

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

A - QUESTIONS A CHOIX SIMPLE : de 1 à 10

Question N°1

S

Parmi les propositions suivantes, laquelle ne s'applique pas aux bêta-bloquants ?

- A - Ils peuvent se différencier par leur cardiosélectivité
- B - Ils se différencient par leur degré de lipophilie
- C - Certains sont contre-indiqués dans l'asthme
- D - Leur effet indésirable majeur est une tachychardie réflexe
- E - A l'arrêt du traitement, la posologie est diminuée progressivement

Question N°2

S

Parmi les propositions suivantes, quelle est celle qui s'applique à *Salmonella* sérovar typhimurium ?

- A - C'est une bactérie aérobie stricte
- B - C'est une bactérie oxydase positive
- C - C'est un agent responsable de Toxi-Infections Alimentaires Collectives (TIAC)
- D - C'est un agent d'infections urinaires
- E - C'est une bactérie naturellement résistante aux aminopénicillines

Question N°3

S

Quelle est la proposition fausse concernant le fluconazole ?

- A - Il appartient à la classe des triazolés
- B - Son action dans la cryptococcose cérébrale est liée au fait qu'il traverse la barrière hémato-méningée
- C - Il s'élimine essentiellement par voie rénale
- D - Son site d'action sur la cellule fongique est la membrane
- E - Son absorption digestive est modifiée par les repas

Question N°4

S

Parmi les propositions suivantes concernant le traitement antibiotique d'une cystite simple à *Escherichia coli* chez une femme de 25 ans, laquelle est exacte ?

- A - Il nécessite une administration parentérale du traitement
- B - Il repose sur la prescription de fosfomycine - trométamol
- C - Il est prescrit pendant 14 jours
- D - Il est prescrit après la réalisation d'un ECBU
- E - Il est associé à un conseil hygiéno-diététique de restriction hydrique

Question N°5

S

Parmi les propositions suivantes concernant les aminosides, laquelle est fausse ?

- A - Ils se fixent au niveau de la sous-unité 30S des ribosomes bactériens
- B - Ils sont inactifs sur les bactéries anaérobies strictes
- C - Ils sont réservés au traitement des infections urinaires basses
- D - Ils peuvent être inactivés par des acétyltransférases bactériennes
- E - On peut les utiliser en association avec des β -lactamines

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

Question N°6

S

Concernant les interactions ligands-récepteurs, que représente la constante de dissociation à l'équilibre K_d ?

- A - L'effet physiologique maximal
- B - Le nombre total de sites de liaison
- C - La concentration en ligand requise pour occuper 50 % des récepteurs
- D - L'activité intrinsèque du ligand
- E - La puissance du ligand

Question N°7

S

Parmi les molécules suivantes, laquelle possède des propriétés chimio-attractantes pour les éosinophiles ?

- A - TNF alpha
- B - Interféron gamma
- C - Eotaxine
- D - IL-1
- E - Histamine

Question N°8

S

Quelle est la proposition exacte ? En épidémiologie, la létalité est

- A - Le nombre total de cas d'une maladie donnée existant à un moment donné
- B - Le nombre de nouveaux cas survenant dans une population donnée pendant une période donnée
- C - La proportion de décès survenant au cours d'une période donnée parmi les nouveaux cas d'une maladie
- D - L'ensemble des maladies existant dans une population
- E - Le rapport entre le nombre annuel de décès et l'effectif de la population au milieu de l'année considérée

Question N°9

S

Parmi les propositions concernant l'intervalle de confiance $IC_{1-\alpha}$ d'une moyenne calculée à partir d'un échantillon de n valeurs, laquelle est exacte ?

- A - Il est plus large quand la valeur du risque alpha augmente
- B - Il est plus large quand la taille de la population diminue
- C - Il est plus large quand la taille n de l'échantillon diminue
- D - Il s'exprime dans la même unité que la variance de la moyenne
- E - Il n'est jamais soumis à condition d'application

Question N°10

S

Parmi les propositions suivantes, laquelle est exacte ?
Une hémisection droite de la moelle épinière entraîne la perte de la sensibilité douloureuse

- A - De la partie droite du corps située en dessous de la lésion
- B - De la partie droite du corps située au dessus de la lésion
- C - De la partie gauche du corps située en dessous de la lésion
- D - De la partie gauche du corps située au dessus de la lésion
- E - Des parties droite et gauche du corps situées en dessous de la lésion

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

B - QUESTIONS A CHOIX MULTIPLE : de 11 à 60

Question N°11

M

Parmi les pathologies suivantes, quelle(s) est (sont) celle(s) qui est (sont) habituellement induite(s) par le méthanol ?

- A - Troubles oculaires
- B - Neurotoxicité
- C - *Delirium tremens*
- D - Cirrhose hépatique
- E - Pancréatite aiguë

Question N°12

M

Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) s'applique(nt) au virus de l'hépatite A ?

- A - Il appartient à la famille des *Picornaviridae*
- B - Il possède une enveloppe
- C - Sa répartition géographique est limitée aux régions tropicales
- D - Il n'est pas responsable d'hépatites chroniques
- E - Il est transmis par voie féco-orale

Question N°13

M

Parmi les principes actifs suivants, lequel (lesquels) a (ont) des propriétés agonistes dopaminergiques ?

- A - Bromocriptine
- B - Chlorpromazine
- C - Sulpiride
- D - Apomorphine
- E - Ropinirole

Question N°14

M

Parmi les étiologies des anémies hémolytiques auto-immunes, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?

- A - Un accès palustre
- B - La leucémie lymphoïde chronique
- C - Le lupus érythémateux disséminé
- D - La maladie drépanocytaire
- E - Le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase

Question N°15

M

Parmi les propositions suivantes concernant les diurétiques, quelle(s) est (sont) celle(s) qui est (sont) exacte(s) ?

- A - La spironolactone est un épargneur de potassium
- B - Le furosémide inhibe la réabsorption du sodium au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé
- C - Le furosémide inhibe l'anhydrase carbonique
- D - L'hydrochlorothiazide a un effet hyperkaliémiant
- E - Le furosémide peut entraîner une hyponatrémie

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

Question N°16

M

Parmi les caractères suivants, lequel (lesquels) s'applique(nt) au streptocoque du groupe A ?

- A - Il se présente comme un coque à Gram positif
- B - Il possède une protéine pariétale (protéine M) permettant de différencier des sérotypes
- C - Il peut produire une toxine érythrogène responsable de l'éruption de la scarlatine
- D - Sur l'antibiogramme, il est sensible aux aminosides
- E - Sur l'antibiogramme, il est résistant aux aminopénicillines

Question N°17

M

Parmi les propositions suivantes concernant la créatinine, quelle(s) est (sont) celle(s) qui est (sont) exacte(s) ?

- A - Elle est principalement éliminée par filtration glomérulaire
- B - Sa concentration plasmatique est indépendante du catabolisme des protéines
- C - Sa concentration plasmatique est augmentée au cours de l'insuffisance rénale sévère
- D - Elle est présente sous forme conjuguée dans le sang
- E - Sa concentration plasmatique dépend de la masse musculaire

Question N°18

M

Parmi les mécanismes de résistance bactérienne, quels sont ceux qui peuvent concerner les bêta-lactamines ?

- A - L'imperméabilité de la membrane externe
- B - Le défaut de transport actif au travers de la membrane cytoplasmique
- C - L'inactivation enzymatique
- D - L'altération des cibles
- E - L'efflux

Question N°19

M

Parmi les propositions suivantes concernant la spectrofluorimétrie moléculaire, quelles sont les propositions exactes ?

- A - Le rendement de fluorescence d'un composé varie en fonction du solvant
- B - La longueur d'onde d'émission est supérieure à la longueur d'onde excitatrice
- C - Tous les composés qui absorbent la lumière UV-visible ont des propriétés de fluorescence
- D - Le déplacement de Stokes est une caractéristique importante du composé fluorescent
- E - La source lumineuse doit être la moins énergétique possible

Question N°20

M

Parmi les propositions suivantes concernant la loi de Beer-Lambert, quelles sont les propositions exactes ?
La loi de Beer-Lambert permet l'analyse quantitative

- A - En spectrophotométrie d'absorption atomique
- B - En spectrophotométrie UV-visible
- C - En polarimétrie
- D - En spectrométrie de masse
- E - En polarographie

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

Question N°21

M

Quelle(s) est (sont) la (les) complication(s) que l'on peut rencontrer au cours d'une leucémie lymphoïde chronique ?

- A - Transformation en leucémie aiguë lymphoblastique
- B - Anémie hémolytique
- C - Diminution de l'immunité humorale
- D - Diminution de l'immunité cellulaire
- E - Anémie par envahissement médullaire

Question N°22

M

Parmi les caractéristiques suivantes concernant *Pseudomonas aeruginosa*, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A - C'est une bactérie mobile
- B - C'est une bactérie naturellement résistante à de nombreux antibiotiques
- C - C'est un agent d'infections nosocomiales
- D - Son isolement nécessite un milieu de culture enrichi en facteurs de croissance
- E - C'est une bactérie productrice d'un pigment appelé pyoverdine

Question N°23

M

Dans quel(s) type(s) de lipoprotéine(s), l'apolipoprotéine B-100 est-elle présente ?

- A - Chylomicrons
- B - VLDL
- C - LDL
- D - IDL
- E - HDL

Question N°24

M

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

- A - C'est une enzyme hépatocytaire
- B - Elle est activée par l'apolipoprotéine C-II
- C - Elle catalyse la libération d'acides gras à partir d'esters de cholestérol
- D - Elle est déplacée de ses liaisons à l'endothélium par l'héparine
- E - Elle est augmentée au cours de l'hyperlipoprotéïnémie de type I

Question N°25

M

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

- A - Ils sont une bonne alternative aux pénicillines de type G en cas d'allergie aux bêta-lactamines
- B - Ils ont une bonne diffusion tissulaire
- C - Ce sont des inducteurs enzymatiques
- D - Ils exposent à un risque important de néphrotoxicité
- E - Ils sont inefficaces dans les affections courantes de la sphère ORL

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

Question N°26

M

Parmi les propositions suivantes concernant la coagulation, quelle(s) est (sont) celle(s) qui s'applique(nt) à toutes les protéines vitamine K - dépendantes ?

- A - Elles sont synthétisées par le foie
- B - Ce sont des précurseurs des sérine-protéases
- C - Elles ont un effet procoagulant
- D - Elles se lient *via* les ions calcium à des surfaces anioniques
- E - Elles sont le produit de gènes portés par les autosomes

Question N°27

M

Parmi les paramètres suivants, lesquels influent sur les résultats d'un antibiogramme par diffusion en gélose ?

- A - La charge des disques en antibiotiques
- B - L'*inoculum* bactérien
- C - L'épaisseur du milieu gélosé
- D - La durée d'incubation
- E - La nature de l'échantillon biologique dans lequel la bactérie a été isolée

Question N°28

M

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

- A - Il peut provoquer une ulcération génitale
- B - Il est mobile
- C - Il peut être cultivé sur gélose au sang cuit
- D - C'est un spirochète
- E - Il ne dissémine pas hors de la sphère urogénitale

Question N°29

M

Parmi les propositions suivantes concernant la phosphatase alcaline (PAL), quelle(s) est (sont) celle(s) qui est (sont) exacte(s) ?

- A - C'est une enzyme exclusivement hépatocytaire
- B - Sa localisation est cytoplasmique
- C - C'est un marqueur de l'insuffisance hépatocellulaire
- D - Sa concentration plasmatique augmente en cas de lithiase biliaire
- E - Elle catalyse l'hydrolyse de liaisons ester phosphoriques

Question N°30

M

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

- A - Une concentration de bicarbonate plasmatique diminuée
- B - Une hyperkaliémie
- C - Une pression partielle en CO₂ artérielle augmentée
- D - Un trou anionique plasmatique augmenté
- E - Une hypoventilation

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

Question N°31

M

Quelle(s) proposition(s) est (sont) exacte(s) chez un patient atteint de maladie de Willebrand ?

- A - Il présente un déficit en complexe GPIIb-IX-V
- B - Ses principales manifestations cliniques sont des hémarthroses
- C - La transmission de la maladie est de type récessif lié au sexe
- D - L'activité du complexe prothrombinique est normale
- E - Le taux de facteur VIII peut être diminué

Question N°32

M

Parmi les propositions suivantes concernant l'absorption atomique, quelles sont celles qui sont exactes ?

- A - L'énergie lumineuse est fournie par une lampe à cathode creuse
- B - On exploite en analyse quantitative l'énergie émise par les éléments
- C - Les échantillons sont placés dans des cuves en quartz
- D - La correction des absorptions parasites peut être faite par effet Zeeman
- E - La vaporisation des éléments peut être réalisée dans un four en graphite

Question N°33

M

Parmi les signes biologiques suivants, quel(s) est (sont) celui (ceux) généralement observé(s) dans la maladie de Basedow ?

- A - Une augmentation de la T4 libre plasmatique
- B - Une diminution de la TSH plasmatique
- C - Une hypercholestérolémie
- D - Une polyglobulie
- E - La présence d'anticorps anti-récepteurs de la TSH

Question N°34

M

Parmi les propositions suivantes concernant l'anion HPO_4^{2-} en solution aqueuse, lesquelles sont exactes ?

- A - C'est une base
- B - C'est un ampholyte
- C - Il est titrable par une solution d'acide chlorhydrique en présence de phénolphthaléine comme indicateur coloré
- D - Il est titrable par une solution d'hydroxyde de sodium
- E - Il a un effet tampon au niveau urinaire

Question N°35

M

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

- A - Ce sont des dérivés chélateurs des anions divalents
- B - Elles sont actives sur les entérocoques
- C - Elles peuvent provoquer des tendinopathies
- D - Elles sont contre-indiquées chez la femme allaitante
- E - Elles inhibent l'ADN-gyrase

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

Question N°36

M

Parmi les propositions suivantes concernant le traitement de la grippe saisonnière, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A - Il peut être prescrit à titre préventif après contact avec un patient grippé
- B - L'oseltamivir est administré par voie orale
- C - Le zanamivir est un inhibiteur de la neuraminidase
- D - L'aciclovir est le traitement curatif de première intention
- E - L'oseltamivir inhibe la réplication de l'ARN viral

Question N°37

M

Parmi les propositions suivantes concernant la respiration, quelle(s) est (sont) celle(s) qui est (sont) exacte(s) ?

- A - Les centres respiratoires sont localisés dans le tronc cérébral
- B - L'inspiration est un processus passif lié à l'élasticité de la structure pulmonaire
- C - Lors de l'inspiration, la pression alvéolaire doit être supérieure à la pression atmosphérique
- D - L'expiration forcée est un processus actif qui repose sur la contraction des muscles abdominaux et intercostaux
- E - Le nerf phrénique appartient au contingent végétatif de l'innervation pulmonaire

Question N°38

M

Parmi les propositions suivantes concernant les antibiotiques utilisés en association avec l'oméprazole dans l'éradication de *Helicobacter pylori*, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A - Amoxicilline
- B - Fidaxomicine
- C - Clarithromycine
- D - Levofloxacin
- E - Amikacine

Question N°39

M

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

- A - C'est un dérivé du benzisoxazole
- B - C'est un antagoniste des récepteurs 5HT₂
- C - Elle entraîne fréquemment des effets extrapyramidaux
- D - Elle peut entraîner des vomissements
- E - Elle peut être utilisée sous une forme injectable à libération prolongée

Question N°40

M

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

- A - Ils activent les récepteurs PPAR-gamma
- B - Ils sont très faiblement liés aux protéines plasmatiques
- C - Ils peuvent entraîner des atteintes musculaires
- D - Ils sont contre-indiqués en cas d'insuffisance hépatique sévère
- E - Ils sont utilisés en cas d'hypertriglycéridémie majeure

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

Question N°41

M

Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?
Le centre régional de pharmacovigilance est compétent pour étudier l'imputabilité des effets indésirables susceptibles d'être dus à

- A - Un complément alimentaire
- B - Un produit cosmétique
- C - Un antiparasitaire à usage humain
- D - Un médicament d'exception
- E - Un aliment enrichi en substances à visée nutritionnelle

Question N°42

M

Parmi les propositions suivantes concernant les dérivés nitrés administrés par voie transdermique, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A - Ils s'administrent de façon discontinue sur le nycthémère
- B - Ils stimulent la formation d'adénosine monophosphate cyclique
- C - Leur mécanisme d'action fait intervenir la production de monoxyde de carbone
- D - Ils sont contre-indiqués en association avec les inhibiteurs de la phosphodiesterase 5
- E - Ils peuvent entraîner une hypotension orthostatique

Question N°43

M

Parmi les propositions suivantes concernant *Streptococcus agalactiae*, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?

- A - Cette bactérie appartient au groupe B de Lancefield des streptocoques
- B - Cette bactérie peut résister à l'amoxicilline par synthèse de pénicillinase
- C - Cette bactérie peut être responsable de méningites néonatales
- D - Le vaccin polysidique conjugué est obligatoire chez l'enfant avant l'entrée en collectivité
- E - Une chimioprophylaxie par rifampicine est recommandée dans l'entourage du cas de méningite

Question N°44

M

Parmi ces propositions concernant les thérapies ciblées anticancéreuses inhibitrices d'activité tyrosine kinase, quelle(s) est (sont) celle(s) qui est (sont) exacte(s) ?

- A - Elles ne diffusent pas au niveau intracellulaire
- B - Elles augmentent l'internalisation du récepteur à activité tyrosine kinase qu'elles inhibent
- C - Leurs dénominations communes internationales (DCI) possèdent le suffixe "inib"
- D - Elles sont administrées par voie orale
- E - Ce sont des substrats du cytochrome P450 3A4

Question N°45

M

Parmi les propositions suivantes concernant les unités utilisées en radioprotection, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A - Le gray (Gy) est l'unité internationale de dose absorbée
- B - L'unité internationale d'activité est le curie (Ci)
- C - Le sievert (Sv) est l'unité internationale de dose efficace
- D - Le becquerel (Bq) est l'unité internationale de débit de dose absorbée
- E - Le sievert (Sv) est l'unité internationale de dose équivalente

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

Question N°46

M

Quels sont les paramètres biologiques ou épreuves dynamiques susceptibles d'être prescrits pour diagnostiquer un syndrome de Cushing ?

- A - La cortisolémie à 8 heures
- B - Le cortisol libre urinaire
- C - Le dosage plasmatique de l'hormone corticotrope (ACTH)
- D - L'épreuve de freinage à la dexaméthasone fort
- E - Le cycle nyctéméral du cortisol plasmatique

Question N°47

M

Quelle(s) est (sont) la (les) action(s) qui relève(nt) de la prévention primaire ?

- A - Campagne anti-tabac
- B - Dépistage du cancer du col de l'utérus
- C - Vaccination contre les infections à papillomavirus humains (HPV)
- D - Traitement précoce d'une plaie du pied chez le diabétique
- E - Education pour la santé

Question N°48

M

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

- A - Elle ne concerne que les psychotropes et les médicaments classés stupéfiants
- B - Elle implique la commission nationale des stupéfiants et psychotropes
- C - Elle implique la commission nationale de pharmacovigilance
- D - Elle est organisée, au niveau régional, comme la pharmacovigilance
- E - Elle suppose des obligations pour les laboratoires exploitants

Question N°49

M

Parmi les génotypes suivants du système ABO, lequel (lesquels) est (sont) associé(s) à la présence d'anticorps anti-A naturels dans le plasma ?

- A - AB
- B - AA
- C - BB
- D - AO
- E - BO

Question N°50

M

Parmi les propositions suivantes concernant la (les) forme(s) moléculaire(s) des anticorps monoclonaux utilisés en thérapeutique, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A - Anticorps d'origine murine
- B - Anticorps chimériques homme-lapin
- C - Anticorps pentamériques
- D - Fragments Fab
- E - Anticorps humanisés

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

Question N°51

M

Parmi les propositions suivantes concernant le lymphocyte B, quelle(s) est (sont) celle(s) qui est (sont) exacte(s) ?

- A - Le lymphocyte B est capable de présenter l'antigène au lymphocyte T
- B - Les interactions entre lymphocyte B et lymphocyte T sont indispensables au " *switch* " (commutation isotypique) des immunoglobulines
- C - Le lymphocyte B naïf exprime à sa surface le marqueur CD20
- D - Le récepteur d'antigène du lymphocyte B naïf est constitué d'une immunoglobuline G
- E - Le lymphocyte B occupe les zones paracorticales des ganglions lymphoïdes

Question N°52

M

Parmi les propositions suivantes concernant les récepteurs TLR (*Toll-like receptor*), quelle(s) est (sont) celle(s) qui est (sont) exacte(s) ?

- A - Ils reconnaissent des motifs moléculaires d'origine bactérienne
- B - Ils peuvent exister sous forme intracellulaire
- C - Ils perçoivent des signaux "dits de danger " lors d'agression tissulaire
- D - Ils participent aux mécanismes de l'inflammation
- E - Ils sont capables de présenter les antigènes aux lymphocytes T

Question N°53

M

Parmi les propositions suivantes concernant l'intoxication aiguë par la chloroquine, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A - Elle a un effet dépresseur neurologique central
- B - Des signes neurosensoriels sont observés
- C - Le traitement repose sur les sels de sodium molaires
- D - Des troubles digestifs sont observés
- E - Un arrêt cardiaque peut survenir dans les premières heures

Question N°54

M

Parmi les composés suivants, quel(s) est (sont) celui (ceux) qui est (sont) produit(s) par la voie de la cétogénèse ?

- A - 17-hydroxy-progestérone
- B - Delta-4-androstène dione
- C - Alpha-hydroxybutyrate
- D - Acétoacétate
- E - Acétone

Question N°55

M

Concernant le coefficient de biodisponibilité de la morphine par voie orale, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?

- A - Il est de l'ordre de 0,7
- B - Il est augmenté chez les patients insuffisants hépatiques
- C - Il est équivalent à celui de la voie sous-cutanée
- D - Sa détermination consiste à comparer les concentrations maximales après administrations orale et intraveineuse
- E - Il est diminué chez un patient traité par rifampicine

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

Question N°56

M

Concernant la perfusion intraveineuse continue des médicaments, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?

- A - Deux temps de demi-vie après le début de la perfusion, la concentration est égale aux 3/4 de celle à l'état d'équilibre
- B - Le temps pour parvenir à l'état d'équilibre dépend de la vitesse de perfusion
- C - La concentration à l'état d'équilibre dépend du volume de distribution plasmatique du médicament
- D - A l'arrêt de la perfusion, le temps nécessaire pour que la concentration plasmatique soit le 1/10^{ème} de celle à l'équilibre est de 5 demi-vies
- E - Pour un médicament éliminé par voie rénale, le temps pour atteindre l'état d'équilibre sera modifié chez l'insuffisant rénal

Question N°57

M

Parmi les propositions suivantes concernant les émulsions lipidiques de nutrition parentérale, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A - La phase continue de l'émulsion est aqueuse (émulsion de type Huile dans Eau)
- B - Elles sont stérilisées par filtration stérilisante au moyen de filtres de 0,22 micromètre
- C - Elles sont stérilisées par la chaleur humide
- D - La phase huileuse est constituée d'huile de paraffine fluide
- E - Les émulsions sont rendues isotoniques par une solution de chlorure de sodium à 0,9 %

Question N°58

M

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

- A - Il s'agit de l'association de sulfaméthoxazole et de triméthoprime
- B - L'association du sulfaméthoxazole avec un inhibiteur de la dihydrofolate réductase est synergique
- C - Il est contre-indiqué avec le méthotrexate
- D - Il peut provoquer une hypokaliémie sévère
- E - Il peut entraîner une insuffisance cardiaque

Question N°59

M

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

- A - C'est une hormone hypersidéremiante
- B - Elle agit principalement en se liant à la ferroportine
- C - Sa concentration plasmatique augmente dans certaines infections bactériennes
- D - L'expression de son gène est régulée positivement par l'hypoxie
- E - Son dosage plasmatique est habituel lors de la réalisation d'un bilan martial

Question N°60

M

Parmi les propositions suivantes concernant la maladie d'Alzheimer (MA), laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A - La fréquence des formes génétiques est d'environ 50 %
- B - Les formes génétiques se manifestent à un âge plus précoce
- C - Des mutations du gène *BRAF* peuvent être retrouvées dans les formes génétiques de MA
- D - Des mutations du gène *APP* (Protéine précurseur amyloïde) peuvent être retrouvées dans les formes génétiques de MA
- E - Des mutations du gène *APOE* (Apolipoprotéine E) peuvent être retrouvées dans les formes génétiques de MA

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

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

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE**Dossier N° 1****Enoncé**

M. F, 75 ans, consulte son médecin référent car il se dit fatigué.

A l'examen clinique, le médecin ne retrouve rien de particulier hormis des ganglions indolores de petite taille, bilatéraux, au niveau axillaire. Il n'a pas d'hépto-splénomégalie. Il est apyrétique.

Le médecin prescrit des examens biologiques.

Les résultats sont les suivants :

- Hémogramme :

Sg Hémoglobine : 135 g/L

Sg Erythrocytes : 4,6 T/L

Sg Hématocrite : 40 %

Sg Leucocytes : 20 G/L

Sg Plaquettes : 170 G/L

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles : 0,30

Polynucléaires éosinophiles : 0,02

Polynucléaires basophiles : 0,01

Lymphocytes : 0,63

Monocytes : 0,04

- Biochimie :

Se Protéine C réactive : 4 mg/L

Il y a quelques mois, un bilan pré-opératoire à l'occasion d'une chirurgie mineure indiquait des résultats similaires.

Questions**QUESTION N° 1 :**

Interpréter l'hémogramme et calculer les constantes érythrocytaires.

QUESTION N° 2 :

Compte tenu du contexte clinico-biologique, quelle est l'hypothèse diagnostique la plus probable ? Justifier la réponse.

Quel(s) examen(s) biologique(s) doit (doivent) être pratiqué(s) pour établir le diagnostic ?

QUESTION N° 3 :

Quel est le diagnostic le plus probable en terme de fréquence ?

Quels sont les résultats des examens complémentaires proposés à la question 2 ?

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE**Dossier N° 1****QUESTION N° 4 :**

Quelle prise en charge du patient doit être envisagée ? Sur quels arguments ?

QUESTION N° 5 :

Trois ans après, le patient, qui a été surveillé régulièrement, décrit à son médecin référent de la fièvre, des sueurs et une perte de 3 kg en quelques semaines. A l'examen clinique, le médecin note que le ganglion axillaire droit a doublé de volume en un mois et la présence d'une splénomégalie. De plus, le patient rapporte des infections récurrentes ces derniers mois.

Les résultats de l'hémogramme prescrit sont les suivants :

Sg Hémoglobine : 98 g/L

Sg Hématocrite : 30 %

Sg VGM : 97 fL

Sg Leucocytes : 46 G/L

Sg Plaquettes : 125 G/L

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles : 7,00 G/L

Polynucléaires éosinophiles : 0,45 G/L

Polynucléaires basophiles : 0,05 G/L

Lymphocytes : 38,25 G/L

Monocytes : 0,25 G/L

Quel est le diagnostic envisagé ?

QUESTION N° 6 :

Quels sont les mécanismes possibles pouvant expliquer la concentration d'hémoglobine dans le contexte clinique ?

QUESTION N° 7 :

Quels examens, hors ceux d'imagerie médicale, sont indispensables pour préciser le nouveau diagnostic ?

Enoncé

M. F, 75 ans, consulte son médecin référent car il se dit fatigué.

A l'examen clinique, le médecin ne retrouve rien de particulier hormis des ganglions indolores de petite taille, bilatéraux, au niveau axillaire. Il n'a pas d'hépatosplénomégalie. Il est apyrétique.

Le médecin prescrit des examens biologiques.

Les résultats sont les suivants :

- Hémogramme :

Sg Hémoglobine : 135 g/L

Sg Erythrocytes : 4,6 T/L

Sg Hématocrite : 40 %

Sg Leucocytes : 20 G/L

Sg Plaquettes : 170 G/L

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles : 0,30

Polynucléaires éosinophiles : 0,02

Polynucléaires basophiles : 0,01

Lymphocytes : 0,63

Monocytes : 0,04

- Biochimie :

Se Protéine C réactive : 4 mg/L

Il y a quelques mois, un bilan pré-opératoire à l'occasion d'une chirurgie mineure indiquait des résultats similaires.

Questions

QUESTION N° 1 :

Interpréter l'hémogramme et calculer les constantes érythrocytaires.

Proposition de réponse

- Absence d'anémie avec constantes érythrocytaires calculées normales : VGM 87 fL, TCMH 29 pg et CCMH 33,8%

- Numération plaquettaire normale

- Calcul des valeurs absolues des paramètres de la formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles : 6,0 G/L

Polynucléaires éosinophiles : 0,4 G/L

Polynucléaires basophiles : 0,2 G/L

Lymphocytes : 12,6 G/L

Monocytes : 0,8 G/L

Le patient présente une hyperleucocytose avec hyperlymphocytose.

QUESTION N° 2 :

Compte tenu du contexte clinico-biologique, quelle est l'hypothèse diagnostique la plus probable ? Justifier la réponse.

Quel(s) examen(s) biologique(s) doit (doivent) être pratiqué(s) pour établir le diagnostic ?

Proposition de réponse

Devant la présence d'adénopathies bilatérales indolores associées à une asthénie chez un patient âgé, et devant une hyperlymphocytose > 5,0 G/L persistante pendant plusieurs semaines, un syndrome lympho-prolifératif est suspecté.

Pour établir le diagnostic, un examen au microscope du frottis sanguin après coloration MGG est indispensable pour caractériser la morphologie des lymphocytes ainsi qu'un immuno-phénotypage des lymphocytes sanguins.

QUESTION N° 3 :

Quel est le diagnostic le plus probable en terme de fréquence ?

Quels sont les résultats des examens complémentaires proposés à la question 2 ?

Proposition de réponse

Le syndrome lympho-prolifératif le plus fréquent est la leucémie lymphoïde chronique B.

Frottis sanguin : les lymphocytes ont un aspect mature et monomorphe (de petite taille dans la majorité des cas) avec de nombreuses cellules lysées (ombres de Gümprécht).

Immunophénotypage des lymphocytes sanguins : population monotypique (kappa ou lambda), B (CD19+), avec un score de Matutes ≥ 4 .

N.B. autres résultats :

CD5+/CD23+/FMC7 négatif ou faible

CD22 ou CD79b négatif ou faible

immunoglobuline de surface d'intensité faible.

Recommandation

Le terme "score de Matutes" doit être cité (ainsi que l'interprétation de son résultat global). Pour le score de Matutes, la

liste exhaustive des paramètres n'est pas exigée, ni le score 1 ou 0 attribué à chaque paramètre.

QUESTION N° 4 :

Quelle prise en charge du patient doit être envisagée ? Sur quels arguments ?

Proposition de réponse

La décision de traitement repose sur la classification de Binet.

Le patient n'a ni anémie ni thrombopénie. Une seule aire ganglionnaire est palpable (axillaire). Il est donc en stade A : dans ce cas, une abstention thérapeutique est préconisée.

Une surveillance régulière de l'hémogramme est préconisée.

QUESTION N° 5 :

Trois ans après, le patient, qui a été surveillé régulièrement, décrit à son médecin référent de la fièvre, des sueurs et une perte de 3 kg en quelques semaines. A l'examen clinique, le médecin note que le ganglion axillaire droit a doublé de volume en un mois et la présence d'une splénomégalie. De plus, le patient rapporte des infections récurrentes ces derniers mois.

Les résultats de l'hémogramme prescrit sont les suivants :

Sg Hémoglobine : 98 g/L

Sg Hématocrite : 30 %

Sg VGM : 97 fL

Sg Leucocytes : 46 G/L

Sg Plaquettes : 125 G/L

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles : 7,00 G/L

Polynucléaires éosinophiles : 0,45 G/L

Polynucléaires basophiles : 0,05 G/L

Lymphocytes : 38,25 G/L

Monocytes : 0,25 G/L

Quel est le diagnostic envisagé ?

Proposition de réponse

L'évolution de l'hémogramme avec aggravation de la lymphocytose et apparition d'une bicytopenie (anémie et thrombopénie) et les symptômes cliniques (fièvre, sueurs, perte de poids, splénomégalie, augmentation rapide du volume d'un ganglion) sont en faveur d'une évolution de la LLC vers un lymphome de haut grade (agressif).

QUESTION N° 6 :

Quels sont les mécanismes possibles pouvant expliquer la concentration d'hémoglobine dans le contexte clinique ?

Proposition de réponse

L'anémie peut résulter de trois mécanismes :

- origine centrale : prolifération lymphocytaire à l'origine d'une insuffisance médullaire
- origine auto-immune par production d'auto-anticorps dirigés contre les globules rouges
- splénomégalie (hémodilution).

QUESTION N° 7 :

Quels examens, hors ceux d'imagerie médicale, sont indispensables pour préciser le nouveau diagnostic ?

Proposition de réponse

Un immuno-phénotypage des lymphocytes sanguins doit être pratiqué, ainsi que l'examen anatomopathologique du ganglion volumineux après exérèse. Un caryotype sur la moelle osseuse doit également être pratiqué.

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE

Dossier N° 2

Enoncé

Monsieur L., 74 ans, 102 kg, diabétique de type 2 depuis 30 ans, est traité par insuline depuis 5 ans.

Mr L. est traité à domicile pour un mal perforant plantaire, par ciprofloxacine et clindamycine.

Après quelques jours, devant la persistance d'une fièvre à 38,5 °C et une détérioration de l'état général, le patient est hospitalisé.

Un prélèvement bactériologique au niveau du pied met en évidence *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline. L'antibiogramme indique une résistance à : pénicilline, amikacine, tobramycine, macrolides, lincomycine, ofloxacine et une sensibilité à la gentamicine, pristinamycine, cotrimoxazole, rifampicine, acide fusidique, vancomycine.

La prescription antibiotique est modifiée : vancomycine (350 mg toutes les 12 heures) et pristinamycine (1 g toutes les 8 heures), à la place des deux antibiotiques précédents.

Son traitement habituel est :

- amlodipine 10 mg/j
- furosémide 80 mg/j
- irbésartan 150 mg/j
- insuline glargine 35 U le soir
- insuline lispro 5 U avant chaque repas.

Parmi les éléments du bilan biologique le jour de son hospitalisation, sont notés :

Sg Hémoglobine : 108 g/L

Sg Thrombocytes : 515 G/L

Sg Leucocytes : 12,5 G/L

Sg Hémoglobine A1c / Hémoglobine totale : 0,10

Se Créatinine : 139 µmol/L

Clairance de la créatinine : 28 mL/min

Se Protéine C réactive : 272 mg/L

Protéinurie : 1,65 g/24 h (valeur usuelle : < 150 mg/24 h).

Questions**QUESTION N° 1 :**

Commenter les résultats du bilan biologique.

QUESTION N° 2 :

Justifier le changement de traitement antibiotique et le choix de la vancomycine et de la pristinamycine.

A quelles familles appartiennent tous les médicaments antibiotiques prescrits à ce patient ?

Préciser les voies d'administration de la vancomycine et de la pristinamycine.

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE**Dossier N° 2****QUESTION N° 3 :**

Quel antibiotique d'une autre famille aurait pu être prescrit chez ce patient ?

QUESTION N° 4 :

Un contrôle de la concentration plasmatique de vancomycine est effectué deux jours après le début du traitement, immédiatement avant l'administration du matin (concentration résiduelle).

Le résultat est de 4,7 mg/L (pour une concentration optimale comprise entre 5 et 10 mg/L).

Commenter ce résultat. Quelle modification thérapeutique impose-t-il ?

QUESTION N° 5 :

Préciser la nature des insulines prescrites et l'intérêt du schéma d'administration.

QUESTION N° 6 :

Préciser la classe thérapeutique et le mécanisme d'action des médicaments du traitement de fond de ce patient.

Enoncé

Monsieur L., 74 ans, 102 kg, diabétique de type 2 depuis 30 ans, est traité par insuline depuis 5 ans.

Mr L. est traité à domicile pour un mal perforant plantaire, par ciprofloxacine et clindamycine.

Après quelques jours, devant la persistance d'une fièvre à 38,5 °C et une détérioration de l'état général, le patient est hospitalisé.

Un prélèvement bactériologique au niveau du pied met en évidence *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline. L'antibiogramme indique une résistance à : pénicilline, amikacine, tobramycine, macrolides, lincomycine, ofloxacine et une sensibilité à la gentamicine, pristinamycine, cotrimoxazole, rifampicine, acide fusidique, vancomycine.

La prescription antibiotique est modifiée : vancomycine (350 mg toutes les 12 heures) et pristinamycine (1 g toutes les 8 heures), à la place des deux antibiotiques précédents.

Son traitement habituel est :

- amlodipine 10 mg/j
- furosémide 80 mg/j
- irbésartan 150 mg/j
- insuline glargine 35 U le soir
- insuline lispro 5 U avant chaque repas.

Parmi les éléments du bilan biologique le jour de son hospitalisation, sont notés :

Sg Hémoglobine : 108 g/L

Sg Thrombocytes : 515 G/L

Sg Leucocytes : 12,5 G/L

Sg Hémoglobine A1c / Hémoglobine totale : 0,10

Se Créatinine : 139 µmol/L

Clairance de la créatinine : 28 mL/min

Se Protéine C réactive : 272 mg/L

Protéinurie : 1,65 g/24 h (valeur usuelle : < 150 mg/24 h).

Questions

QUESTION N° 1 :

Commenter les résultats du bilan biologique.

Proposition de réponse

Le rapport Hémoglobine A1c/Hémoglobine totale est augmenté, témoignant d'un mauvais contrôle glycémique.

L'existence d'une protéinurie supérieure à 300 mg/24h témoigne d'une néphropathie glomérulaire.

La créatininémie est augmentée. La clairance de la créatinine diminuée témoigne d'une insuffisance rénale sévère (< 30 mL/min).

L'anémie (Hémoglobine : 108 g/L) peut être la conséquence de l'insuffisance rénale chronique.

La protéine C réactive est très élevée du fait du syndrome inflammatoire d'origine infectieuse.

Leucocytes et thrombocytes sont augmentés du fait de l'infection.

QUESTION N° 2 :

Justifier le changement de traitement antibiotique et le choix de la vancomycine et de la pristinamycine.

A quelles familles appartiennent tous les médicaments antibiotiques prescrits à ce patient ?

Préciser les voies d'administration de la vancomycine et de la pristinamycine.

Proposition de réponse

Ciprofloxacin et clindamycine sont de la même famille que respectivement, ofloxacin (fluoroquinolone) et lincomycine (lincosamide) pour lesquels ce staphylocoque est résistant à l'antibiogramme.

Parmi les antibiotiques auxquels le germe est sensible,

- la vancomycine (famille des glycopeptides) constitue un traitement de choix des infections sévères à staphylocoques y compris méti-R, bien que également néphrotoxique
- la pristinamycine (famille des synergistines, apparentée aux macrolides) a pour indication les infections à staphylocoques, en particulier les localisations cutanées et ostéoarticulaires du fait de son excellente diffusion tissulaire.

La vancomycine est administrée par perfusion IV lente car elle n'est pas résorbée au niveau digestif.

La pristinamycine est administrée par voie orale.

QUESTION N° 3 :

Quel antibiotique d'une autre famille aurait pu être prescrit chez ce patient ?

Proposition de réponse

La rifampicine aurait pu également être retenue, éventuellement en association avec la vancomycine.

QUESTION N° 4 :

Un contrôle de la concentration plasmatique de vancomycine est effectué deux jours après le début du traitement, immédiatement avant l'administration du matin (concentration résiduelle).

Le résultat est de 4,7 mg/L (pour une concentration optimale comprise entre 5 et 10 mg/L).

Commenter ce résultat. Quelle modification thérapeutique impose-t-il ?

Proposition de réponse

La valeur résiduelle observée témoigne d'une posologie insuffisante pour ce patient. Le calcul de la dose en fonction de la clairance de la créatinine n'assure pas systématiquement l'obtention de concentrations optimales de vancomycine. La posologie de vancomycine doit être augmentée.

QUESTION N° 5 :

Préciser la nature des insulines prescrites et l'intérêt du schéma d'administration.

Proposition de réponse

L'insuline lispro, d'action rapide, est une insuline humaine utilisée par voie sous-cutanée. Elle a une action rapide avec un délai de 15 min et une durée d'action de 2 à 5 heures.

L'insuline glargine est un analogue de l'insuline d'action prolongée (24 h) qui permet une seule administration quotidienne, toujours à la même heure.

Le schéma d'administration de ces 2 insulines correspond au schéma basal-bolus qui permet en basal de simuler la sécrétion physiologique d'insuline et en bolus de répondre aux pics glycémiques post-prandiaux.

QUESTION N° 6 :

Préciser la classe thérapeutique et le mécanisme d'action des médicaments du traitement de fond de ce patient.

Proposition de réponse

L'amlodipine est un inhibiteur calcique de la famille des dihydropyridines.

Le furosémide est un diurétique de l'anse de Henlé (hypokaliémiant).

L'irbésartan est un sartan antagoniste des récepteurs AT1 de l'angiotensine II.

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE

Dossier N° 3

Enoncé

Un homme de 30 ans est admis à l'hôpital pour une fièvre à 39 °C au retour d'un séjour de 15 jours au Sénégal. Le bilan biologique d'admission révèle une hyperéosinophilie sanguine et des valeurs augmentées des transaminases (3 fois la limite supérieure des valeurs usuelles).

Le frottis sanguin met en évidence *Plasmodium falciparum*.

Malgré une évolution clinique favorable sous traitement antimalarique, les valeurs des transaminases augmentent. L'échographie abdominale montre des images de lésions hépatiques qui évoquent au clinicien un diagnostic de fasciolose.

Questions**QUESTION N° 1 :**

Quels éléments présents sur le frottis sanguin ont permis d'identifier *Plasmodium falciparum* ?

QUESTION N° 2 :

Quel est le mode de contamination par l'agent du paludisme dans ce cas ?

QUESTION N° 3 :

Le diagnostic d'accès simple à *Plasmodium falciparum* est retenu.

Quels traitements antimalariques peuvent être alors prescrits ?

QUESTION N° 4 :

Quels sont les examens biologiques qui permettent de poser le diagnostic de fasciolose ?

QUESTION N° 5 :

Le laboratoire rend un diagnostic de fasciolose positif après examen parasitologique des selles par la technique de concentration de Kato. Quels sont les éléments parasitaires mis en évidence ?

QUESTION N° 6 :

Comment le patient a-t-il pu contracter cette fasciolose ?

QUESTION N° 7 :

Quel est le médicament indiqué pour traiter cette fasciolose ?

Enoncé

Un homme de 30 ans est admis à l'hôpital pour une fièvre à 39 °C au retour d'un séjour de 15 jours au Sénégal. Le bilan biologique d'admission révèle une hyperéosinophilie sanguine et des valeurs augmentées des transaminases (3 fois la limite supérieure des valeurs usuelles).

Le frottis sanguin met en évidence *Plasmodium falciparum*.

Malgré une évolution clinique favorable sous traitement antimalarique, les valeurs des transaminases augmentent. L'échographie abdominale montre des images de lésions hépatiques qui évoquent au clinicien un diagnostic de fasciolose.

Questions

QUESTION N° 1 :

Quels éléments présents sur le frottis sanguin ont permis d'identifier *Plasmodium falciparum* ?

Proposition de réponse

Présence de trophozoïtes et/ou de gamétocytes sur un frottis sanguin monotone.

QUESTION N° 2 :

Quel est le mode de contamination par l'agent du paludisme dans ce cas ?

Proposition de réponse

Par la piqûre solénoptère d'un anophèle femelle infecté (inoculation de sporozoïtes) lors du séjour en zone d'endémie (Sénégal).

QUESTION N° 3 :

Le diagnostic d'accès simple à *Plasmodium falciparum* est retenu.

Quels traitements antimalariques peuvent être alors prescrits ?

Proposition de réponse

Les traitements proposés sont :

- en 1^{ère} intention, arténimol-pipéraquine ou artémether-luméfantrine
- en 2^{ème} intention, atovaquone-proguanil
- en 3^{ème} intention, quinine *per os* ou IV

Recommandation

QUESTION N° 4 :

Quels sont les examens biologiques qui permettent de poser le diagnostic de fasciolose ?

Proposition de réponse

La sérologie est particulièrement utile en phase d'invasion : recherche des anticorps spécifiques par au moins 2 techniques (parmi ELISA, hémagglutination indirecte, immunofluorescence indirecte, Western Blot).

L'examen parasitologique des selles est uniquement valable en phase d'état : rare présence d'œufs operculés.

QUESTION N° 5 :

Le laboratoire rend un diagnostic de fasciolose positif après examen parasitologique des selles par la technique de concentration de Kato. Quels sont les éléments parasitaires mis en évidence ?

Proposition de réponse

- Oeuf operculé, ovale, jaunâtre, grand (120 - 160 x 50 - 90 µm), non embryonné, massif cellulaire, apparition dans les selles environ 3 mois après la contamination.

QUESTION N° 6 :

Comment le patient a-t-il pu contracter cette fasciolose ?

Proposition de réponse

En consommant des végétaux non cuits portant des métacercaires (salades : cresson, mâche, pissenlit, menthe,...).

QUESTION N° 7 :

Quel est le médicament indiqué pour traiter cette fasciolose ?

Proposition de réponse

Triclabendazole.

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE

Dossier N° 4

Enoncé

Une femme de 25 ans, anxieuse et dépressive, est traitée depuis une quinzaine de jours par bromazépam (comprimés à 6 mg, 1/4 le matin et le midi, 1/2 le soir) et amitriptyline (comprimés à 25 mg, 1 matin et soir). Suite à une déception sentimentale, elle fait une tentative d'autolyse médicamenteuse et est retrouvée inconsciente, allongée sur le sol avec des boîtes vides de bromazépam et d'amitriptyline à côté d'elle. Elle est rapidement hospitalisée.

L'examen clinique met en évidence un coma hypertonique (score de Glasgow égal à 8), une agitation, une fréquence cardiaque à 91 battements/min, une pression artérielle à 135/70 mmHg, une mydriase bilatérale très peu réactive, une fréquence respiratoire à 12 cycles/min, une sécheresse de la muqueuse buccale.

L'électrocardiogramme montre un élargissement de l'espace QRS.

Un bilan biologique sanguin réalisé en urgence donne les résultats suivants :

PI Glucose.....	3,8 mmol/L
PI Créatinine.....	98 µmol/L
PI Sodium.....	139 mmol/L
PI Potassium.....	5,2 mmol/L
Se Alanine aminotransférase (ALAT).....	25 UI/L
Se Créatine kinase (CK).....	312 UI/L
PI Amitriptyline.....	1,58 mg/L
PI Recherche de benzodiazépine(s)	positive
PI Ethanol.....	0,81 g/L

Questions**QUESTION N° 1 :**

Quels sont les arguments cliniques qui orientent vers une intoxication à l'amitriptyline et au bromazépam ?

QUESTION N° 2 :

Commenter le bilan biologique. Proposer des éléments d'explication aux éventuelles anomalies.

QUESTION N° 3 :

Cette intoxication vous paraît-elle grave ? Justifier.

QUESTION N° 4 :

Comment surveille-t-on cette patiente ?

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE**Dossier N° 4****QUESTION N° 5 :**

Donner les modes d'action de la toxicité des 2 médicaments mis en cause.

QUESTION N° 6 :

La prise en charge de cette intoxication peut comporter une décontamination digestive ainsi que des traitements spécifiques par antidotes. Préciser les indications et les contre-indications des différentes modalités thérapeutiques dans le cas de de cette patiente.

Enoncé

Une femme de 25 ans, anxieuse et dépressive, est traitée depuis une quinzaine de jours par bromazépam (comprimés à 6 mg, 1/4 le matin et le midi, 1/2 le soir) et amitriptyline (comprimés à 25 mg, 1 matin et soir). Suite à une déception sentimentale, elle fait une tentative d'autolyse médicamenteuse et est retrouvée inconsciente, allongée sur le sol avec des boîtes vides de bromazépam et d'amitriptyline à côté d'elle. Elle est rapidement hospitalisée.

L'examen clinique met en évidence un coma hypertonique (score de Glasgow égal à 8), une agitation, une fréquence cardiaque à 91 battements/min, une pression artérielle à 135/70 mmHg, une mydriase bilatérale très peu réactive, une fréquence respiratoire à 12 cycles/min, une sécheresse de la muqueuse buccale.

L'électrocardiogramme montre un élargissement de l'espace QRS.

Un bilan biologique sanguin réalisé en urgence donne les résultats suivants :

PI Glucose.....	3,8 mmol/L
PI Créatinine.....	98 µmol/L
PI Sodium.....	139 mmol/L
PI Potassium.....	5,2 mmol/L
Se Alanine aminotransférase (ALAT).....	25 UI/L
Se Créatine kinase (CK).....	312 UI/L
PI Amitriptyline.....	1,58 mg/L
PI Recherche de benzodiazépine(s)	positive
PI Ethanol.....	0,81 g/L

Questions

QUESTION N° 1 :

Quels sont les arguments cliniques qui orientent vers une intoxication à l'amitriptyline et au bromazépam ?

Proposition de réponse

- En faveur de l'intoxication à l'amitriptyline : coma hypertonique, agitation, tachycardie, mydriase bilatérale peu réactive, sécheresse de la muqueuse buccale.

- En faveur de l'intoxication au bromazépam (benzodiazépine anxiolytique) : bradypnée, coma (les benzodiazépines provoquent un coma hypotonique lorsqu'elles sont prises sans antidépresseur tricyclique, ce qui n'est pas le cas dans cette intoxication).

QUESTION N° 2 :

Commenter le bilan biologique. Proposer des éléments d'explication aux éventuelles anomalies.

Proposition de réponse

Les valeurs de la créatinine, de l'ALAT et du sodium sont normales.

Une hypoglycémie modérée est notée. Cette femme a été découverte inconsciente, après un délai

impossible à préciser. Un état de jeûne plus ou moins prolongé peut expliquer l'hypoglycémie.

Les augmentations de la CK et du potassium sont en faveur d'une rhabdomyolyse, cette femme ayant été retrouvée inconsciente sur le sol (pression des masses musculaires et hypertonie).

La présence dans le sang de benzodiazépine et d'amitriptyline confirme l'intoxication par deux psychotropes. De plus, ces comprimés ont été ingérés avec de l'alcool (éthanolémie positive).

QUESTION N° 3 :

Cette intoxication vous paraît-elle grave ? Justifier.

Proposition de réponse

Cette intoxication est potentiellement grave en raison de l'association de 3 composés dépresseurs du SNC (amitriptyline, bromazépam et éthanol) avec un score de Glasgow égal à 8 et une dépression respiratoire (fréquence à 12 cycles/min). L'élargissement du complexe QRS ($> 0,10$ s) est également un facteur de gravité.

QUESTION N° 4 :

Comment surveille-t-on cette patiente ?

Proposition de réponse

Cette patiente doit être placée :

- sous surveillance électrocardiographique continue, les troubles de la conduction ventriculaire faisant la gravité de l'intoxication aux antidépresseurs tricycliques,
- sous surveillance respiratoire,
- sous surveillance neurologique.

QUESTION N° 5 :

Donner les modes d'action de la toxicité des 2 médicaments mis en cause.

Proposition de réponse

Le bromazépam est une benzodiazépine anxiolytique à activité GABAergique. Un surdosage entraîne une dépression du SNC avec troubles de la conscience et dépression respiratoire.

L'amitriptyline est un antidépresseur tricyclique sédatif. Il possède des propriétés parasympholytiques entraînant une tachycardie sinusale, une mydriase, une sécheresse des muqueuses, un ralentissement du péristaltisme gastro-intestinal, une rétention urinaire. Ses propriétés psychotropes antidépressives (par inhibition de la capture de la sérotonine et de la noradrénaline) et sédatives induisent des troubles de la

conscience avec hypertonie, voire convulsions. L'effet stabilisant de membrane des antidépresseurs tricycliques au niveau des cellules myocardiques (modification des flux calciques et surtout sodiques) entraîne des troubles de la conduction, surtout ventriculaire (élargissement du complexe QRS).

QUESTION N° 6 :

La prise en charge de cette intoxication peut comporter une décontamination digestive ainsi que des traitements spécifiques par antidotes. Préciser les indications et les contre-indications des différentes modalités thérapeutiques dans le cas de de cette patiente.

Proposition de réponse

- La décontamination digestive des toxiques (lavage gastrique, charbon activé) est inutile en raison du temps de latence séparant le moment de la prise des médicaments et l'hospitalisation.
- L'administration de flumazénil (antidote antagoniste des récepteurs aux benzodiazépines) est contre-indiquée à cause de la présence d'amitriptyline qui est convulsivante.
- L'administration par voie veineuse de sels hypertoniques de sodium (lactate molaire ou bicarbonate molaire) permet de lutter contre les troubles de la conduction ventriculaire qui seront surveillés par l'électrocardiogramme (mise sous cardioscope).
- La présence d'éventuelles convulsions (peu probables en raison de la prise de bromazépam) sera traitée par diazépam ou clonazépam intraveineux.

NB : La dépression respiratoire pourrait nécessiter une assistance respiratoire. L'hypoventilation alvéolaire est traitée par oxygénothérapie au masque ou après intubation.

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE**Dossier N° 5****Enoncé**

Madame L., âgée de 30 ans, sans antécédent ni allergies connues, enceinte (23 semaines d'aménorrhée) vient en consultation de suivi de grossesse. La grossesse se déroule sans problème et la 1^{ère} échographie est normale. Cette jeune femme est asymptomatique.

Les résultats de la bandelette urinaire sont les suivants :

Leucocytes : recherche positive

Glucose : recherche négative

Nitrites : recherche positive

Protéines : recherche négative.

Questions**QUESTION N° 1 :**

Dans le suivi de la grossesse, justifier la réalisation de la bandelette urinaire.

QUESTION N° 2 :

Quel diagnostic est à évoquer ?

Quel examen complémentaire doit être réalisé ? Justifier votre réponse.

QUESTION N° 3 :

Quelle est la conduite thérapeutique à tenir chez cette patiente ? Justifier votre réponse.

Préciser la (les) molécule(s), la voie d'administration et la durée du traitement.

QUESTION N° 4 :

Quelle est la surveillance biologique à mettre en place ?

Quels conseils hygiéno-diététiques peuvent être formulés à cette patiente ?

QUESTION N° 5 :

Deux mois plus tard, cette patiente se présente aux urgences avec une température à 39,5 °C évoluant depuis 2 jours.

Les résultats du bilan biologique réalisé sont :

Sg Leucocytes : 14,2 G/L dont :

Sg Polynucléaires neutrophiles : 10,9 G/L

Sg Lymphocytes : 1,80 G/L

Sg Hémoglobine : 125 g/L

Sg Plaquettes : 360 G/L

PI Créatinine : 78 µmol/L

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE**Dossier N° 5**

PI Urée : 4,0 mmol/L

PI Sodium : 138 mmol/L

PI Potassium : 4,0 mmol/L

Se Protéine C Réactive : 178 mg/L

ECBU :

- Leucocyturie : 10^5 /mL
- Hématurie : $< 10^4$ /mL
- Examen direct : nombreux bacilles à Gram négatif
- Culture en cours

Quel diagnostic est à évoquer ? Justifier votre réponse en commentant les résultats du bilan biologique.

QUESTION N° 6 :

Quelle sera alors la prise en charge thérapeutique (antibiotiques, voie d'administration, durée du traitement) ?

Enoncé

Madame L., âgée de 30 ans, sans antécédent ni allergies connues, enceinte (23 semaines d'aménorrhée) vient en consultation de suivi de grossesse. La grossesse se déroule sans problème et la 1^{ère} échographie est normale. Cette jeune femme est asymptomatique.

Les résultats de la bandelette urinaire sont les suivants :

Leucocytes : recherche positive

Glucose : recherche négative

Nitrites : recherche positive

Protéines : recherche négative.

Questions

QUESTION N° 1 :

Dans le suivi de la grossesse, justifier la réalisation de la bandelette urinaire.

Proposition de réponse

Les bandelettes urinaires mensuelles sont indiquées dans le suivi de la grossesse pour :

- dépister les bactériuries asymptomatiques à partir du 4^{ème} mois de grossesse (leucocytes, nitrites) pour prévenir les infections urinaires ;
- dépister le diabète gestationnel (glucosurie) et la toxémie gravidique / pré-éclampsie (protéinurie) dès la fin du premier trimestre de grossesse puis tous les mois jusqu'au terme.

QUESTION N° 2 :

Quel diagnostic est à évoquer ?

Quel examen complémentaire doit être réalisé ? Justifier votre réponse.

Proposition de réponse

- Cystite aiguë (infection urinaire basse) asymptomatique : leucocyturie et présence de nitrites évoquant une bactériurie probablement à entérobactéries.
- Examen complémentaire : ECBU pour identifier l'espèce en cause puis réaliser un antibiogramme, si nécessaire.

QUESTION N° 3 :

Quelle est la conduite thérapeutique à tenir chez cette patiente ? Justifier votre réponse.

Préciser la (les) molécule(s), la voie d'administration et la durée du traitement.

Proposition de réponse

- Traitement antibiotique probabiliste *per os* débuté après l'ECBU

- Antibiotiques utilisables :

- ° amoxicilline
- ° pivmecillinam (utilisation possible quelle que soit la période de la grossesse)
- ° fosfomycine-trométamol
- ° triméthoprime (à éviter les deux premiers mois de la grossesse)

Durée du traitement : 7 jours sauf fosfomycine (1 jour)

Recommandation

recommandation SFPII décembre 2015 à voir en 2020/21 : NE PAS IMPRIMER

QUESTION N° 4 :

Quelle est la surveillance biologique à mettre en place ?

Quels conseils hygiéno-diététiques peuvent être formulés à cette patiente ?

Proposition de réponse

- Surveillance :

- * ECBU de contrôle 8-10 jours après la fin du traitement
- * Puis ECBU mensuel jusqu'à la fin de la grossesse

- Conseils hygiénodiététiques :

- * Apports hydriques suffisants,
- * Mictions non retenues, mictions post-coïtales, sous-vêtements en coton, prise en charge de la constipation,
- ...

QUESTION N° 5 :

Deux mois plus tard, cette patiente se présente aux urgences avec une température à 39,5 °C évoluant depuis 2 jours.

Les résultats du bilan biologique réalisé sont :

Sg Leucocytes : 14,2 G/L dont :

Sg Polynucléaires neutrophiles : 10,9 G/L

Sg Lymphocytes : 1,80 G/L

Sg Hémoglobine : 125 g/L

Sg Plaquettes : 360 G/L

PI Créatinine : 78 µmol/L

PI Urée : 4,0 mmol/L

PI Sodium : 138 mmol/L

PI Potassium : 4,0 mmol/L

Se Protéine C Réactive : 178 mg/L

ECBU :

Dossier N° 5

- Leucocyturie : 10^5 /mL
- Hématurie : $< 10^4$ /mL
- Examen direct : nombreux bacilles à Gram négatif
- Culture en cours

Quel diagnostic est à évoquer ? Justifier votre réponse en commentant les résultats du bilan biologique.

Proposition de réponse

Le diagnostic évoqué est une pyélonéphrite aiguë (infection urinaire haute) à risque de complication, sans insuffisance rénale (créatininémie et urémie normales) ni hématurie car :

* Syndrome infectieux : (fièvre), hyperleucocytose avec polynucléaires neutrophiles, augmentation importante de la CRP

* Anomalies de l'ECBU : leucocyturie ($> 10^4$ /mL) et examen direct positif (bacilles à Gram négatif).

QUESTION N° 6 :

Quelle sera alors la prise en charge thérapeutique (antibiotiques, voie d'administration, durée du traitement) ?

Proposition de réponse

- Antibiothérapie probabiliste :

* C3G (céfotaxime ou ceftriaxone) par voie IV

* Durée du traitement : 10 - 14 jours

* L'association à un aminoside sera discutée en fonction de l'existence d'un sepsis sévère ou d'un choc septique

- A réévaluer (à 48 h) en fonction du résultat de l'antibiogramme et de la clinique.

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 1 (40 points)

Les deux parties A et B sont indépendantes

Partie A

Enoncé

L'yttrium-90 est un émetteur de particules bêta moins (β^-) de demi-vie 2,67 jours, pouvant être couplé à un anticorps monoclonal en vue de pratiquer une radio-immunothérapie anti-tumorale.

Données :

- Constante d'Avogadro : $N_A = 6,02 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$
- Équivalent énergétique de l'unité de masse atomique : $1 \text{ u} = 931,5 \text{ MeV}/c^2$
- Numéro atomique et masse atomique de quelques éléments :

Z	37	38	39	40	41	42
Symbole	Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo
Nom	Rubidium	Strontium	Yttrium	Zirconium	Niobium	Molybdène
Masse atomique (u)	86,9091835	87,9056143	89,9071514	89,9047037	92,9063775	93,9050876

Questions

QUESTION N° 1 :

Écrire l'équation de désintégration de l'yttrium-90.

Identifier le noyau fils en précisant son symbole, son numéro atomique et son nombre de masse. Justifier.

QUESTION N° 2 :

Calculer l'énergie cinétique maximale (en MeV) emportée par le rayonnement bêta moins (β^-).

QUESTION N° 3 :

Pour réaliser le radiomarquage de l'anticorps monoclonal, on dispose au moment de la préparation d'une solution de 2 GBq d'yttrium-90 à l'activité volumique de 3,34 GBq/mL en solution aqueuse d'acide chlorhydrique 0,035 M.

- Calculer le pH de la solution d'yttrium-90
- Calculer le nombre de moles (en nmol) et la masse totale (en ng) d'yttrium-90 présentes dans le flacon
- Calculer le volume total (en mL) contenu dans le flacon.

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION**Exercice N° 1 (40 points)****QUESTION N° 4 :**

Le radiomarquage est réalisé avec la totalité du flacon d'yttrium-90 et 3,2 mg d'anticorps monoclonal de masse molaire 150 kDa.

- a) Calculer la quantité (en nmol) d'anticorps mise en œuvre
- b) En supposant un rendement de radiomarquage de 100 %, calculer l'activité spécifique obtenue (exprimée en MBq/nmol d'anticorps).

QUESTION N° 5 :

Afin de pouvoir réaliser ce radiomarquage, les anticorps monoclonaux ont été préalablement fonctionnalisés par un agent complexant permettant de fixer l'yttrium-90.

Une étude en spectrométrie de masse montre qu'une molécule d'anticorps est couplée en moyenne à 3 agents complexants. Par conséquent, on peut fixer 3 atomes d'yttrium-90 par molécule d'anticorps.

- a) Calculer la quantité (en nmol) d'anticorps ayant fixé l'yttrium-90
- b) Déterminer le rapport (en pourcentage) d'anticorps radiomarqués par rapport aux anticorps libres présents dans la préparation.

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

Les deux parties A et B sont indépendantes

Partie B**Enoncé**

La masse tumorale traitée par cette radio-immunothérapie contient 10^9 cellules et exprime en moyenne par cellule 10^5 récepteurs antigéniques accessibles à l'anticorps monoclonal.

La dose délivrée par une particule bêta moins (β^-) est de $7 \cdot 10^{-12}$ Sv.

Questions**QUESTION N° 1 :**

Dans le cas où 2 anticorps sont radiomarqués à l'yttrium-90 pour 100 anticorps présents dans la préparation et que 3 atomes d'yttrium-90 sont fixés par molécule d'anticorps :

- a) Déterminer le nombre de récepteurs antigéniques accessibles dans la masse tumorale
- b) Déterminer la quantité d'anticorps radiomarqués fixés dans la masse tumorale
- c) Déterminer la quantité de particules bêta moins (β^-) déposées dans la masse tumorale
- d) Calculer la dose (en Sv) déposée dans la masse tumorale.

QUESTION N° 2 :

Lors de la métabolisation de cet anticorps radiomarqué, on trouve une dose cumulée au foie de 5,0 mSv/MBq injecté.

Sachant que l'on dispose au moment de l'injection de 2 GBq d'anticorps radiomarqués :

- a) Calculer la dose (en Sv) déposée au niveau du foie
- b) Calculer le ratio d'irradiation dose à la tumeur/dose au foie.

Les deux parties A et B sont indépendantes

Partie A

Enoncé

L'yttrium-90 est un émetteur de particules bêta moins (β^-) de demi-vie 2,67 jours, pouvant être couplé à un anticorps monoclonal en vue de pratiquer une radio-immunothérapie anti-tumorale.

Données :

- Constante d'Avogadro : $N_A = 6,02 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$
- Équivalent énergétique de l'unité de masse atomique : $1 \text{ u} = 931,5 \text{ MeV}/c^2$
- Numéro atomique et masse atomique de quelques éléments :

Z	37	38	39	40	41	42
Symbole	Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo
Nom	Rubidium	Strontium	Yttrium	Zirconium	Niobium	Molybdène
Masse atomique (u)	86,9091835	87,9056143	89,9071514	89,9047037	92,9063775	93,9050876

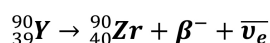
Questions

QUESTION N° 1 :

Écrire l'équation de désintégration de l'yttrium-90.

Identifier le noyau fils en précisant son symbole, son numéro atomique et son nombre de masse. Justifier.

Proposition de réponse



Lors de la désintégration de l'yttrium-90, on observe une émission d'une particule (β^-). Cette réaction due à un excès de neutrons est isobarique (conservation du nombre de masse) avec augmentation du nombre de protons (39 à 40) et émission d'un antineutrino électronique.

Le noyau fils est un atome de zirconium ($A = 90$, $Z = 40$).

QUESTION N° 2 :

Calculer l'énergie cinétique maximale (en MeV) emportée par le rayonnement bêta moins (β^-).

Proposition de réponse

$$E_{\beta^- \max} = (M_{{}_{39}^{90}\text{Y}} - M_{{}_{40}^{90}\text{Zr}}) \cdot c^2$$

$$= (89,9071514 - 89,9047037) \times 931,5 = 2,28 \text{ MeV}$$

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION**Exercice N° 1 (40 points)****QUESTION N° 3 :**

Pour réaliser le radiomarquage de l'anticorps monoclonal, on dispose au moment de la préparation d'une solution de 2 GBq d'yttrium-90 à l'activité volumique de 3,34 GBq/mL en solution aqueuse d'acide chlorhydrique 0,035 M.

- Calculer le pH de la solution d'yttrium-90
- Calculer le nombre de moles (en nmol) et la masse totale (en ng) d'yttrium-90 présentes dans le flacon
- Calculer le volume total (en mL) contenu dans le flacon.

Proposition de réponse

a) $\text{pH} = -\log_{10}[\text{H}^+] = -\log_{10}(0,035) = 1,46$

b) Activité de la solution = 2 GBq = $2 \cdot 10^9$ Bq

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

$T = 2,67 \text{ jours} = 230\,688 \text{ secondes}$; d'où $\lambda = 3,005 \cdot 10^{-6} \text{ s}^{-1}$

$A = \lambda N$ (A : activité en becquerel ; λ : constante radioactive en s^{-1} ; N : nombre de noyaux)

$N = 6,66 \cdot 10^{14}$ noyaux d'yttrium-90

$n = N / N_{\text{Avogadro}} = 1,11 \cdot 10^{-9} \text{ moles}$ (= 1,11 nmol) d'yttrium-90

$m = n \cdot \text{MM} = 1,11 \cdot 10^{-9} \times 90 = 9,95 \cdot 10^{-8} \text{ g d'yttrium-90} = 99,5 \text{ ng de } ^{90}\text{Y}$

c) Activité volumique = Activité / Volume

Donc Volume = Activité / Activité volumique = $2 / 3,34 = 0,599 \text{ mL}$, soit 0,60 mL

QUESTION N° 4 :

Le radiomarquage est réalisé avec la totalité du flacon d'yttrium-90 et 3,2 mg d'anticorps monoclonal de masse molaire 150 kDa.

- Calculer la quantité (en nmol) d'anticorps mise en œuvre
- En supposant un rendement de radiomarquage de 100 %, calculer l'activité spécifique obtenue (exprimée en MBq/nmol d'anticorps).

Proposition de réponse

a) Nombre de moles d'anticorps = $3,2 \cdot 10^{-3} / 150 \cdot 10^3 = 2,13 \cdot 10^{-8} \text{ mol} = 21,3 \text{ nmol}$

b) Activité spécifique = Activité ^{90}Y (MBq) / nbre de moles d'Ac (nmol) = $2000 / 21,3 = 93,75 \text{ MBq/nmol}$

QUESTION N° 5 :

Afin de pouvoir réaliser ce radiomarquage, les anticorps monoclonaux ont été préalablement fonctionnalisés par un agent complexant permettant de fixer l'yttrium-90.

Une étude en spectrométrie de masse montre qu'une molécule d'anticorps est couplée en moyenne à 3 agents complexants. Par conséquent, on peut fixer 3 atomes d'yttrium-90 par molécule d'anticorps.

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

- a) Calculer la quantité (en nmol) d'anticorps ayant fixé l'yttrium-90
- b) Déterminer le rapport (en pourcentage) d'anticorps radiomarqués par rapport aux anticorps libres présents dans la préparation.

Proposition de réponse

a) On met en œuvre $1,11 \cdot 10^{-9}$ moles d'yttrium-90 et 21,3 nmoles d'anticorps.

On a donc un excès d'Ac par rapport à l'yttrium-90 qui est limitant.

Sachant que l'on fixe 3 atomes d'yttrium-90 par molécule d'Ac, on aura donc 3 fois moins d'Ac radiomarqués que d'yttrium-90 engagé, soit $3,69 \cdot 10^{-10}$ mole (= 0,37 nmol) d'Ac radiomarqués.

b) Le rapport est donc de : $0,37 \text{ nmol} / (21,33 - 0,37) \text{ nmol} = 1,77 \text{ \%}$.

Les deux parties A et B sont indépendantes

Partie B

Enoncé

La masse tumorale traitée par cette radio-immunothérapie contient 10^9 cellules et exprime en moyenne par cellule 10^5 récepteurs antigéniques accessibles à l'anticorps monoclonal.

La dose délivrée par une particule bêta moins (β^-) est de $7 \cdot 10^{-12}$ Sv.

Questions

QUESTION N° 1 :

Dans le cas où 2 anticorps sont radiomarqués à l'yttrium-90 pour 100 anticorps présents dans la préparation et que 3 atomes d'yttrium-90 sont fixés par molécule d'anticorps :

- a) Déterminer le nombre de récepteurs antigéniques accessibles dans la masse tumorale
- b) Déterminer la quantité d'anticorps radiomarqués fixés dans la masse tumorale
- c) Déterminer la quantité de particules bêta moins (β^-) déposées dans la masse tumorale
- d) Calculer la dose (en Sv) déposée dans la masse tumorale.

Proposition de réponse

- a) Le nombre de récepteurs antigénique accessibles dans la tumeur est de $10^5 \times 10^9 = 10^{14}$
- b) 2 % de ces récepteurs vont fixer l'Ac radiomarqué à l'yttrium-90, soit $2 \cdot 10^{12}$ Ac radioactifs fixés
- c) Chacun de ces Ac portant 3 atomes d'yttrium-90, soit $6 \cdot 10^{12}$ bêta moins (β^-) émis au niveau de la tumeur
- d) Chaque bêta moins délivre $7 \cdot 10^{-12}$ Sv, soit une dose de 42 Sv dans la tumeur.

QUESTION N° 2 :

Lors de la métabolisation de cet anticorps radiomarqué, on trouve une dose cumulée au foie de 5,0 mSv/MBq injecté.

Sachant que l'on dispose au moment de l'injection de 2 GBq d'anticorps radiomarqués :

- a) Calculer la dose (en Sv) déposée au niveau du foie
- b) Calculer le ratio d'irradiation dose à la tumeur/dose au foie.

Proposition de réponse

- a) La dose au foie est de $5,0 \cdot 10^{-3} \times 2000 = 10$ Sv
- b) Le ratio dose tumeur / foie = $42 / 10 = 4,2$

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 2 (40 points)

Les deux parties A et B sont indépendantes

Partie A**Enoncé**

Deux acides HA_1 et HA_2 ont été séparés par chromatographie d'échange d'ions sur une colonne dont la longueur est égale à 15 cm.

Pour chacun des composés, les temps de rétention t_R et les largeurs des pics ω , extrapolés par les tangentes aux points d'inflexion, sont les suivants :

$t_R HA_1 = 11 \text{ min}$	$\omega_1 = 0,8 \text{ min}$
$t_R HA_2 = 12 \text{ min}$	$\omega_2 = 0,9 \text{ min.}$

Questions**QUESTION N° 1 :**

Quel est le composé le plus retenu ? Justifier votre réponse.

QUESTION N° 2 :

Quel est le composé qui a le plus grand coefficient de distribution ? Justifier votre réponse.

QUESTION N° 3 :

Calculer le nombre de plateaux théoriques (N) de la colonne et la hauteur équivalent en plateaux théoriques (HEPT) en mm pour le composé le plus retenu. Préciser l'hypothèse faite.

QUESTION N° 4 :

HA_1 et HA_2 sont-ils bien séparés ? Préciser les hypothèses faites. Justifier votre réponse.

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

Les deux parties A et B sont indépendantes

Partie B**Enoncé**

On dose l'acide salicylique (métabolite de l'acide acétylsalicylique) par chromatographie en phase liquide dans un plasma de patient ayant ingéré de l'aspirine.

A 1 mL de plasma, est ajouté 1 mL d'une solution d'acide parahydroxybenzoïque (étalon interne) à 100 mg.L^{-1} .

On extrait deux fois par 10 mL de dichlorométhane en milieu acide.

On concentre à 1 mL les deux extraits réunis et on injecte 100 μL dans le chromatographe.

On obtient sur l'enregistrement :

- pic de l'acide salicylique : 32 300 unités arbitraires (UA)
- pic de l'étalon interne : 7 000 UA

L'injection sans extraction de 100 μL des solutions d'acide salicylique à 1000 mg.L^{-1} et d'acide parahydroxybenzoïque à 100 mg.L^{-1} donne respectivement des signaux de 80 500 UA et 7 400 UA.

Questions**QUESTION N° 1 :**

Quel est le rendement d'extraction de l'acide parahydroxybenzoïque ?

QUESTION N° 2 :

En supposant que l'acide parahydroxybenzoïque et l'acide salicylique présentent le même rendement d'extraction, quelle est la concentration en acide salicylique, exprimée en mg.L^{-1} de plasma ?

QUESTION N° 3 :

Calculer le coefficient de partage λ de l'acide parahydroxybenzoïque entre le plasma et le dichlorométhane.

Les deux parties A et B sont indépendantes

Partie A

Enoncé

Deux acides HA_1 et HA_2 ont été séparés par chromatographie d'échange d'ions sur une colonne dont la longueur est égale à 15 cm.

Pour chacun des composés, les temps de rétention t_R et les largeurs des pics ω , extrapolés par les tangentes aux points d'inflexion, sont les suivants :

$$\begin{array}{ll} t_R HA_1 = 11 \text{ min} & \omega_1 = 0,8 \text{ min} \\ t_R HA_2 = 12 \text{ min} & \omega_2 = 0,9 \text{ min.} \end{array}$$

Questions

QUESTION N° 1 :

Quel est le composé le plus retenu ? Justifier votre réponse.

Proposition de réponse

HA_2 est le composé le plus retenu car c'est celui pour lequel le temps de rétention est le plus grand.

QUESTION N° 2 :

Quel est le composé qui a le plus grand coefficient de distribution ? Justifier votre réponse.

Proposition de réponse

HA_2 est le composé qui a le plus grand coefficient de distribution car il est le plus retenu.

QUESTION N° 3 :

Calculer le nombre de plateaux théoriques (N) de la colonne et la hauteur équivalent en plateaux théoriques (HEPT) en mm pour le composé le plus retenu. Préciser l'hypothèse faite.

Proposition de réponse

Hypothèse : le pic est supposé gaussien.

Pour le composé le plus retenu HA_2

$$N = 16 \times (12 / 0,9)^2 = 2844$$

$$HEPT = 150 / 2844 = 0,053 \text{ mm}$$

QUESTION N° 4 :

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

HA_1 et HA_2 sont-ils bien séparés ? Préciser les hypothèses faites. Justifier votre réponse.

Proposition de réponse

Hypothèses : Les pics sont supposés "gaussiens" et d'égale importance.

Calcul de la résolution entre 2 pics gaussiens :

$$R = 2 [(12-11) / (0,9 + 0,8)] = 1,18$$

Conclusion :

Les deux composés sont mal séparés car $R \leq 1,5$.

Les deux parties A et B sont indépendantes

Partie B

Enoncé

On dose l'acide salicylique (métabolite de l'acide acétylsalicylique) par chromatographie en phase liquide dans un plasma de patient ayant ingéré de l'aspirine.

A 1 mL de plasma, est ajouté 1 mL d'une solution d'acide parahydroxybenzoïque (étalon interne) à 100 mg.L⁻¹

On extrait deux fois par 10 mL de dichlorométhane en milieu acide.

On concentre à 1 mL les deux extraits réunis et on injecte 100 µL dans le chromatographe.

On obtient sur l'enregistrement :

- pic de l'acide salicylique : 32 300 unités arbitraires (UA)
- pic de l'étalon interne : 7 000 UA

L'injection sans extraction de 100 µL des solutions d'acide salicylique à 1000 mg.L⁻¹ et d'acide parahydroxybenzoïque à 100 mg.L⁻¹ donne respectivement des signaux de 80 500 UA et 7 400 UA.

Questions

QUESTION N° 1 :

Quel est le rendement d'extraction de l'acide parahydroxybenzoïque ?

Proposition de réponse

Dans 100 µL de l'extrait plasmatique injecté en chromatographie en phase liquide, on a :

X µg d'acide salicylique	<----->	32 300 UA
10 µg d'étalon interne	<----->	7 000 UA

Dans 100 µL des solutions étalons, on a :

100 µL d'acide salicylique	<----->	80 500 UA
10 µg d'étalon interne	<----->	7 400 UA

Rendement d'extraction de l'étalon interne :

$$\text{Soit } \frac{7000 \times 100}{7400} = 94,6 \%$$

QUESTION N° 2 :

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

En supposant que l'acide parahydroxybenzoïque et l'acide salicylique présentent le même rendement d'extraction, quelle est la concentration en acide salicylique, exprimée en mg.L^{-1} de plasma ?

Proposition de réponse

Acide salicylique et acide parahydroxybenzoïque présentant le même rendement d'extraction, les rapports des aires des deux pics sont les mêmes avec et sans extraction.

La concentration en acide parahydroxybenzoïque étant la même dans la solution étalon et dans le plasma, le rapport des aires (acide salicylique) / (acide parahydroxybenzoïque) est proportionnel à la concentration en acide salicylique.

La concentration du plasma en acide salicylique est de :

$$\frac{32300 \times 1000 \text{ mg/l}}{\frac{7000}{\frac{80500}{7400}}} = \frac{4,61 \times 1000}{10,878} = 424,2 \text{ mg.L}^{-1}$$

QUESTION N° 3 :

Calculer le coefficient de partage λ de l'acide parahydroxybenzoïque entre le plasma et le dichlorométhane.

Proposition de réponse

Pour l'extraction double, le rendement R_2 :

$$R_2 = 1 - \frac{1}{\left(1 + \lambda \frac{V_B}{V_A}\right)^2}$$

avec λ : coefficient de partage

V_B : volume de dichlorométhane

V_A : volume de plasma + volume d'étalon interne

$$\frac{V_B}{V_A} = \frac{10}{2} = 5$$

$$R_2 = 1 - \frac{1}{(1 + 5\lambda)^2} = 0,9459$$

$$\text{d'où } (1 + 5\lambda)^2 = \frac{1}{0,0541} = 18,48$$

$$(1 + 5\lambda) = \sqrt{18,48} = 4,30$$

$$\lambda = 0,66$$

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

Le graphe ci-joint représente les concentrations plasmatiques observées d'un médicament (sous forme de carrés pleins) après injection en bolus intraveineux (IV) à la dose de 200 mg.

Par la méthode des « résidus », au cours de la période où les logarithmes des concentrations ne sont pas encore alignés sur la droite (en trait plein), ont été reportées sur le graphe les valeurs des différences (sous forme de triangles pleins) entre concentration observée et concentration théorique sur cette droite au même temps.

Questions**QUESTION N° 1 :**

A l'aide du graphe, déterminer les valeurs de demi-vie d'élimination et de distribution.

QUESTION N° 2 :

Quelle est l'équation qui décrit l'évolution des concentrations en fonction du temps de ce médicament chez ce patient :

- a) Correspondant à ces données (c'est-à-dire à une dose de 200 mg) ?
- b) Correspondant à une dose D ?

QUESTION N° 3 :

Calculer le volume de distribution initial (V_{d_i}). Préciser la formule utilisée.

QUESTION N° 4 :

Calculer la clairance d'élimination (CL). Préciser la formule utilisée.

QUESTION N° 5 :

Calculer la constante de vitesse d'élimination k_{10} . Préciser la formule utilisée.

QUESTION N° 6 :

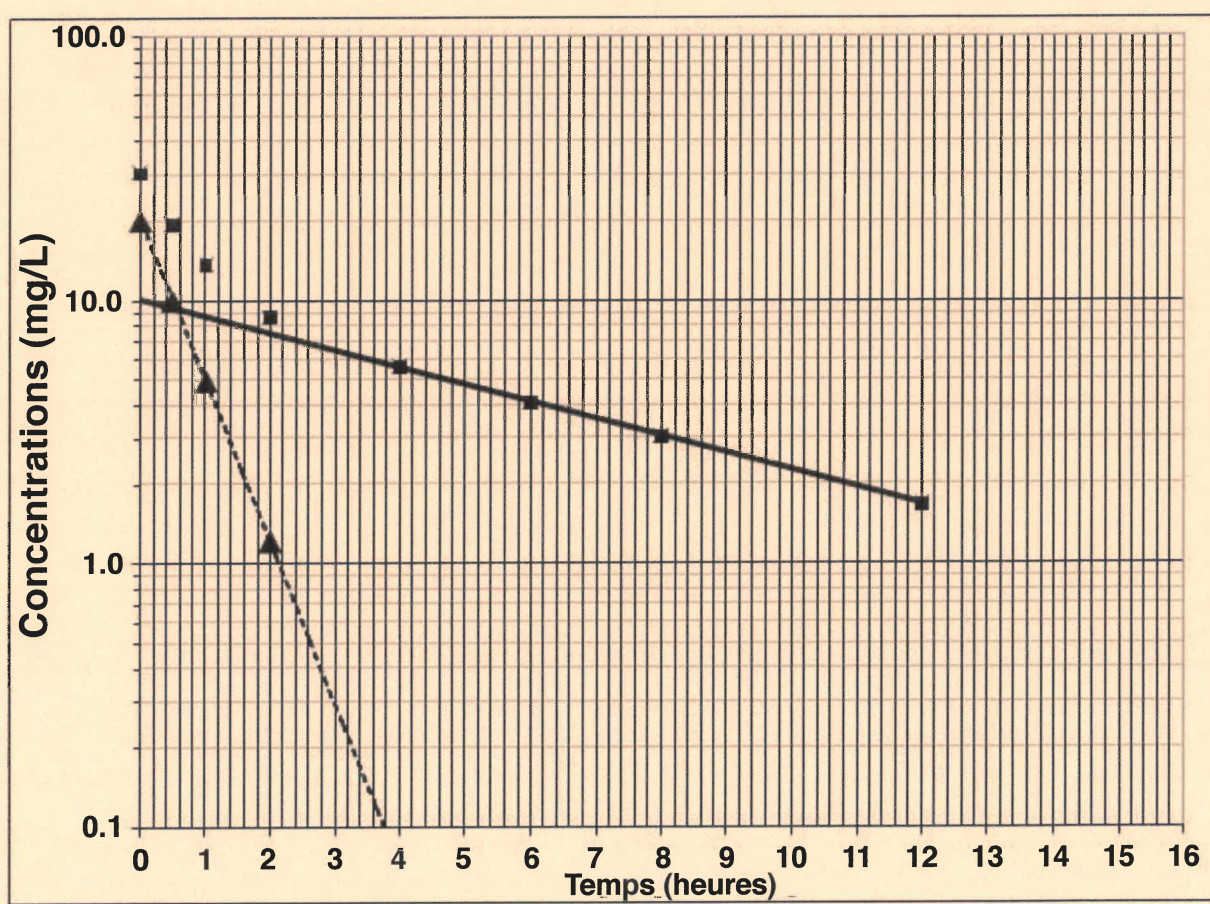
Calculer le volume de distribution β (V_{d_β} ou $V_{d_{area}}$). Préciser la formule utilisée.

QUESTION N° 7 :

A quel modèle pharmacocinétique correspond ce graphe ?

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION**Exercice N° 3 (40 points)****QUESTION N° 8 :**

Comment qualifier la distribution de ce médicament en la comparant à celle de médicaments dont la courbe serait une fonction mono-exponentielle ?



Enoncé

Le graphe ci-joint représente les concentrations plasmatiques observées d'un médicament (sous forme de carrés pleins) après injection en bolus intraveineux (IV) à la dose de 200 mg.

Par la méthode des « résidus », au cours de la période où les logarithmes des concentrations ne sont pas encore alignés sur la droite (en trait plein), ont été reportées sur le graphe les valeurs des différences (sous forme de triangles pleins) entre concentration observée et concentration théorique sur cette droite au même temps.

Questions

QUESTION N° 1 :

A l'aide du graphe, déterminer les valeurs de demi-vie d'élimination et de distribution.

Proposition de réponse

Graphiquement :

la droite en trait plein correspond au phénomène d'élimination :

temps pour passer de 10 mg.L^{-1} ($t=0$) à 5 mg.L^{-1} : $4,6 \text{ h} = T_{1/2\beta} = \text{demi-vie d'élimination}$.

La droite en pointillés correspond au phénomène de distribution :

temps pour passer de 20 mg.L^{-1} ($t=0$) à 10 mg.L^{-1} : $0,5 \text{ h} = T_{1/2\alpha} = \text{demi-vie de distribution}$.

QUESTION N° 2 :

Quelle est l'équation qui décrit l'évolution des concentrations en fonction du temps de ce médicament chez ce patient :

- a) Correspondant à ces données (c'est-à-dire à une dose de 200 mg) ?
- b) Correspondant à une dose D ?

Proposition de réponse

$C(t) = D \times (A \cdot e^{-\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t})$ avec

$D \times A = 20 \text{ mg/L}$; $D \times B = 10 \text{ mg/L}$; $\alpha = \text{Ln}2/T_{1/2\alpha} = 1,4 \text{ h}^{-1}$ et $\beta = \text{Ln}2/T_{1/2\beta} = 0,15 \text{ h}^{-1}$

a) Pour une dose de 200 mg : $C(t) = 20 \cdot e^{-1,4 \times t} + 10 \cdot e^{-0,15 \times t}$

b) Pour une dose D : $C(t) = D \cdot 0,1 \cdot e^{-1,4 \times t} + D \cdot 0,05 \cdot e^{-0,15 \times t}$

QUESTION N° 3 :

Calculer le volume de distribution initial (V_d). Préciser la formule utilisée.

Proposition de réponse

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

$$Vd_i = \text{Dose}/C_0 = \text{Dose}/(A + B) = 200/30 = 6,67 \text{ L}$$

QUESTION N° 4 :

Calculer la clairance d'élimination (CL). Préciser la formule utilisée.

Proposition de réponse

CL = Dose / ASC avec ASC (aire sous la courbe des concentrations du temps 0 à l'infini)

$$ASC = A/\alpha + B/\beta = 20/1,4 + 10/0,15 = 81 \text{ mg.L}^{-1} \times \text{h} ; CL = 2,47 \text{ L.h}^{-1}$$

QUESTION N° 5 :

Calculer la constante de vitesse d'élimination k_{10} . Préciser la formule utilisée.

Proposition de réponse

$$k_{10} = CL / Vd_i = 2,47 / 6,67 = 0,37 \text{ h}^{-1}$$

QUESTION N° 6 :

Calculer le volume de distribution β (Vd_β ou Vd_{area}). Préciser la formule utilisée.

Proposition de réponse

$$Vd_{\text{area}} (= Vd_\beta) = \ln 2 \times CL / \beta = 11,5 \text{ L}$$

Avec CL = 2,47 L.h⁻¹ (cf. question 4) ; $\beta = 0,15 \text{ h}^{-1}$ (cf. question 2)

QUESTION N° 7 :

A quel modèle pharmacocinétique correspond ce graphe ?

Proposition de réponse

Modèle bicompartimental (ou modèle bi-exponentiel).

QUESTION N° 8 :

Comment qualifier la distribution de ce médicament en la comparant à celle de médicaments dont la courbe serait une fonction mono-exponentielle ?

Proposition de réponse

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

La distribution de ce médicament dans l'organisme n'est pas instantanée, alors que pour ceux dont la décroissance est mono-exponentielle, le phénomène de distribution est instantané (et n'apparaît pas sur la courbe).

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION**Exercice N° 4 (40 points)****Enoncé**

En 2016, la population française est de 66,6 millions d'habitants et le nombre de personnes vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) estimé à 172 700. Cette année-là, 6 003 nouveaux cas de séropositivité sont recensés.

L'autotest VIH est un kit disponible en officine. Il permet le dépistage d'une prise de risque datant de plus de 3 mois par la détection d'anticorps anti-VIH.

Questions**QUESTION N° 1 :**

Calculer le taux de prévalence du VIH en France en 2016.

QUESTION N° 2 :

L'infection VIH est inscrite sur la liste des maladies à déclaration obligatoire.

- Quel est l'objectif épidémiologique de cette déclaration ?
- Qui doit déclarer ?
- Au niveau national, quelle est la structure qui recense ces déclarations ?

QUESTION N° 3 :

L'utilisation des autotests s'inscrit-elle dans une démarche de prévention primaire, secondaire ou tertiaire ? Justifier votre réponse.

QUESTION N° 4 :

Un nouvel autotest est disponible en officine. Sur la notice figurent les informations suivantes :

- lors d'une étude réalisée sur 503 personnes porteuses du VIH, aucun faux négatif n'a été mis en évidence ;
- dans une autre étude portant sur 2 051 personnes non porteuses du VIH, l'autotest était positif dans 0,2 % des cas.

Définir et calculer les caractéristiques intrinsèques de cet autotest.

QUESTION N° 5 :

En vous appuyant sur la prévalence du VIH en France en 2016 (calculée en question 1), donner les caractéristiques extrinsèques de cet autotest dans la population française.

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION**Exercice N° 4 (40 points)****QUESTION N° 6 :**

On envisage maintenant d'utiliser cet autotest dans une population de toxicomanes français, dans laquelle la prévalence du portage du VIH est de 20 %.

En théorie, les caractéristiques intrinsèques et extrinsèques de l'autotest sont-elles modifiées ?

Si oui, dans quel sens ? Si non, pourquoi ? Justifier.

QUESTION N° 7 :

En population générale au regard des caractéristiques de cet autotest, que conseiller à une personne :

- a) ayant un résultat négatif à cet autotest ?
- b) ayant un résultat positif à cet autotest ?

Enoncé

En 2016, la population française est de 66,6 millions d'habitants et le nombre de personnes vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) estimé à 172 700. Cette année-là, 6 003 nouveaux cas de séropositivité sont recensés.

L'autotest VIH est un kit disponible en officine. Il permet le dépistage d'une prise de risque datant de plus de 3 mois par la détection d'anticorps anti-VIH.

Questions

QUESTION N° 1 :

Calculer le taux de prévalence du VIH en France en 2016.

Proposition de réponse

Taux de Prévalence (P) = nombre total de cas de VIH / effectif moyen de la population pour la période considérée

$$P = 172\,700 / 66\,600\,000 = 26 \text{ pour } 10\,000$$

QUESTION N° 2 :

L'infection VIH est inscrite sur la liste des maladies à déclaration obligatoire.

- a) Quel est l'objectif épidémiologique de cette déclaration ?
- b) Qui doit déclarer ?
- c) Au niveau national, quelle est la structure qui recense ces déclarations ?

Proposition de réponse

- a) Objectif épidémiologique : connaître le nombre et les caractéristiques des personnes découvrant leur séropositivité VIH ; en suivre l'évolution et fournir des données permettant d'estimer le nombre de nouvelles contaminations, c'est-à-dire l'incidence du VIH
- b) Cliniciens et biologistes
- c) Agence Santé Publique France.

QUESTION N° 3 :

L'utilisation des autotests s'inscrit-elle dans une démarche de prévention primaire, secondaire ou tertiaire ? Justifier votre réponse.

Proposition de réponse

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

Prévention secondaire.

On cherche à identifier les porteurs du VIH afin de les prendre en charge le plus précocément possible.

QUESTION N° 4 :

Un nouvel autotest est disponible en officine. Sur la notice figurent les informations suivantes :

- lors d'une étude réalisée sur 503 personnes porteuses du VIH, aucun faux négatif n'a été mis en évidence ;
- dans une autre étude portant sur 2 051 personnes non porteuses du VIH, l'autotest était positif dans 0,2 % des cas.

Définir et calculer les caractéristiques intrinsèques de cet autotest.

Proposition de réponse

Les deux caractéristiques intrinsèques d'un test sont la sensibilité (Se) et la spécificité (Sp).

- sensibilité : proportion des tests positifs chez les porteurs du VIH, soit pour cet autotest 100 % (503 VP / 503 porteurs)
- spécificité : proportion des tests négatifs chez les non porteurs du VIH, soit pour cet autotest 99,8 % (100 - 0,2 %).

QUESTION N° 5 :

En vous appuyant sur la prévalence du VIH en France en 2016 (calculée en question 1), donner les caractéristiques extrinsèques de cet autotest dans la population française.

Proposition de réponse

- Valeur Prédictive Positive (VPP) = probabilité d'être porteur du VIH sachant que l'autotest est positif
ou

$$VPP = P \times Se / [(P \times Se) + (1 - Sp) \times (1 - P)]$$

$$VPP = 56,5\%$$

- Valeur Prédictive Négative (VPN) = probabilité de ne pas être porteur du VIH sachant que l'autotest est négatif

$$VPN = (1 - P) \times Sp / [(1 - P) \times Sp] + [P \times (1 - Se)]$$

$$VPN = 100 \% \text{ car pas de faux négatif (Se = 100 \%)}$$

QUESTION N° 6 :

On envisage maintenant d'utiliser cet autotest dans une population de toxicomanes français, dans laquelle la prévalence du portage du VIH est de 20 %.

En théorie, les caractéristiques intrinsèques et extrinsèques de l'autotest sont-elles modifiées ?

Si oui, dans quel sens ? Si non, pourquoi ? Justifier.

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

Les qualités diagnostiques intrinsèques (sensibilité et spécificité) ne varient pas en fonction de la prévalence. Elles ne seront donc pas modifiées.

La VPP augmente avec l'augmentation de la prévalence.

Dans cette étude, la VPN ne varie pas car la sensibilité est égale à 1.

VPP = 99,2 %

VPN = 100 %.

QUESTION N° 7 :

En population générale au regard des caractéristiques de cet autotest, que conseiller à une personne :

- a) ayant un résultat négatif à cet autotest ?
- b) ayant un résultat positif à cet autotest ?

Proposition de réponse

a) La VPN étant égale à 100 %, il n'est pas nécessaire de faire des analyses supplémentaires. Il n'y a pas de faux négatif. Attention, pour les personnes ayant eu une situation à risque dans les trois mois avant la réalisation du test, il est important de refaire un test 3 mois après la prise de risque.

b) La VPP étant égale à 56,5 %, un résultat positif doit être confirmé par un test de diagnostic au laboratoire de biologie médicale. Lui conseiller de se rendre chez son médecin référent ou dans un centre gratuit d'information, de dépistage et de diagnostic.

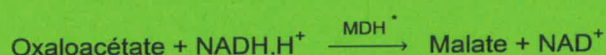
EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 5 (40 points)

Enoncé

La concentration en activité aspartate aminotransférase (ASAT = AST, EC 2.6.1.1) dans le sérum est augmentée dans un certain nombre de situations (hépatites, atteintes hépatobiliaires, infarctus du myocarde, pathologies musculaires, hémolyse, ...).

Pour sa détermination, la méthode recommandée par l'*International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (IFCC) à 37 °C, à pH 7,65, en présence de phosphate de pyridoxal (PP, cofacteur des aminotransférases), utilise le principe réactionnel suivant (*Clin Chem Lab Med* 2002; 40:725-733) :



* Malate déshydrogénase (MDH, EC 1.1.1.37)

Un étudiant en travaux pratiques utilise cette méthode dans la cuve réactionnelle thermostatée d'un spectrophotomètre, de trajet optique de 1 cm, selon le mode opératoire suivant :

- Introduire 2,00 mL de réactif A
- Equilibrer à 37,0 °C
- Ajouter 200 µL de sérum
- Mélanger et incuber pendant 5 min
- Ajouter 200 µL de réactif B (réactif déclenchant)
- Mélanger et lire les absorbances à 340 nm toutes les 30 s pendant 6 min.

Les résultats obtenus sont les suivants :

Temps (s)	Absorbance à 340 nm
30	1,205
60	1,126
90	1,018
120	0,911
150	0,802
180	0,694
210	0,586
240	0,479
270	0,370
300	0,262
330	0,172
360	0,102

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 5 (40 points)

Questions**QUESTION N° 1 :**

Quels sont les composants présents dans le mélange des réactifs A et B ? Préciser leur nature.
Quelles sont les conditions à respecter quant à leurs concentrations ?

QUESTION N° 2 :

Justifier le choix de la longueur d'onde et le sens de la variation d'absorbance observée.

QUESTION N° 3 :

Sachant que le coefficient d'absorbance molaire du NADH, H^+ à 340 nm est de $6300 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$, calculer la concentration en activité AST dans le milieu réactionnel final et dans le sérum, en les exprimant en U/L et en $\mu\text{kat/L}$.

QUESTION N° 4 :

L'étudiant réalise, selon le même protocole, des déterminations d'activité AST pour 2 autres sérums.
Quels sont les facteurs de multiplication respectifs permettant de calculer directement les résultats en U/L et en $\mu\text{kat/L}$ à partir des valeurs de $\Delta A/30 \text{ s}$?

QUESTION N° 5 :

Un laboratoire est équipé d'un automate multiparamétrique de biochimie utilisant des cuves de 0,6 cm de trajet optique.

Le mode opératoire retenu pour doser la concentration en activité AST avec les mêmes réactifs est le suivant :

- Réactif A : 200 μL
- Sérum : 10 μL
- Réactif B : 20 μL .

L'automate calcule la variation d'absorbance moyenne par minute à partir des valeurs d'absorbance correspondant à la phase linéaire de la cinétique réactionnelle. Il rend directement la valeur de la concentration en activité AST des sérums analysés, grâce à un facteur de multiplication programmé au préalable dans le logiciel de l'automate.

Quelle est la valeur de ce facteur pour rendre les résultats directement en U/L ?

Quelle est la valeur de ce facteur pour rendre les résultats directement en $\mu\text{kat/L}$?

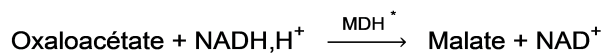
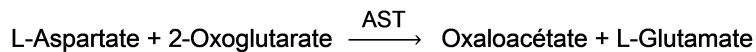
EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N°5 (40 points)

Enoncé

La concentration en activité aspartate aminotransférase (ASAT = AST, EC 2.6.1.1) dans le sérum est augmentée dans un certain nombre de situations (hépatites, atteintes hépatobiliaires, infarctus du myocarde, pathologies musculaires, hémolyse, ...).

Pour sa détermination, la méthode recommandée par l'*International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (IFCC) à 37 °C, à pH 7,65, en présence de phosphate de pyridoxal (PP, cofacteur des aminotransférases), utilise le principe réactionnel suivant (*Clin Chem Lab Med* 2002; 40:725-733) :



* Malate déshydrogénase (MDH, EC 1.1.1.37)

Un étudiant en travaux pratiques utilise cette méthode dans la cuve réactionnelle thermostatée d'un spectrophotomètre, de trajet optique de 1 cm, selon le mode opératoire suivant :

- Introduire 2,00 mL de réactif A
- Equilibrer à 37,0 °C
- Ajouter 200 µL de sérum
- Mélanger et incuber pendant 5 min
- Ajouter 200 µL de réactif B (réactif déclenchant)
- Mélanger et lire les absorbances à 340 nm toutes les 30 s pendant 6 min.

Les résultats obtenus sont les suivants :

Temps (s)	Absorbance à 340 nm
30	1,205
60	1,126
90	1,018
120	0,911
150	0,802
180	0,694
210	0,586
240	0,479
270	0,370
300	0,262
330	0,172
360	0,102

Questions

QUESTION N° 1 :

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

Quels sont les composants présents dans le mélange des réactifs A et B ? Préciser leur nature.
Quelles sont les conditions à respecter quant à leurs concentrations ?

Proposition de réponse

Composants présents dans le mélange des réactifs A et B :

- Les substrats : L-Aspartate, 2-Oxoglutarate, NADH, H^+ ; en large excès ($> 10.K_M$ vis-à-vis des enzymes respectives)
- Le coenzyme : phosphate de pyridoxal ; en excès
- L'enzyme « indicatrice » : MDH ; en large excès
- Un tampon à pH 7,65

Ainsi, la cinétique réactionnelle ne dépend que de la concentration en activité AST.

QUESTION N° 2 :

Justifier le choix de la longueur d'onde et le sens de la variation d'absorbance observée.

Proposition de réponse

Le choix de la longueur d'onde de mesure à 340 nm est lié au fait que le NADH, H^+ présente un maximum d'absorption à cette longueur d'onde.

La décroissance de l'absorbance est liée à la consommation de NADH, H^+ , transformé en NAD^+ qui lui n'absorbe pas à 340 nm.

La vitesse de décroissance de l'absorbance est proportionnelle à la concentration en AST dans le milieu réactionnel, donc dans le sérum. (On parle de « cinétique décroissante »).

QUESTION N° 3 :

Sachant que le coefficient d'absorbance molaire du NADH, H^+ à 340 nm est de $6300 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$, calculer la concentration en activité AST dans le milieu réactionnel final et dans le sérum, en les exprimant en U/L et en $\mu\text{kat/L}$.

Proposition de réponse

La concentration en activité AST en U/L dans le milieu réactionnel découle de la loi de Beer-Lambert et de la définition de l'activité enzymatique U (nombre de micromoles de produit de réaction libéré par minute ou nombre de micromoles de substrat consommé par minute) :

$$\text{U/L} = \frac{\Delta A / \text{min}}{\epsilon \times l} \times 10^6$$

Avec :

- $\epsilon = 6300 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$
- $l = 1 \text{ cm}$

Les différences entre les absorbances mesurées sont les suivantes :

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

Temps (s)	Absorbances	$\Delta A/30 \text{ s}$
30	1,205	
60	1,126	-0,079
90	1,018	-0,108
120	0,911	-0,107
150	0,802	-0,109
180	0,694	-0,108
210	0,586	-0,108
240	0,479	-0,107
270	0,370	-0,109
300	0,262	-0,108
330	0,172	-0,090
360	0,102	-0,070

La valeur maximale moyenne de $\Delta A/30 \text{ s}$ (en valeur absolue) est égale à 0,108 (ne prendre en compte que les différences entre les 8 mesures des valeurs mesurées aux temps entre 60 et 300 s), donc 0,216/min.

D'où :

- Dans le milieu réactionnel : $AST = 34,3 \text{ U/L}$
- Dans le sérum (en corrigeant par la dilution du sérum dans le milieu réactionnel) :
 $AST = 34,3 \times 2,4/0,2 = 412 \text{ U/L}$.

Le katal (kat) est défini par le nombre de moles de produit de réaction libéré par seconde ou nombre de moles de substrat consommé par seconde.

Donc le μkat correspond au nombre de micromoles de produit de réaction libéré par seconde ou nombre de micromoles de substrat consommé par seconde.

Donc $\mu\text{kat/L} = (\text{U/L})/60$.

Il en résulte :

- Dans le milieu réactionnel : $AST = 0,57 \mu\text{kat/L}$
- Dans le sérum : $AST = 6,87 \mu\text{kat/L}$

QUESTION N° 4 :

L'étudiant réalise, selon le même protocole, des déterminations d'activité AST pour 2 autres sérums. Quels sont les facteurs de multiplication respectifs permettant de calculer directement les résultats en U/L et en $\mu\text{kat/L}$ à partir des valeurs de $\Delta A/30 \text{ s}$?

Proposition de réponse

Activité enzymatique dans le sérum :

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 5 (40 points)

$$U/L = (\Delta A/30 \text{ s}) \times \frac{2 \times 10^6}{\epsilon \times l} \times \frac{\text{Volume total}}{\text{Volume échantillon}} = (\Delta A/30 \text{ s}) \times 3810$$

$$\mu\text{kat/L} = (\Delta A/30 \text{ s}) \times \frac{10^6}{30 \times \epsilon \times l} \times \frac{\text{Volume total}}{\text{Volume échantillon}} = (\Delta A/30 \text{ s}) \times 63,5$$

QUESTION N° 5 :

Un laboratoire est équipé d'un automate multiparamétrique de biochimie utilisant des cuves de 0,6 cm de trajet optique.

Le mode opératoire retenu pour doser la concentration en activité AST avec les mêmes réactifs est le suivant :

- Réactif A : 200 μL
- Sérum : 10 μL
- Réactif B : 20 μL .

L'automate calcule la variation d'absorbance moyenne par minute à partir des valeurs d'absorbance correspondant à la phase linéaire de la cinétique réactionnelle. Il rend directement la valeur de la concentration en activité AST des sérums analysés, grâce à un facteur de multiplication programmé au préalable dans le logiciel de l'automate.

Quelle est la valeur de ce facteur pour rendre les résultats directement en U/L ?

Quelle est la valeur de ce facteur pour rendre les résultats directement en $\mu\text{kat/L}$?

Proposition de réponse

Dans ces conditions :

- $l = 0,6 \text{ cm}$
- volume total = 230 μL
- volume d'échantillon = 10 μL

$$U/L = (\Delta A/\text{min}) \times \frac{10^6}{\epsilon \times l} \times \frac{\text{Volume total}}{\text{Volume échantillon}} = (\Delta A/\text{min}) \times 6085$$

$$\mu\text{kat/L} = (\Delta A/\text{min}) \times \frac{10^6}{60 \times \epsilon \times l} \times \frac{\text{Volume total}}{\text{Volume échantillon}} = (\Delta A/\text{min}) \times 101,4$$