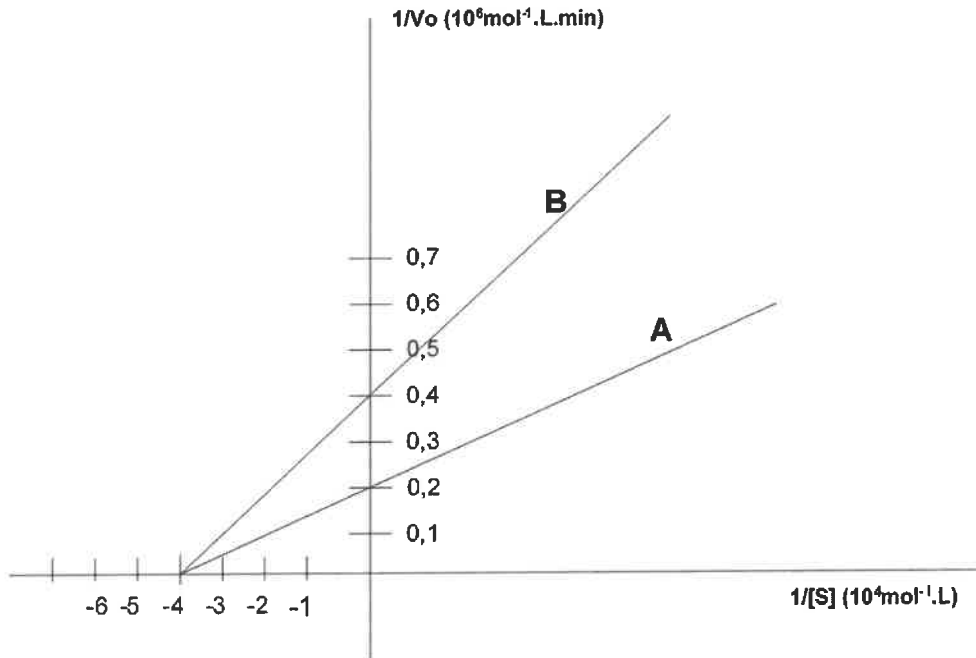
**Proposition de réponse**

Il faut construire des courbes ROC (*Receiver Operating Characteristics*) à partir des sensibilités et spécificités de chaque test.

La comparaison des aires sous la courbe correspondant à chacun des tests permet de définir le test le plus performant. Plus l'aire sous la courbe est importante, plus le test est performant.

**Enoncé**

La droite A de la figure ci-dessous représente les résultats d'une étude cinétique de l'activité d'une enzyme E sur son substrat S dans des conditions bien définies.

**Questions****QUESTION N° 1 :**

- Donner l'équation correspondant à cette droite (sans valeur numérique).
- Calculer le  $K_m$  de l'enzyme pour son substrat.
- Calculer la  $V_{max}$ .
- A quoi correspond la pente de cette droite ? Calculer sa valeur en précisant les unités.

**Proposition de réponse**

- $1/V_o = (K_m/V_{max}) \times (1/[S]) + 1/V_{max}$
- $-1/K_m = -4 \times 10^4 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L}$  ;  $K_m = 0,25 \times 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$
- $1/V_{max} = 0,2 \times 10^6 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{min}$  ;  $V_{max} = 5 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$
- Pente =  $K_m/V_{max}$  ; Pente =  $(0,25 \times 10^{-4} \text{ L}^{-1}) / (5 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{min}^{-1})$  ; Pente = 5 min

**QUESTION N° 2 :**

La droite B représente les résultats d'une cinétique obtenue dans les mêmes conditions mais en présence dans le milieu d'incubation d'un inhibiteur (I) à une concentration de  $[I] = 8 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ . Dans quel type d'inhibition peut-on classer cet inhibiteur ? Justifier.

**EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION****Exercice N° 4 (40 points)****Proposition de réponse**

En présence de l'inhibiteur :

$$1/V_{\text{max app}} = 0,4 \times 10^6 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{min}$$

$$V_{\text{max app}} = 2,5 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$$

La  $V_{\text{max}}$  diminue en présence de l'inhibiteur et le  $K_m$  est inchangé.

Il s'agit donc d'une inhibition non compétitive.

**QUESTION N° 3 :**

Calculer la constante d'inhibition ( $K_i$ ) de l'inhibiteur I pour l'enzyme E.

**Proposition de réponse**

En présence de l'inhibiteur :

$$V_{\text{max app}} = V_{\text{max}} / (1 + [I]/K_i)$$

$$V_{\text{max}}/V_{\text{max app}} = 1 + [I]/K_i$$

$$5/2,5 = 2 = 1 + [I]/K_i$$

$$[I]/K_i = 1$$

$$K_i = 8 \cdot 10^{-5} \text{ M.}$$

**QUESTION N° 4 :**

a) Calculer le pourcentage d'inhibition pour une concentration en substrat  $[S] = 10 K_m$  et une concentration en inhibiteur  $[I] = 8 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ .

b) Quelle est l'évolution prévisible de ce pourcentage d'inhibition quand on augmente la concentration en substrat du milieu d'incubation sans modifier la concentration en inhibiteur ?

**Proposition de réponse**

a) En l'absence d'inhibiteur et pour une  $[S] = 10 K_m$  :

$$V_o = V_{\text{max}} \times (10/11), \text{ soit } V_o = 5 \times (10/11) = 4,54 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$$

En présence de l'inhibiteur et pour une  $[S] = 10 K_m$  :

$$V_{o \text{ app}} = V_{\text{max app}} \times (10/11), \text{ soit } V_{o \text{ app}} = 2,5 \times (10/11) = 2,27 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$$

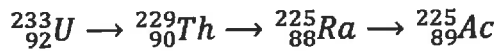
$$\text{Le pourcentage d'inhibition} = [(V_o - V_{o \text{ app}})/V_o] \times 100 = [(4,54 - 2,27)/4,54] \times 100 = 50 \%$$

b) Pour une inhibition non compétitive, le pourcentage d'inhibition est indépendant de la concentration en substrat  $[S]$ , puisqu'il n'y a pas de compétition entre S et I. Il n'y aura donc pas de variation du pourcentage d'inhibition.

**Enoncé**

L'actinium-225 est un isotope métallique émetteur de particules alpha, utilisé pour la radiothérapie interne vectorisée. Cet isotope est issu de la filière de retraitement de l'uranium-233, particulièrement utilisé dans les années 1950-1970 comme source potentielle de matériaux fissiles pour des applications militaires ou civiles.

La filiation radioactive permettant d'obtenir l'actinium-225 est la suivante :



L'industrie pharmaceutique a réussi à isoler le thorium-229 issu de l'uranium-233 et à le conditionner sous forme de générateurs afin d'assurer l'approvisionnement des services de médecine nucléaire en actinium-225.

Données :

$$T_{1/2} \text{ de } {}^{229}\text{Th} = 7340 \text{ ans}$$

$$T_{1/2} \text{ de } {}^{225}\text{Ac} = 9,92 \text{ jours}$$

$$1 \text{ an} = 365,25 \text{ jours}$$

$$\text{masse atomique du fer} = 55,845 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$\text{masse atomique du thorium-229} = 229,000 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$N_{\text{Avogadro}} = 6,02 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$$

**Questions****QUESTION N° 1 :**

L'approvisionnement européen en actinium-225 dépend d'une source d'uranium-233 détenue par un laboratoire. Cette source a permis d'isoler 5,55 GBq de thorium-229. Quelle est la masse (en mg) de thorium-229 détenue par ce laboratoire ?

Proposition de réponse

$$\lambda = \frac{\ln 2}{T}$$

$$T = 7340 \text{ ans} = 7340 \times 365,25 \times 24 \times 3600 = 2,316 \cdot 10^{11} \text{ s}$$

$$= 2,992 \cdot 10^{-12} \text{ s}^{-1}$$

$$A = N \lambda ; N = 5,55 \cdot 10^9 / 2,992 \cdot 10^{-12} = 1,855 \cdot 10^{21} \text{ noyaux de Th-229}$$

$$n = \frac{N}{N_{\text{avogadro}}}$$

$$n = 3,08 \cdot 10^{-3} \text{ mol}$$

$$m = n \times M = 0,7055 \text{ g} = 705,5 \text{ mg de Th-229}$$

**QUESTION N° 2 :**

## Exercice N° 5 (40 points)

L'actinium-225 issu de cette source est obtenu sous la forme de sel de nitrate d'actinium et contient des impuretés métalliques non radioactives (principalement du fer) à hauteur de 0,25 µg par MBq d'actinium-225. Quelle est la proportion (en %) de noyau d'actinium-225 par rapport à l'ensemble des noyaux de fer en solution ?

## Proposition de réponse

$$\lambda = \frac{\ln 2}{T}$$

$$T = 9,92 \text{ jours} = 9,92 \times 24 \times 3600 = 8,571 \cdot 10^5 \text{ secondes}$$

$$= 8,087 \cdot 10^{-7} \text{ s}^{-1}$$

$$\text{Soit, pour 1 MBq d'Ac-225 : } N = 1 \cdot 10^6 / 8,087 \cdot 10^{-7} = 1,237 \cdot 10^{12} \text{ noyaux d'actinium-225 (car } A = N)$$

Pour le fer :

$$n = \frac{m}{M}$$

$$n = 0,25 \cdot 10^{-6} / 55,845 = 4,477 \cdot 10^{-9} \text{ moles de fer}$$

$$n = \frac{N}{N_{\text{avogadro}}}$$

$$\text{Soit : } N = 4,477 \cdot 10^{-9} \times 6,02 \cdot 10^{23} = 2,695 \cdot 10^{15} \text{ noyaux de fer par MBq d'actinium-225}$$

$$\% \text{ actinium-225} = 1,237 \cdot 10^{12} / 2,695 \cdot 10^{15} = 0,046 \%$$

0,046 % des atomes métalliques présents en solution sont des atomes d'actinium-225

## QUESTION N° 3 :

Un service de médecine nucléaire reçoit 37 MBq d'actinium-225 pour réaliser une préparation radiopharmaceutique à l'aide d'un peptide de masse molaire 987,9 g.mol<sup>-1</sup>. Un mg de peptide marqué sera injecté au patient.

On suppose que la totalité de l'actinium-225 est complexée à une molécule de peptide et qu'une molécule de peptide ne peut être radiomarquée que par un seul atome d'actinium-225.

Quelle est la proportion de peptide radiomarqué à l'actinium-225 par rapport à la quantité de peptide injecté au patient ?

## Proposition de réponse

$$n = \frac{m}{M}$$

$$n_{\text{peptide}} = 1 \cdot 10^{-3} / 987,9 = 1,012 \cdot 10^{-6} \text{ mol de peptide}$$

$$\text{Pour l'actinium-225 : } = 8,087 \cdot 10^{-7} \text{ s}^{-1}$$

$$N_{\text{actinium-225}} = 37 \cdot 10^6 / 8,087 \cdot 10^{-7} = 4,575 \cdot 10^{13} \text{ noyaux d'actinium-225 dans 37 MBq}$$

$$n_{\text{actinium-225}} = 7,600 \cdot 10^{-11} \text{ mol d'actinium-225}$$

$$\text{Proportion de peptide radiomarqué : } 7,600 \cdot 10^{-11} / 1,012 \cdot 10^{-6} = 7,51 \cdot 10^{-5} = 0,0075 \%$$



**QUESTION N° 4 :**

La radiopharmacie reçoit 37 MBq le lundi matin à 8 h 00. La préparation du peptide radiomarqué s'effectue le mercredi matin et conduit à un volume final de préparation de 10 mL.

Sachant que la posologie pour un patient est de 10 MBq, quel volume doit-on injecter au patient le mercredi matin à 10 h 00 ?

**Proposition de réponse**

$$T = 9,92 \text{ j} = 9,92 \times 24 = 238,08 \text{ h}$$

$$t = 2 \text{ j} + 2 \text{ h} = 48 + 2 = 50 \text{ h}$$

$$A = A_0 e^{\frac{-\ln 2}{T} t} = 37 e^{\frac{-\ln 2}{238,08} 50}$$

$$A = 31,99 \text{ MBq à } 10 \text{ h } 00 \text{ le mercredi matin}$$

$$\text{Activité volumique : } AV = 31,99 / 10 = 3,199 \text{ MBq/mL}$$

$$\text{Volume nécessaire pour } 10 \text{ MBq} = 3,13 \text{ mL}$$

(Remarque : 3,12 mL accepté si AV arrondie à 3,2 MBq/mL)

**QUESTION N° 5 :**

Le médicament radiopharmaceutique injecté présente une demi-vie biologique de 6 heures. Quelle est la période effective de ce radiopharmaceutique ?

**Proposition de réponse**

$$\frac{1}{T_{\text{effective}}} = \frac{1}{T_{\text{biologique}}} + \frac{1}{T_{\text{physique}}}$$

$$\frac{1}{T_{\text{effective}}} = \frac{1}{6} + \frac{1}{238,08}$$

$$T_{\text{effective}} = 5,85 \text{ h}$$

**QUESTION N° 6 :**

Après une succession d'émissions alpha et bêta moins, l'actinium-225 ( $Z = 89$ ) aboutit au bismuth-209 ( $Z = 83$ ) stable. Combien observe-t-on de particules alpha et de particules bêta moins, émises lors de cette filiation radioactive ?

**Proposition de réponse**

On passe de  $A = 225$  (actinium-225) à  $A = 209$  (bismuth-209), soit une perte de 16 nucléons.

Seules les émissions alpha sont non-isobariques. A chaque émission alpha on perd 4 nucléons, soit 4 émissions alpha au cours de la filiation.

Chaque émission alpha engendre la perte de 2 protons. Nous avons 4 émissions alpha donc une perte de 8 protons.

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

Or, entre l'actinium ( $Z = 89$ ) et le bismuth ( $Z = 83$ ) nous n'avons perdu que 6 protons. Il faut donc en gagner 2 pour compenser la perte due aux émissions alpha. La transformation radioactive qui permet de gagner des protons est l'émission bêta moins. Chaque émission bêta moins fait gagner 1 proton. Il faut par conséquent 2 émissions bêta moins au cours de la filiation de l'actinium.

Au total, nous observons au cours de cette filiation de l'actinium-225 : 4 émissions alpha et 2 émissions bêta moins.

## Enoncé

Une jeune femme de 19 ans est admise aux urgences pour une fièvre à 39,2 °C associée à des douleurs lombaires et une augmentation de la fréquence des mictions depuis la veille. Un examen cyto bactériologique des urines (ECBU), des hémocultures et un hémogramme sont réalisés.

ECBU :

- Leucocytes :  $1.10^5$  /mL
- Hématies :  $5.10^4$  /mL
- Examen direct : nombreux bacilles à Gram négatif
- Culture :  $10^6$  UFC/mL

Hémocultures : 2 flacons positifs avec des bacilles à Gram négatif

Hémogramme :

- Erythrocytes : 4,5 T/L
- Hématocrite : 0,38
- Hémoglobine : 130 g/L
- Leucocytes : 18 G/L dont 80 % polynucléaires
- Thrombocytes : 200 G/L

## Questions

**QUESTION N° 1 :**

Interpréter le bilan biologique.  
Quel est le diagnostic clinique évoqué ? Justifier.

**QUESTION N° 2 :**

Quel est l'agent le plus probablement responsable de cette infection ? Justifier.

**QUESTION N° 3 :**

Quelle est la raison essentielle expliquant que les infections urinaires sont plus fréquentes chez la femme que chez l'homme ?

**QUESTION N° 4 :**

Quel est le principe d'une hémoculture ? Quelles sont les modalités de prélèvement ?

**QUESTION N° 5 :**

Quel est le traitement probabiliste à instaurer chez cette patiente ? Quelles en sont les modalités (voie d'administration, durée) ?

**QUESTION N° 6 :**

Quelles sont les deux méthodes permettant de réaliser un antibiogramme ?

## Enoncé

Une femme de 52 ans consulte pour une asthénie croissante depuis plusieurs mois. Elle se plaint de frilosité, de céphalées, de crampes musculaires, de sécheresse oculaire et de constipation. Elle est ménopausée depuis l'âge de 48 ans et pèse 70 kg pour 1,60 m.

L'examen clinique montre une peau sèche, une bouffissure du visage, une dépilation des aisselles et du pubis. La tension artérielle est à 145/95 mmHg.

Les résultats des examens biologiques sont les suivants :

Sg Erythrocytes : 4,1 T/L

PI Glucose : 4,6 mmol/L

PI Urée : 4,0 mmol/L

PI Créatinine : 71  $\mu$ mol/L

Se Protéines : 67 g/L

PI Cholestérol total : 6,8 mmol/L

PI Triglycérides : 0,90 mmol/L

Se TSH : 22,7 mU/L

Se T4L : 6,2 pmol/L

## Questions

### QUESTION N° 1 :

Emettre une hypothèse diagnostique en la justifiant à l'aide des signes cliniques et biologiques.

### QUESTION N° 2 :

Quel(s) examen(s) complémentaire(s) est (sont) à réaliser pour préciser l'origine de ce dysfonctionnement ?

### QUESTION N° 3 :

Quel traitement peut être envisagé et quel suivi biologique nécessite-t-il ?

Quels sont les risques si le suivi biologique indique que le traitement est mal équilibré ?

## Enoncé

Monsieur H, 54 ans, 1,61 m, 85 kg, ancien fumeur, a depuis quelques semaines une névralgie du nerf trijumeau droit.

Il est hospitalisé pour un ictère cutanéomuqueux. Ses urines sont foncées et ses selles décolorées.

Les résultats du bilan biologique pratiqué lors de l'hospitalisation sont :

Se ASAT : 250 UI/L

Se ALAT : 390 UI/L

Se PAL : 421 UI/L (valeurs usuelles : 30 - 100 UI/L)

Se GGT : 454 UI/L

Se Bilirubine totale : 85  $\mu\text{mol/L}$

PI Activité du complexe prothrombinique : 75 %

Le traitement médicamenteux depuis 2 ans est le suivant :

carbamazépine 200 mg LP : 2 cp/j

énalapril 20 mg : 1 cp/j

acébutolol 200 mg : 1 cp/j

simvastatine 20 mg : 1 cp/j

acétylsalicylate de lysine 160 mg : 1 sachet/j

## Questions

### QUESTION N° 1 :

Préciser la nature de l'atteinte hépatique et les valeurs usuelles de chacun des paramètres biologiques de ce bilan.

### QUESTION N° 2 :

Pour chacun des médicaments prescrits (hors carbamazépine), préciser l'indication thérapeutique probable chez ce patient ; indiquer la classe pharmacologique, le mécanisme d'action.

### QUESTION N° 3 :

Quelle est la classe thérapeutique de la carbamazépine ?

Préciser son mécanisme d'action et citer ses trois principales indications.

Quel est l'objectif thérapeutique de la prescription de carbamazépine chez ce patient ?

**QUESTION N° 4 :**

Parmi les médicaments prescrits, quel(s) est (sont) celui (ceux) potentiellement hépatotoxique(s) ?

**QUESTION N° 5 :**

Comment évalue-t-on l'implication d'un médicament dans la survenue d'un effet indésirable ?

## Enoncé

Un enfant de 6 ans vient d'être hospitalisé en urgence suite à des nausées et vomissements consécutifs à l'ingestion d'un liquide bleuté, sirupeux et de goût sucré, trouvé dans une bouteille d'eau minérale dans le garage de ses parents.

L'examen clinique de l'enfant montre un état d'ébriété modéré ainsi qu'une hyperventilation franche (30 cycles/min).

Un bilan biologique est prescrit. Les résultats sont les suivants :

SgA pH (à 37 °C) : 7,24

SgA pCO<sub>2</sub> : 23 mmHg

SgA pO<sub>2</sub> : 113 mmHg

SgA Bicarbonate : 9,5 mmol/L

PI Sodium : 140 mmol/L

PI Potassium : 5,3 mmol/L

PI Chlorure : 107 mmol/L

PI Calcium : 2,0 mmol/L

Se Albumine : 40 g/L

PI Lactate : 1,2 mmol/L

PI Glucose : 4,6 mmol/L

PI Créatinine : 130 µmol/L

PI Urée : 10 mmol/L

## Questions

### QUESTION N° 1 :

Commenter les résultats du bilan biologique (en se référant aux valeurs usuelles de l'adulte).

### QUESTION N° 2 :

Une intoxication est suspectée. Quel toxique peut être incriminé, compte tenu des circonstances et des signes biologiques et cliniques ?

### QUESTION N° 3 :

Quel est le métabolisme du toxique suspecté ? Comment ce métabolisme permet-il d'expliquer les signes biologiques ?



**QUESTION N° 4 :**

Quelles sont les complications organiques spécifiques de ce type d'intoxication ?

**QUESTION N° 5 :**

Quelles sont les principales mesures thérapeutiques, spécifiques de cette intoxication, à mettre en œuvre ?

## Enoncé

Un jeune garçon de 13 ans, dont les parents sont originaires du Gabon, est amené aux urgences de l'hôpital pour une douleur thoracique suite à un effort sportif prolongé.

Il vit en France depuis sa naissance et n'a jamais voyagé hors de France. La famille rapporte qu'il souffre d'une maladie drépanocytaire et qu'il a déjà eu de manière répétée des douleurs identiques par le passé mais n'a apporté aucun document médical.

A l'examen clinique, l'adolescent est dyspnéique, algique (cotation 6/10) et apyrétique.

## Questions

### QUESTION N° 1 :

En dehors des échanges transfusionnels, quels sont les principes de la prise en charge thérapeutique immédiate ?

### QUESTION N° 2 :

Un hémogramme est réalisé. Quelles sont les anomalies quantitatives et qualitatives caractéristiques attendues pour ce patient ?

### QUESTION N° 3 :

L'interne des urgences souhaite confirmer et caractériser la maladie drépanocytaire. Quels examens biologiques complémentaires doivent être prescrits ? Par quelles techniques les réaliser ? Quels sont les résultats attendus ?

### QUESTION N° 4 :

Décrire l'anomalie moléculaire en cause et la physiopathologie de cette affection dans le cas d'une forme homozygote.

### QUESTION N° 5 :

Ce patient est susceptible de développer, à terme, une hémochromatose secondaire. Pour quelle raison ?

### QUESTION N° 6 :

Quel est le principe du traitement préventif de l'hémochromatose dans ce contexte ?  
Citer la DCI d'un médicament utilisé et la voie d'administration.

### Enoncé

Une jeune femme de 19 ans est admise aux urgences pour une fièvre à 39,2 °C associée à des douleurs lombaires et une augmentation de la fréquence des mictions depuis la veille. Un examen cytbactériologique des urines (ECBU), des hémocultures et un hémogramme sont réalisés.

ECBU :

- Leucocytes :  $1.10^5$  /mL
- Hématies :  $5.10^4$  /mL
- Examen direct : nombreux bacilles à Gram négatif
- Culture :  $10^6$  UFC/mL

Hémocultures : 2 flacons positifs avec des bacilles à Gram négatif

Hémogramme :

- Erythrocytes : 4,5 T/L
- Hématocrite : 0,38
- Hémoglobine : 130 g/L
- Leucocytes : 18 G/L dont 80 % polynucléaires
- Thrombocytes : 200 G/L

### Questions

#### QUESTION N° 1 :

Interpréter le bilan biologique.

Quel est le diagnostic clinique évoqué ? Justifier.

#### Proposition de réponse

Interprétation du bilan biologique :

- ECBU : leucocyturie (supérieure à  $10^4$  /mL), hématurie (supérieure à  $10^4$  /mL) et bactériurie significative à bacilles à Gram négatif ( $> 10^4$  UFC/mL), en faveur d'une infection urinaire.
- Hémocultures : bactériémie à bacilles à Gram négatif, probablement identiques à ceux isolés dans l'urine.
- Hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles.

Le diagnostic clinique évoqué est une pyélonéphrite aiguë simple devant :

- L'hyperleucocytose à polynucléaires, l'infection urinaire, la bactériémie
- La fièvre, les mictions fréquentes et les douleurs lombaires
- Une patiente jeune a priori sans facteur de risque de complication.

#### QUESTION N° 2 :

Quel est l'agent le plus probablement responsable de cette infection ? Justifier.

**Proposition de réponse**

*Escherichia coli*

C'est un bacille à Gram négatif.

C'est la bactérie le plus souvent retrouvée dans les infections urinaires communautaires.

**QUESTION N° 3 :**

Quelle est la raison essentielle expliquant que les infections urinaires sont plus fréquentes chez la femme que chez l'homme ?

**Proposition de réponse**

Cause essentiellement anatomique avec un urètre plus court chez la femme. Ceci favorise l'accès à la vessie des bactéries de la flore périnéale par colonisation ascendante de l'urètre.

**QUESTION N° 4 :**

Quel est le principe d'une hémoculture ? Quelles sont les modalités de prélèvement ?

**Proposition de réponse**

Recherche d'un agent infectieux (bactérie, levure) par prélèvement sanguin (bactériémie, fongémie) aseptique sur un milieu de culture liquide.

Environ 10 mL de sang sont prélevés et introduits à l'aide du dispositif de prélèvement dans des flacons renfermant un milieu nutritif liquide.

Prélever par paire (flacons aérobie et anaérobie) avant toute antibiothérapie, au moment des pics fébriles. Il est recommandé de prélever au total 2 à 3 paires dans un intervalle maximal d'1 h, après désinfection soigneuse de la peau et des septa des flacons à l'alcool iodé de préférence, pour éliminer le risque de contamination.

**QUESTION N° 5 :**

Quel est le traitement probabiliste à instaurer chez cette patiente ? Quelles en sont les modalités (voie d'administration, durée) ?

**Proposition de réponse**

Traitement probabiliste de première intention d'une pyélonéphrite aiguë sans signe de gravité et non à risque de complication, en attendant les résultats de l'antibiogramme : céphalosporine de troisième génération (cefotaxime ou ceftriaxone) ou fluoroquinolone (ciprofloxacine ou lévofloxacine). Les fluoroquinolones ne peuvent être prescrites en cas d'antécédents de traitement dans les 6 mois antérieurs.

Traitement IV ou *per os* selon les propriétés pharmacocinétiques de l'antibiotique.

Le traitement probabiliste est ré-évalué après 48 - 72 heures, en fonction de la clinique (efficacité, tolérance) et des résultats de l'antibiogramme. La durée totale du traitement est de 7 jours.

1500

**EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES**

**Dossier N° 1**

**QUESTION N° 6 :**

Quelles sont les deux méthodes permettant de réaliser un antibiogramme ?

**Proposition de réponse**

Les 2 méthodes sont :

- méthode de diffusion en gélose (milieu de Muller Hinton)
- méthode automatisée en milieu liquide.

## Enoncé

Une femme de 52 ans consulte pour une asthénie croissante depuis plusieurs mois. Elle se plaint de frilosité, de céphalées, de crampes musculaires, de sécheresse oculaire et de constipation. Elle est ménopausée depuis l'âge de 48 ans et pèse 70 kg pour 1,60 m.

L'examen clinique montre une peau sèche, une bouffissure du visage, une dépilation des aisselles et du pubis. La tension artérielle est à 145/95 mmHg.

Les résultats des examens biologiques sont les suivants :

- Sg Erythrocytes : 4,1 T/L
- PI Glucose : 4,6 mmol/L
- PI Urée : 4,0 mmol/L
- PI Créatinine : 71 µmol/L
- Se Protéines : 67 g/L
- PI Cholestérol total : 6,8 mmol/L
- PI Triglycérides : 0,90 mmol/L
- Se TSH : 22,7 mU/L
- Se T4L : 6,2 pmol/L

## Questions

### QUESTION N° 1 :

Emettre une hypothèse diagnostique en la justifiant à l'aide des signes cliniques et biologiques.

#### Proposition de réponse

Les signes cliniques sont évocateurs d'une hypothyroïdie car ils montrent :

- Un ralentissement du métabolisme de base avec :

- \* Asthénie
- \* Frilosité
- \* Constipation
- \* Crampes musculaires

- Aspect physique de myxœdème chez la patiente : modification de la peau, téguments et phanères avec peau sèche, bouffissure du visage, dépilation.

Les signes biologiques sont ceux d'une hypothyroïdie :

- \* TSH augmentée (N = 0,3 - 6 mU/L) et T4 libre diminuée (N = 10 à 23 pmol/L).

### QUESTION N° 2 :

Quel(s) examen(s) complémentaire(s) est (sont) à réaliser pour préciser l'origine de ce dysfonctionnement ?

#### Proposition de réponse

- En première intention pour rechercher une étiologie auto-immune : dosage des anticorps anti-thyroperoxydase (anti-TPO)
- En seconde intention, en cas de négativité des anticorps anti-TPO et si suspicion d'une origine auto-immune : dosage des anticorps anti-thyroglobuline (anti-Tg)

NB : la scintigraphie n'a pas d'utilité dans ce cadre et l'échographie thyroïdienne n'est généralement pas utile.

### QUESTION N° 3 :

Quel traitement peut être envisagé et quel suivi biologique nécessite-t-il ?

Quels sont les risques si le suivi biologique indique que le traitement est mal équilibré ?

#### Proposition de réponse

Le traitement de référence est l'hormonothérapie substitutive par lévothyroxine (L-Thyroxine) avec une augmentation progressive des doses.

Des dosages de TSH sérique sont réalisés pour la surveillance biologique du traitement.

Si TSH trop basse : signe de surdosage, souvent accompagné de signes cliniques d'hyperthyroïdie : tachycardie, diarrhée, thermophobie, ...

Si TSH trop élevée : hormonothérapie substitutive insuffisante avec persistance de l'hypothyroïdie.

## Enoncé

Monsieur H, 54 ans, 1,61 m, 85 kg, ancien fumeur, a depuis quelques semaines une névralgie du nerf trijumeau droit. Il est hospitalisé pour un ictère cutanéomuqueux. Ses urines sont foncées et ses selles décolorées.

Les résultats du bilan biologique pratiqué lors de l'hospitalisation sont :

Se ASAT : 250 UI/L

Se ALAT : 390 UI/L

Se PAL : 421 UI/L (valeurs usuelles : 30 - 100 UI/L)

Se GGT : 454 UI/L

Se Bilirubine totale : 85 µmol/L

PI Activité du complexe prothrombinique : 75 %

Le traitement médicamenteux depuis 2 ans est le suivant :

carbamazépine 200 mg LP : 2 cp/j

énalapril 20 mg : 1 cp/j

acébutolol 200 mg : 1 cp/j

simvastatine 20 mg : 1 cp/j

acétylsalicylate de lysine 160 mg : 1 sachet/j

## Questions

### QUESTION N° 1 :

Préciser la nature de l'atteinte hépatique et les valeurs usuelles de chacun des paramètres biologiques de ce bilan.

#### Proposition de réponse

- Présence d'une cytololyse hépatique : ALAT et ASAT augmentées avec ALAT > ASAT
- Présence d'une cholestase : PAL, GGT, bilirubinémie totale augmentées
- Absence d'insuffisance hépato-cellulaire : activité du complexe prothrombinique normale

Conclusion : cytololyse cholestatique

Les valeurs usuelles sont :

Se ALAT : < 45 UI/L

Se ASAT : < 35 UI/L

Se GGT : < 55 UI/L

Se Bilirubine totale : < 17 µmol/L

PI Activité du complexe prothrombinique : 70 - 130 %

### QUESTION N° 2 :

Pour chacun des médicaments prescrits (hors carbamazépine), préciser l'indication thérapeutique probable chez ce patient ; indiquer la classe pharmacologique, le mécanisme d'action.



**Proposition de réponse**

Les 4 médicaments prescrits le sont dans le cadre du syndrome coronarien aigu (post-infarctus) : prévention secondaire (protocole BASIC).

L'énalapril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) de l'angiotensine I en angiotensine II.

L'acébutolol est un bêta-bloquant cardiosélectif bloquant les récepteurs bêta<sub>1</sub> (cardiaques et de l'appareil juxtaglomérulaire rénal).

La simvastatine est une statine ; c'est un hypocholestérolémiant par inhibition de l'HMG Co-A réductase.

L'acétylsalicylate de lysine à cette posologie est un anti-agrégant plaquettaire. Il bloque l'activité de la cyclo-oxygénase plaquettaire par acétylation et inhibe la synthèse du thromboxane A<sub>2</sub>.

**QUESTION N° 3 :**

Quelle est la classe thérapeutique de la carbamazépine ?

Préciser son mécanisme d'action et citer ses trois principales indications.

Quel est l'objectif thérapeutique de la prescription de carbamazépine chez ce patient ?

**Proposition de réponse**

La carbamazépine est un anti-épileptique.

Elle agit principalement sur les canaux sodiques dépendants du potentiel de membrane (voltage-dépendants).

Elle possède 3 indications principales : le traitement de l'épilepsie, le traitement des troubles bipolaires et le traitement de certains types de douleurs neuropathiques.

Ici, elle est utilisée dans le traitement de la névralgie d'un trijumeau.

**QUESTION N° 4 :**

Parmi les médicaments prescrits, quel(s) est (sont) celui (ceux) potentiellement hépatotoxique(s) ?

**Proposition de réponse**

Les médicaments potentiellement hépatotoxiques sont la simvastatine et la carbamazépine.

**QUESTION N° 5 :**

Comment évalue-t-on l'implication d'un médicament dans la survenue d'un effet indésirable ?

**Proposition de réponse**

En suivant les recommandations de pharmacovigilance, l'implication d'un médicament est évaluée par la méthode d'imputabilité avec 3 types de critères :

1569

**EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES**

**Dossier N°3**

- chronologique (délai d'apparition, évolution à l'arrêt, réadministration éventuelle),
- sémiologique (effet évocateur du rôle du médicament, exclusion d'une autre cause non médicamenteuse),
- bibliographique (effet indésirable répertorié dans la littérature).

## Enoncé

Un enfant de 6 ans vient d'être hospitalisé en urgence suite à des nausées et vomissements consécutifs à l'ingestion d'un liquide bleuté, sirupeux et de goût sucré, trouvé dans une bouteille d'eau minérale dans le garage de ses parents.

L'examen clinique de l'enfant montre un état d'ébriété modéré ainsi qu'une hyperventilation franche (30 cycles/min).

Un bilan biologique est prescrit. Les résultats sont les suivants :

SgA pH (à 37 °C) : 7,24

SgA pCO<sub>2</sub> : 23 mmHg

SgA pO<sub>2</sub> : 113 mmHg

SgA Bicarbonate : 9,5 mmol/L

PI Sodium : 140 mmol/L

PI Potassium : 5,3 mmol/L

PI Chlorure : 107 mmol/L

PI Calcium : 2,0 mmol/L

Se Albumine : 40 g/L

PI Lactate : 1,2 mmol/L

PI Glucose : 4,6 mmol/L

PI Créatinine : 130 µmol/L

PI Urée : 10 mmol/L

## Questions

### QUESTION N° 1 :

Commenter les résultats du bilan biologique (en se référant aux valeurs usuelles de l'adulte).

#### Proposition de réponse

L'enfant présente une acidose (pH = 7,24) métabolique (bicarbonate : 9,5 mmol/L), partiellement compensée (diminution de la pCO<sub>2</sub> et augmentation de la pO<sub>2</sub>), avec augmentation du trou anionique.

$TA = (Na^+ + K^+) - (Cl^- + HCO_3^-) TA = 28,8 \text{ mmol/L}$

L'acidose métabolique est responsable de l'hyperkaliémie observée.

L'enfant présente une hypocalcémie (avec albuminémie dans les valeurs usuelles).

L'élévation de la créatinine et de l'urée plasmatique témoigne d'une atteinte rénale.

Les autres valeurs biologiques sont normales. L'enfant n'a pas de signe clinique ni biologique de déshydratation (Se Albumine normale).

### QUESTION N° 2 :

Une intoxication est suspectée. Quel toxique peut être incriminé, compte tenu des circonstances et des signes biologiques et cliniques ?

#### Proposition de réponse

Le toxique suspecté d'être contenu dans la bouteille est de l'éthylène glycol. Il est utilisé comme antigel qui se présente sous forme d'un liquide bleuté, sirupeux et de goût sucré.

L'acidose métabolique avec un trou anionique augmenté (malgré une concentration normale de lactate), l'hypocalcémie, l'atteinte rénale et les signes cliniques (troubles digestifs, hyperventilation) vont dans ce sens.

**QUESTION N° 3 :**

Quel est le métabolisme du toxique suspecté ? Comment ce métabolisme permet-il d'expliquer les signes biologiques ?

**Proposition de réponse**

La biotransformation hépatique de l'éthylène glycol est un métabolisme oxydatif conduisant à la formation de plusieurs métabolites acides, dont le métabolite ultime est l'acide oxalique.

Les métabolites acides sont responsables de l'acidose métabolique avec un trou anionique augmenté. L'hypocalcémie et l'atteinte rénale sont liées à la formation de cristaux d'oxalate de calcium.

**QUESTION N° 4 :**

Quelles sont les complications organiques spécifiques de ce type d'intoxication ?

**Proposition de réponse**

L'acide oxalique est susceptible de précipiter sous forme d'oxalate de calcium au niveau du cerveau (coma, convulsions), du myocarde (insuffisance myocardique) et des cellules tubulaires rénales (néphropathie organique aiguë).

**QUESTION N° 5 :**

Quelles sont les principales mesures thérapeutiques, spécifiques de cette intoxication, à mettre en œuvre ?

**Proposition de réponse**

- Interruption des transformations métaboliques, soit par inhibition de l'alcool déshydrogénase (administration orale ou IV de fomépizole), soit par saturation de l'alcool déshydrogénase (administration orale ou IV d'alcool éthylique).
- Epuration extrarénale par hémodialyse pour éliminer l'éthylène glycol et ses métabolites.

## Enoncé

Un jeune garçon de 13 ans, dont les parents sont originaires du Gabon, est amené aux urgences de l'hôpital pour une douleur thoracique suite à un effort sportif prolongé.

Il vit en France depuis sa naissance et n'a jamais voyagé hors de France. La famille rapporte qu'il souffre d'une maladie drépanocytaire et qu'il a déjà eu de manière répétée des douleurs identiques par le passé mais n'a apporté aucun document médical.

A l'examen clinique, l'adolescent est dyspnéique, algique (cotation 6/10) et apyrétique.

## Questions

### **QUESTION N° 1 :**

En dehors des échanges transfusionnels, quels sont les principes de la prise en charge thérapeutique immédiate ?

#### **Proposition de réponse**

Aux urgences : oxygénothérapie, hyperhydratation par voie intraveineuse, antalgiques de palier II selon évaluation à l'aide d'une échelle visuelle.

### **QUESTION N° 2 :**

Un hémogramme est réalisé. Quelles sont les anomalies quantitatives et qualitatives caractéristiques attendues pour ce patient ?

#### **Proposition de réponse**

Anémie (diminution de l'hémoglobine), normocytaire, normochrome, régénérative, leucocytes et plaquettes en nombre normal ou modérément augmenté, présence de drépanocytes (hématies falciformées), présence de corps de Jolly.

### **QUESTION N° 3 :**

L'interne des urgences souhaite confirmer et caractériser la maladie drépanocytaire. Quels examens biologiques complémentaires doivent être prescrits ? Par quelles techniques les réaliser ? Quels sont les résultats attendus ?

#### **Proposition de réponse**

Etude de l'hémoglobine comprenant la détection des fractions anormales et leur quantification.

Les techniques possibles sont :

- identification et quantification par chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP) ou par électrophorèse capillaire
- électrophorèse à pH alcalin suivie d'une électrophorèse à pH acide, puis quantification des fractions anormales

Les résultats attendus sont : l'absence d'HbA, la présence d'HbS et d'HbF, associées éventuellement à une autre hémoglobine anormale.

NB : le test de solubilité (test d'Itano) qui met en évidence la polymérisation de l'HbS peut être réalisé en complément.

**QUESTION N° 4 :**

Décrire l'anomalie moléculaire en cause et la physiopathologie de cette affection dans le cas d'une forme homozygote.

**Proposition de réponse**

L'anomalie est une mutation ponctuelle p.Glu6Val du gène de la bêta globine (HBB) à l'origine de la synthèse d'une hémoglobine anormale S.

Quand la pression partielle en O<sub>2</sub> baisse, l'HbS se polymérise et forme des fibres intracellulaires qui rigidifient et déforment l'hématie. Ces cellules rigides sont fragiles et sont facilement détruites (hémolyse). Ces cellules rigides peuvent aussi bloquer la circulation (accidents vaso-occlusifs).

**QUESTION N° 5 :**

Ce patient est susceptible de développer, à terme, une hémochromatose secondaire. Pour quelle raison ?

**Proposition de réponse**

Développement d'une hémochromatose en raison des échanges transfusionnels répétés, entraînant une surcharge en fer.

**QUESTION N° 6 :**

Quel est le principe du traitement préventif de l'hémochromatose dans ce contexte ?

Citer la DCI d'un médicament utilisé et la voie d'administration.

**Proposition de réponse**

Le principe du traitement repose sur la chélation du fer.

DCI possibles : déférasirox par voie orale / déféripnone par voie orale / déféroxamine par voie parentérale