EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE

Dossier N° 5

Enoncé

Mr F., âgé de 45 ans, réceptionniste, est père de 5 enfants âgés de 12 ans à 20 ans.
Ses antécédents sont : pancréatite aiguë, sevrage éthylique depuis 2002, tabagisme actif.
Mr F. présente un cancer ORL : carcinome du plancher buccal traité par chirurgie et radiothérapie.
Il subit de multiples interventions chirurgicales pour récidives.
Lors d'une consultation en ORL trois ans plus tard, Mr F. se plaint de douleurs intenses évoluant depuis 2 mois.
Des examens complémentaires font apparaître une ostéoradionécrose de la mandibule avec fistulisation à la peau.
Les douleurs sont à type d'étirement lors de la mobilisation au niveau de l'hémimandibule gauche avec une zone d'hypoesthésie en regard. Au niveau de l'hémimandibule droite, il existe une zone hypersensible avec douleur lors du rasage, de la parole et déclenchée par le froid.
Evaluation de l'intensité douloureuse : Echelle numérique 8/10 de fond et accès paroxystiques 10/10.

Son traitement comporte :
- tramadol LP 100 mg 1 cp matin et soir
- morphine LP 100 mg 1 cp à 8h et à 20h
- morphine à libération immédiate 10 mg 4 fois par jour
- amitryptiline gouttes buvables 100 mg/j
- prednisolone 20 mg 2 fois par jour
- ésomeprazole 40 mg 1 fois par jour

Le patient est très somnolent, peu soulagé. Il indique des difficultés d'observance. Il a en outre des hallucinations et une constipation opiniâtre.

Questions

QUESTION N° 1 :

Quels types de douleurs peuvent être évoqués ?

QUESTION N° 2 :

A quelles classes pharmacologiques appartiennent les médicaments prescrits ?
Préciser leur indication chez ce patient.

QUESTION N° 3 :

Dans le tableau clinique observé chez ce patient, quels sont les effets indésirables de la morphine ?
Que faudrait-il ajouter à la prescription actuelle de Mr F. pour le(s) prendre en charge ?
Citer trois autres effets indésirables principaux de ce principe actif.

QUESTION N° 4 :

Les interdoses de morphine à libération immédiate vous paraissent-elles adaptées ? Justifier votre réponse.

QUESTION N° 5 :

La sédation et les hallucinations devenant intolérables, quelle stratégie thérapeutique peut être proposée à Mr F. ?

QUESTION N° 6 :

Quel est le métabolite de la morphine impliqué dans ses effets indésirables ?

QUESTION N° 7 :

Le patient va mieux, plus reposé, moins énervé. Il avoue être difficilement soulagé, mais son visage est beaucoup moins crispé, il parle plus facilement. Cependant, il se plaint de troubles de la miction.
Quel(s) principe(s) actif(s) peut (peuvent) être responsable(s) de ces troubles mictionnels ?
Quelle alternative thérapeutique peut être proposée à Mr F. ?

QUESTION N° 8 :

Quel(s) est (sont) le(s) médicament(s) de la prescription initiale qui nécessite(nt) un suivi biologique ?
Préciser les examens biologiques à prescrire.

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE

Dossier N° 5

Enoncé

Mr F., âgé de 45 ans, réceptionniste, est père de 5 enfants âgés de 12 ans à 20 ans.
Ses antécédents sont : pancréatite aiguë, sevrage éthylique depuis 2002, tabagisme actif.
Mr F. présente un cancer ORL : carcinome du plancher buccal traité par chirurgie et radiothérapie. Par la suite, il subit de multiples interventions chirurgicales pour récidives.
Lors d'une consultation en ORL trois ans plus tard, Mr F. se plaint de douleurs intenses évoluant depuis 2 mois.

Des examens complémentaires font apparaître une ostéoradionécrose de la mandibule avec fistulisation à la peau.
Les douleurs sont à type d'étirement lors de la mobilisation au niveau de l'hémimandibule gauche avec une zone d'hypoesthésie en regard. Au niveau de l'hémimandibule droite, il existe une zone hypersensible avec douleur lors du rasage, de la parole et déclenchée par le froid.
Evaluation de l'intensité douloureuse : Echelle numérique 8/10 de fond et accès paroxystiques 10/10.

Son traitement comporte :
- tramadol LP 100 mg 1 cp matin et soir
- morphine LP 100 mg 1 cp à 8h et à 20h
- morphine à libération immédiate 10 mg 4 fois par jour
- amitryptiline gouttes buvables 100 mg/j
- prednisolone 20 mg 2 fois par jour
- ésomeprazole 40 mg 1 fois par jour

Le patient est très somnolent, peu soulagé. Il indique des difficultés d'observance. Il a en outre des hallucinations et une constipation opiniâtre.

Questions

QUESTION N° 1 :

Quels types de douleurs peuvent être évoqués ?

Proposition de réponse

Douleurs mixtes

- nociceptives mécaniques et inflammatoires

- neuropathiques avec troubles de la sensibilité, allodynie (lésion nerveuse probable post-chirurgie et post-radiothérapie).

QUESTION N° 2 :

A quelles classes pharmacologiques appartiennent les médicaments prescrits et préciser leur indication chez ce patient ?

Proposition de réponse

Tramadol : antalgique palier II, agoniste des récepteurs opioïdes mu, inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Utilisé pour traiter les douleurs modérées à intenses.

Morphine : antalgique palier III, agoniste des récepteurs opioïdes mu indiqué pour traiter les douleurs intenses. Forme LP pour traiter la douleur de fond. Forme LI pour traiter les accès douloureux.

Amitryptiline : antidépresseur tricyclique, inhibiteur du transporteur de la sérotonine et de la noradrénaline, utilisé ici pour traiter les douleurs neuropathiques.

Prednisolone : anti-inflammatoire stéroïdien, utilisé ici dans le traitement des douleurs inflammatoires.

Esoméprazole : inhibiteur de la pompe à protons, utilisé en prévention des ulcères gastro-duodénaux pouvant être liées à la prise continue d'anti-inflammatoires.

QUESTION N° 3 :

Dans le tableau clinique observé chez ce patient, quels sont les effets indésirables de la morphine ? Que faudrait-il ajouter à la prescription actuelle de Mr F. pour le(s) prendre en charge ? Citer trois autres effets indésirables principaux de ce principe actif.

Proposition de réponse

Chez ce patient : constipation, sédation, hallucinations.

Prise en charge de l'effet indésirable actuel = constipation : laxatifs osmotiques (macrogol VO).

Autres effets indésirables principaux de la morphine :

- nausées et vomissements en début de traitement,
- dépression respiratoire,
- pharmacodépendance (en dehors d'un contexte de traitement de la douleur).

QUESTION N° 4 :

Les interdoses de morphine à libération immédiate vous paraissent-elles adaptées ? Justifier votre réponse.

Proposition de réponse

En théorie ou selon les recommandations : non car elles doivent être de 1/6 à 1/10 de la dose totale journalière sous forme LP, soient 20 mg à 30 mg par interdose.
Néanmoins pour ce patient, le respect de cette recommandation n'est pas adapté car il présente des signes de surdosage d'opioïde.

QUESTION N° 5 :

La sédation et les hallucinations devenant intolérables, quelle stratégie thérapeutique peut être proposée à Mr F ?

Proposition de réponse

En raison de surdosage d'opioïde avec effets indésirables et aussi en raison de l'inefficacité du traitement de la douleur :
1- arrêter le tramadol (lui aussi potentiellement responsable d'hallucinations),
2- évaluer l'intensité de la douleur pour vérifier si la morphine seule pourrait être efficace,
3- revoir la dose (LP et interdoses) de morphine pour allier soulagement de la douleur et réduction des effets indésirables,
4- si la morphine, prescrite à la bonne dose, ne permet pas de soulager la douleur sans provoquer des effets indésirables invalidants, il faut envisager une rotation opioïde basée sur le changement des antalgiques de palier III. Mr F. étant déjà traité par morphine LI et LP, le prescripteur a le choix entre l'oxycodone LP et LI, l'hydromorphone LP ou le fentanyl sous forme de patch,
5- renforcer le traitement de la douleur neuropathique,
6- éducation thérapeutique du patient vis-à-vis de l'observance.

QUESTION N° 6 :

Quel est le métabolite de la morphine impliqué dans ses effets indésirables ?

Proposition de réponse

Les effets indésirables de la morphine sont dus en partie à son métabolite actif : la morphine 6 glucuronide (M6G). La M6G est un agoniste des récepteurs mu plus puissant que la morphine.

QUESTION N° 7 :

Le patient va mieux, plus reposé, moins énervé. Il avoue être difficilement soulagé, mais son visage est moins crispé, il parle plus facilement. Cependant, il se plaint de troubles de la miction. Quel(s) principe(s) actif(s) peut (peuvent) être responsable(s) de ces troubles mictionnels ? Quelle alternative thérapeutique peut être proposée à Mr F. ?

Proposition de réponse

Chez Mr F., les troubles mictionnels peuvent être dus aux opioïdes (tramadol et morphine) mais surtout aux effets anticholinergiques muscariniques de l'amitriptyline. Cette dernière peut être remplacée par un anticonvulsivant ayant l'AMM dans le traitement de la douleur neuropathique : prégabaline et gabapentine.

QUESTION N° 8 :

Quel(s) est (sont) les médicament(s) de la prescription initiale qui nécessite(nt) un suivi biologique ? Préciser les examens biologiques à prescrire.

Proposition de réponse

Du fait de la dose journalière et de la durée du traitement :
Prednisolone : ionogramme sanguin, glycémie, bilan lipidique, NFS.

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 1 (40 points)

Enoncé

La concentration catalytique d'une déshydrogénase X à cinétique michaélienne est déterminée par la mesure de la vitesse initiale en conditions conventionnelles.

La réaction catalysée est la suivante :

$$S + NADH,H^+ \rightarrow SH_2 + NAD^+$$

Le protocole opératoire retenu est :

Introduire successivement dans une cuve de spectrophotomètre de 1 cm de trajet optique :

Tampon (30.10^{-3} mol/L, pH 7,35)	246 µL
Solution $NADH,H^+$ (1.10^{-3} mol/L)	49 µL
Echantillon contenant X	10 µL

Au bout de 2 minutes, on initialise la réaction par 10 µL d'une solution tamponnée du substrat S.

Note : le coefficient d'absorbance linéique molaire (ε) du $NADH,H^+$ à 340 nm est de 6300 $L.mol^{-1}.cm^{-1}$

Questions

QUESTION N° 1 :

a) Pour déterminer la concentration catalytique de l'enzyme X, quelle doit être la concentration minimale de substrat S dans le milieu réactionnel si l'on souhaite mesurer plus de 90 % de l'activité enzymatique maximale ? La constante de Michaelis de X pour S est de 1.10^{-5} mol/L.

b) En déduire la concentration minimale requise de substrat dans la solution tamponnée de S.

QUESTION N° 2 :

Sachant qu'à 340 nm, l'absorbance du tampon est nulle et que l'échantillon dilué au 1/100ème dans ce tampon présente une absorbance de 0,0305 sous 1 cm de trajet optique, quelle est l'absorbance de la solution réactionnelle avant initialisation par les 10 µL de la solution de substrat S ?

QUESTION N° 3 :

Quelles sont les valeurs des coefficients reliant la variation d'absorbance, mesurée en conditions de vitesse initiale toutes les 30 secondes à 340 nm, à la concentration catalytique de X dans l'échantillon, exprimée en U/L d'une part et en kat/L d'autre part ?

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 1 (40 points)

Enoncé

La concentration catalytique d'une déshydrogénase X à cinétique michaélienne est déterminée par la mesure de la vitesse initiale en conditions conventionnelles.

La réaction catalysée est la suivante :

$$S + NADH,H^+ \rightarrow SH_2 + NAD^+$$

Le protocole opératoire retenu est :

Introduire successivement dans une cuve de spectrophotomètre de 1 cm de trajet optique,

Tampon (30.10^{-3} mol/L, pH 7,35)	246 µL
Solution $NADH,H^+$ (1.10^{-3} mol/L)	49 µL
Echantillon contenant X	10 µL

Au bout de 2 minutes, on initialise la réaction par 10 µL d'une solution tamponnée du substrat S.

Note : le coefficient d'absorbance linéique molaire (ε) du $NADH,H^+$ à 340 nm est de 6300 $L.mol^{-1}.cm^{-1}$

Questions

QUESTION N° 1 :

a) Pour déterminer la concentration catalytique de l'enzyme X, quelle doit être la concentration minimale de substrat S dans le milieu réactionnel si l'on souhaite mesurer plus de 90 % de l'activité enzymatique maximale ? La constante de Michaelis de X pour S est de 1.10^{-5} mol/L.

b) En déduire la concentration minimale requise de substrat dans la solution tamponnée de S.

Proposition de réponse

a) Soit $S = aK_m$

$$\frac{v_0}{V_{max}} > 0,9 \Rightarrow \frac{a}{a+1} = \frac{S}{K_m + S} > 0,9 \Rightarrow 0,1a > 0,9 \Rightarrow a > 9$$

Donc $[S] > 9\ K_m$, soit $[S] > 9.10^{-5}$ mol/L

b) La concentration de S dans la solution réactionnelle doit être > 9.10^{-5} mol/L

comme la solution de S est diluée au $315/10^{ème}$

$[S] \geq 283,5.10^{-5}$ mol/L

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 1 (40 points)

QUESTION N° 2 :

Sachant qu'à 340 nm, l'absorbance du tampon est nulle et que l'échantillon dilué au 1/100ème dans ce tampon présente une absorbance de 0,0305 sous 1 cm de trajet optique, quelle est l'absorbance de la solution réactionnelle avant initialisation par les 10 µL de la solution de substrat S ?

Proposition de réponse

Soit A cette absorbance.

$$A = (0{,}0305 \times 100) \times \frac{10}{305} + \frac{49}{305} \times \frac{6300}{1000} = 1{,}112$$

QUESTION N° 3 :

Quelles sont les valeurs des coefficients reliant la variation d'absorbance, mesurée en conditions de vitesse initiale toutes les 30 secondes à 340 nm, à la concentration catalytique de X dans l'échantillon exprimée en U/L d'une part et en kat/L d'autre part ?

Proposition de réponse

Sachant que A = .l.C (C représentant la variation de la concentration de $NADH,H^+$)

ΔC pendant 30 secondes $= \frac{1}{\varepsilon \ell} \Delta A$ en mol/L/30 secondes.

Concentration catalytique de X $= \left[\frac{1}{\varepsilon \cdot \ell} \times 10^6 \times 2 \times \frac{315}{10}\right] = F \Delta A$

avec $F = (2 \times \frac{10^6}{6300} \times \frac{315}{10}) = 10000$ U/L

NB : considérer la réponse comme correcte pour F = -10000 U/L (inversion du signe)

Pour une concentration catalytique en kat/L :

$$F = (\frac{1}{30} \times \frac{1}{6300} \times \frac{315}{10}) = 1{,}666.10^{-4} \text{ kat/L}$$

ou encore, comme 1 kat = 60.10^6 U

$$= \frac{10000}{60.10^6} = 1{,}666.10^{-4} \text{ kat/L}$$

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 1 (40 points)

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 (tr) et les largeurs des pics omega (ω), extrapolés par les tangentes aux points d'inflexion, sont les suivants :

HA_1 : tr = 5 min et ω = 0,3 min
HA_2 : tr = 6 min et ω = 0,4 min

Questions

QUESTION N° 1 :

Calculer pour le composé le plus retenu :
- le nombre de plateaux théoriques de la colonne
- la HEPT (Hauteur Equivalente d'un Plateau Théorique).

Préciser dans quelle(s) condition(s) ces calculs peuvent être réalisés.

QUESTION N° 2 :

Quel paramètre permet d'évaluer la séparation entre les 2 composés HA_1 et HA_2 ?
Calculer et interpréter la valeur de ce paramètre.

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 HPLC dans un plasma de patient ayant ingéré de l'aspirine.
A 1 mL de plasma, on ajoute 1 mL d'une solution d'acide para-hydroxybenzoïque (étalon interne) à 100 $mg.L^{-1}$.
On extrait deux fois avec 10 mL de dichlorométhane en milieu acide.
On concentre les deux extraits réunis à 1 mL et on injecte 100 µL dans le chromatographe.

On obtient sur l'enregistrement :
- surface du pic de l'acide salicylique : 32 300 unités arbitraires (UA)
- surface du 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 para-hydroxybenzoïque à 100 $mg.L^{-1}$ donne respectivement des surfaces de pics de 80 500 UA et 7400 UA.

Questions

QUESTION N° 1 :

Quel est le rendement d'extraction de l'acide para-hydroxybenzoïque ?

QUESTION N° 2 :

En supposant que l'acide para-hydroxybenzoïque et l'acide salicylique présentent le même rendement d'extraction, quelle est la concentration plasmatique en acide salicylique, en $mg.L^{-1}$?

QUESTION N° 3 :

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

QUESTION N° 4 :

Quel est le rendement d'extraction de l'acide para-hydroxybenzoïque si on extrait le plasma par trois fois 10 mL de dichlorométhane ?

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 2 (40 points)

Les deux parties A et B sont indépendantes

Partie A

Enoncé

(Les deux parties sont indépendantes)

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 (tr) et les largeurs des pics omega (ω), extrapolés par les tangentes aux points d'inflexion, sont les suivants :

HA_1 : tr = 5 min et ω = 0,3 min
HA_2 : tr = 6 min et ω = 0,4 min

Questions

QUESTION N° 1 :

Calculer pour le composé le plus retenu :
- le nombre de plateaux théoriques de la colonne
- la HEPT (Hauteur Equivalente d'un Plateau Théorique).

Préciser dans quelle(s) condition(s) ces calculs peuvent être réalisés.

Proposition de réponse

Condition de validité des formules : le pic est supposé gaussien.
Pour HA_2 :

$$N = 16 \times \left(\frac{6}{0,4}\right)^2 = 3600$$

$$HEPT = \frac{150}{3600} = 0,042 \text{ mm}$$

QUESTION N° 2 :

Quel paramètre permet d'évaluer la séparation entre les 2 composés HA_1 et HA_2 ?
Calculer et interpréter la valeur de ce paramètre.

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 2 (40 points)

Proposition de réponse

La séparation s'évalue par la valeur de la résolution.

Si les pics sont supposés gaussiens et d'égale importance, la résolution R est égale à :

$$R = \frac{2(6-5)}{0,3+0,4} = 2,86$$

Les deux composés sont bien séparés (R > 1,5)

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 2 (40 points)

Les deux parties A et B sont indépendantes

Partie B

Enoncé

(Les deux parties sont indépendantes)

On dose l'acide salicylique (métabolite de l'acide acétylsalicylique) par HPLC dans un plasma de patient ayant ingéré de l'aspirine.
A 1 mL de plasma, on ajoute 1 mL d'une solution d'acide para-hydroxybenzoïque (étalon interne) à 100 $mg.L^{-1}$

On extrait deux fois avec 10 mL de dichlorométhane en milieu acide.
On concentre les deux extraits réunis à 1 mL et on injecte 100 µL dans le chromatographe.

On obtient sur l'enregistrement :

- surface du pic de l'acide salicylique : 32 300 unités arbitraires (UA)
- surface du 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 para-hydroxybenzoïque à 100 $mg.L^{-1}$ donne respectivement des surfaces de pics de 80 500 UA et 7400 UA.

Questions

QUESTION N° 1 :

Quel est le rendement d'extraction de l'acide para-hydroxybenzoïque ?

Proposition de réponse

Dans 100 µL de l'extrait plasmatique injecté en HPLC, 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 µg d'acide salicylique	<----->	80 500 UA
10 µg d'étalon interne	<----->	7 400 UA

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

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 2 (40 points)

QUESTION N° 2 :

En supposant que l'acide para-hydroxybenzoïque et l'acide salicylique présentent le même rendement d'extraction, quelle est la concentration plasmatique en acide salicylique, en $mg.L^{-1}$?

Proposition de réponse

Concentration en acide salicylique en $mg.L^{-1}$ dans le plasma :
Acide salicylique (ac.Sal) et acide p.Hydroxybenzoïque (Ac.pHB) présentant le même rendement d'extraction, les rapports des aires des deux pics sont les mêmes avec et sans extraction.
La concentration en ac.pHB étant la même dans la solution Etalon et dans le plasma, le rapport des aires (ac.Sal)/(ac.pHB) est proportionnel à la concentration en acide salicylique.

La concentration plasmatique en acide salicylique s'obtient en calculant :
1) le rapport des réponses ac.Sal/Ac.pHB pour l'étalon à 1000 $mg.L^{-1}$: il est de 80 500/7 400 = 10,878
2) le rapport des réponses ac.Sal/Ac.pHB pour l'échantillon de plasma à X $mg.L^{-1}$:
il est de 32 300/7 000 = 4,614
La concentration plasmatique en acide salicylique est de :

$$\frac{4,614 \times 1000}{10,878} = 424,2 \text{ mg.L}^{-1}$$

QUESTION N° 3 :

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

Proposition de réponse

Pour l'extraction double, le rendement R_2 :

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

avec λ : coefficient de partage
V_B : volume de dichlorométhane
V_A : volume de plasma + volume d'El

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 2 (40 points)

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

Soit, R2 :

$$= 1 - \frac{1}{(1+5\lambda)^2}$$

$$= 0{,}9459$$

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

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

$$\lambda = 0{,}66$$

QUESTION N° 4 :

Quel est le rendement d'extraction de l'acide para-hydroxybenzoïque si on extrait le plasma par trois fois 10 mL de dichlorométhane ?

Proposition de réponse

Pour l'extraction triple, le rendement R_3 :

$$R_3 = 1 - \frac{1}{(1+\lambda\frac{V_B}{V_A})^3} = 1 - \frac{1}{(1+3{,}3)^3}$$

$$= 0{,}9874$$

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 3 (40 points)

Enoncé

En 2017, une étude de mortalité est initiée dans les régions A et B. Les populations totales sont de 1 million d'individus pour la région A et de 1,4 million d'individus pour la région B.
La répartition et les taux spécifiques de mortalité par tranches d'âge des populations des régions A et B sont présentés dans le tableau n°1 :

Tableau n°1 : Taux de mortalité pour 1000 (tA et tB) et répartition de la population en pourcentage (pA et pB) par tranches d'âge dans les régions A et B

	Région A		Région B	
	tA (pour 1000)	pA (%)	tB (pour 1000)	pB (%)
< 20 ans	8,4	24	8,6	22
20 à 39 ans	1,9	30	1,8	31
40 à 59 ans	10,2	20	7,1	24
60 à 79 ans	36,0	20	28,9	18
≥ 80 ans	89,2	6	90,5	5

Par ailleurs en 2017, il est dénombré 2000 cas d'infarctus du myocarde (IDM) dans la région A et 2800 dans la région B. La même année, le nombre de décès par IDM est de 700 dans la région A et de 750 dans la région B.

Questions

QUESTION N° 1 :

Calculer les taux bruts de mortalité (TBM) exprimés pour 1000 habitants pour la région A et pour la région B.

QUESTION N° 2 :

Pouvez-vous conclure que la mortalité dans la région A diffère de la mortalité dans la région B ? Justifier.

QUESTION N° 3 :

Définir et calculer les taux de prévalence de l'infarctus du myocarde pour 1000 habitants dans les régions A et B.

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 3 (40 points)

QUESTION N° 4 :

Définir et calculer les taux de létalité par IDM (exprimé pour 1000) dans les régions A et B.

QUESTION N° 5 :

On décide de suivre les personnes survivantes d'IDM de la région A (1300 personnes) pendant 5 ans.
On cherche à vérifier l'impact du suivi des recommandations nutritionnelles et d'activité physique sur l'incidence des récidives d'IDM.
Dans quel type de prévention (primaire, secondaire ou tertiaire) s'inscrivent ces recommandations ?

QUESTION N° 6 :

De quel type d'étude s'agit-il ?

QUESTION N° 7 :

Au bout de 5 ans les résultats observés sont les suivants :

Suivi des recommandations d'activités physiques et nutritionnelles	Récidive IDM	Pas de récidive IDM
Suivi strict	45	157
Suivi partiel	62	91
Pas de suivi	70	75

On considère le groupe de personnes ne suivant aucune des recommandations comme le groupe de patients non exposés (soit groupe "pas de suivi").
Calculer le risque relatif avec son intervalle de confiance pour chacun des niveaux de suivi ("strict" et "partiel") des recommandations.
Commenter les résultats.

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N°3 (40 points)

Enoncé

En 2017, une étude de mortalité est initiée dans les régions A et B. Les populations totales sont de 1 million d'individus pour la région A et de 1,4 million d'individus pour la région B.
La répartition et les taux spécifiques de mortalité par tranches d'âge des populations des régions A et B sont présentés dans le tableau n°1 :

Tableau n°1 : Taux de mortalité pour 1000 (tA et tB) et répartition de la population en pourcentage (pA et pB) par tranches d'âge dans les régions A et B

	Région A tA (pour 1000)	pA (%)	Région B tB(pour 1000)	pB (%)
< 20ans	8,4	24	8,6	22
20 à 39 ans	1,9	30	1,8	31
40 à 59 ans	10,2	20	7,1	24
60 à 79 ans	36,0	20	28,9	18
≥ 80 ans	89,2	6	90,5	5

Par ailleurs en 2017, il est dénombré 2000 cas d'infarctus du myocarde (IDM) dans la région A et 2800 dans la région B. La même année, le nombre de décès par IDM est de 700 dans la région A et de 750 dans la région B.

Questions

QUESTION N° 1 :

Calculer les taux bruts de mortalité (TBM) exprimés pour 1000 habitants pour la région A et pour la région B.

Proposition de réponse

Le taux brut de mortalité (TBM) exprimé pour 1000 habitant est égal à $\Sigma px \,.\, tx$, soit :
- pour la région A, TBM-A = 2,016 + 0,57 + 2,04 + 7,2 + 5,352 = 17, 18 pour 1000
- pour la région B, TBM-B = 1,892 + 0,558 + 1,704 + 5,202 + 4,525 = 13,88 pour 1000

QUESTION N° 2 :

Pouvez-vous conclure que la mortalité dans la région A diffère de la mortalité dans la région B ? Justifier.

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N°3 (40 points)

Proposition de réponse

Non, les taux bruts de mortalité ne permettent pas de comparer directement la mortalité observée dans des populations de structures en âge différentes.
Pour comparer la mortalité de la région A à la mortalité de la région B, il faut calculer les taux standardisés de mortalité qui prennent en compte la structure en âge des 2 populations.

QUESTION N° 3 :

Définir et calculer les taux de prévalence de l'infarctus du myocarde pour 1000 habitants dans les régions A et B.

Proposition de réponse

Le taux de prévalence correspond au rapport entre le nombre de cas d'IDM et l'effectif total de la population pendant la période d'étude.
Taux de prévalence dans la Région A : 2000/1000000 = 2 pour 1000
Taux de prévalence dans la Région B : 2800/1400000 = 2 pour 1000

QUESTION N° 4 :

Définir et calculer les taux de létalité par IDM (exprimé pour 1000) dans les régions A et B.

Proposition de réponse

Le taux de létalité correspond au rapport entre le nombre de décès par IDM et le nombre total de cas d'IDM dans la population étudiée.
Taux de létalité dans la région A : 700/2000 = 3,5 pour 1000
Taux de létalité dans la région B : 750/2800 = 2,7 pour 1000

QUESTION N° 5 :

On décide de suivre les personnes survivantes d'IDM de la région A (1300 personnes) pendant 5 ans.
On cherche à vérifier l'impact du suivi des recommandations nutritionnelles et d'activité physique sur l'incidence des récidives d'IDM.
Dans quel type de prévention (primaire, secondaire ou tertiaire) s'inscrivent ces recommandations ?

Proposition de réponse

Prévention tertiaire

QUESTION N° 6 :

De quel type d'étude s'agit-il ?

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 3 (40 points)

Proposition de réponse

Etude épidémiologique analytique prospective de type exposés-non exposés.

QUESTION N° 7 :

Au bout de 5 ans les résultats observés sont les suivants :

Suivi des recommandations d'activités physiques et nutritionnelles	Récidive IDM	Pas de récidive IDM
Suivi strict	45	157
Suivi partiel	62	91
Pas de suivi	70	75

On considère le groupe de personnes ne suivant aucune des recommandations comme le groupe de patients non exposés (soit groupe "pas de suivi").
Calculer le risque relatif avec son intervalle de confiance pour chacun des niveaux de suivi ("strict" et "partiel") des recommandations.
Commenter les résultats.

Proposition de réponse

Risque à 5%
Risque relatif pour le groupe "Suivi strict"
RR = 45/ (45+157) / 70/ (70+75) = 0,46 IC = [0,34 - 0,63]

Risque relatif pour le groupe "Suivi partiel"
RR = 62/ (62+91) / 70/(70+75) = 0,84 IC = [0,65 - 1,09]

Pour le groupe "Suivi Strict", le risque relatif est significativement inférieur à 1 (la valeur 1 n'appartient pas à l'intervalle de confiance à 95%). Ceci est un argument en faveur du caractère protecteur du suivi des recommandations ("Suivi strict") vis à vis de la récidive de l'IDM.

Pour le groupe "Suivi partiel", le risque relatif bien qu'inférieur à 1 n'est pas significativement inférieur à 1 (la valeur 1 appartient à l'intervalle de confiance à 95%). La recommandation "Suivi partiel" ne peut pas être considérée comme un facteur protecteur du risque de récidive de l'IDM.

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 4 (40 points)

Enoncé

AZACTAM® (Aztréonam) : Extrait d'après le RCP - partie Pharmacocinétique

A) Distribution

- *Concentrations sériques chez le sujet sain*

* Voie intramusculaire : après injection de 1 gramme, le pic sérique atteint au bout d'une heure est de 46 microgrammes/mL. Les taux sériques restent supérieurs à 4 microgrammes/mL pendant huit heures et à 1 microgramme/mL pendant douze heures.

* Voie intraveineuse : […] Douze heures après une injection de 1 ou 2 grammes, les taux résiduels sont respectivement de l'ordre de 0,9 ou1,8 microgrammes/mL […].

* L'administration de doses réitérées toutes les huit heures pendant 7 jours n'entraîne pas d'accumulation sérique.

- *Demi-vie plasmatique* : 1,7 heure en moyenne indépendamment de la dose et de la voie d'administration.

- *Diffusions humorale et tissulaire* : l'aztréonam diffuse dans tous les secteurs de l'organisme (liquides biologiques et tissus). […]

- *Liaison aux protéines plasmatiques* : 56 pour cent.

B) Biotransformation

L'aztréonam est faiblement métabolisé ; 87 pour cent sont éliminés sous forme inchangée par le rein et en faible proportion par la bile sous forme inchangée. Les métabolites sont inactifs.

Questions

QUESTION N° 1 :

La pharmacocinétique de l'aztréonam est-elle linéaire ? Justifier votre réponse.

QUESTION N° 2 :

Sachant que le modèle pharmacocinétique est monocompartimental, calculer :
- la concentration initiale C_0 après une administration IV de 2 g ;
- le volume de distribution (Vd).

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 4 (40 points)

QUESTION N° 3 :

a. Calculer la clairance plasmatique totale et la clairance rénale de ce médicament.

b. Dans l'hypothèse où ces résultats ont été obtenus chez un sujet dont la clairance de la créatinine est de 60 mL/min, l'aztréonam est-il préférentiellement réabsorbé ou sécrété au niveau tubulaire ? Justifier votre réponse.

QUESTION N° 4 :

Un patient atteint de mucoviscidose doit être traité pour une infection bronchique à *Pseudomonas aeruginosa*. On cherche à maintenir la concentration plasmatique supérieure à 49 mg/L pour pouvoir atteindre une concentration suffisante dans les secrétions bronchiques en utilisant des injections IV de 2 g répétées toutes les 12 heures.

A l'équilibre, quelles sont les concentrations plasmatiques maximale et minimale ?

QUESTION N° 5 :

a. Une fois l'état d'équilibre atteint, pendant combien de temps entre 2 injections IV de 2 g toutes les 12 heures obtient-on la concentration efficace (> 49 mg/L) ?

b. En quoi cette donnée est-elle importante pour ce type d'antibiotique ? Le schéma thérapeutique proposé vous parait-il optimal ? Justifier votre réponse et proposer une éventuelle modification (principe de modification sans calcul).

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N°4 (40 points)

Enoncé

AZACTAM® (Aztréonam) : Extrait d'après le RCP - partie Pharmacocinétique

*** Distribution**

- Concentrations sériques chez le sujet sain

. Voie intramusculaire : après injection de 1 gramme, le pic sérique atteint au bout d'une heure est de 46 microgrammes/mlL Les taux sériques restent supérieurs à 4 microgrammes/mL pendant huit heures et à 1 microgramme/mL pendant douze heures.

. Voie intraveineuse : [...] Douze heures après une injection de 1 ou 2 grammes, les taux résiduels sont respectivement de l'ordre de 0,9 ou1,8 microgrammes/mL [...].

. L'administration de doses réitérées toutes les huit heures pendant 7 jours n'entraîne pas d'accumulation sérique.

- Demi-vie plasmatique : 1,7 heure en moyenne indépendamment de la dose et de la voie d'administration.

- Diffusions humorale et tissulaire : l'aztréonam diffuse dans tous les secteurs de l'organisme (liquides biologiques et tissus).

[...]

- Liaison aux protéines plasmatiques : 56 pour cent.

*** Biotransformation**

L'aztréonam est faiblement métabolisé. 87 pour cent sont éliminés sous forme inchangée par le rein et en faible proportion par la bile sous forme inchangée. Les métabolites sont inactifs.

Questions

QUESTION N° 1 :

La pharmacocinétique de l'aztréonam est-elle linéaire ? Justifier votre réponse.

Proposition de réponse

Un modèle pharmacocinétique linéaire (ou d'ordre 1) pourrait décrire l'élimination de l'aztreonam car :

- Le temps de demi-vie plasmatique de l'aztréonam est indépendant de la dose administrée et de la voie employée c'est-à-dire constant.
- La concentration plasmatique après l'administration de 1 et 2 g sont respectivement de 0,9 et 1,8 mg/L. Donc la concentration plasmatique est proportionnelle à la dose administrée.

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 4 (40 points)

QUESTION N° 2 :

Sachant que le modèle pharmacocinétique est monocompartimental, calculer :
- la concentration initiale C_0 après une administration IV de 2 g ;
- le volume de distribution (Vd).

Proposition de réponse

La variation de concentration en fonction du temps est :
$C(t) = C_0 . e^{-ke.t}$
$ke = Ln2 / t_{1/2} = 0,693/1,7 = 0,4077\ h^{-1}$
Après une injection de 2 g en IV à t = 12 h C=1,8 µg/mL
$C_0 = C(t) / e^{-ke.t} = 239,9$ µg/mL
$Vd = D/C_0 = 2000/239,9 = 8,34$ L

QUESTION N° 3 :

a. Calculer la clairance plasmatique totale et la clairance rénale de ce médicament.
b. Dans l'hypothèse où ces résultats ont été obtenus chez un sujet dont la clairance de la créatinine est de 60 mL/min, l'aztréonam est-il préférentiellement réabsorbé ou sécrété au niveau tubulaire ? Justifier votre réponse.

Proposition de réponse

a.
- Clairance plasmatique totale :
$Cl = k_e . V_d$
$Cl = 0,4077 . 8,34 = 3,40$ L/h = 56,7 mL/min
- Clairance rénale = 0,87 . 56,7 = 49,33 mL/min

b. Cl filtration glomérulaire = fu . DFG = (1- 0,56) . 60 = 26,4 mL/min, si fu = fraction libre du médicament
L'aztréonam est donc plus sécrété que réabsorbé.

QUESTION N° 4 :

Un patient atteint de mucoviscidose doit être traité pour une infection bronchique à *Pseudomonas aeruginosa* . On cherche à maintenir la concentration plasmatique supérieure à 49 mg/L pour pouvoir atteindre une concentration suffisante dans les secrétions bronchiques en utilisant des injections IV de 2 g répétées toutes les 12 heures.
A l'équilibre, quelles sont les concentrations plasmatiques maximale et minimale ?

Proposition de réponse

Le facteur d'accumulation $R = 1 / (1-e^{-ke.\tau})$ où τ est l'intervalle entre les injections = 1,008
$Cssmax = R \times C_0 = 239,9 \times 1,008 = 241,8$ mg/L

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 4 (40 points)

$Cssmin = Cssmax \cdot e^{-ke.\tau} = 1,81$ mg/L

QUESTION N° 5 :

a. Une fois l'état d'équilibre atteint, pendant combien de temps entre 2 injections IV de 2 g toutes les 12 heures obtient-on la concentration efficace (> 49 mg/L) ?
b. En quoi cette donnée est-elle importante pour ce type d'antibiotique ? Le schéma thérapeutique proposé vous parait-il optimal ? Justifier votre réponse et proposer une éventuelle modification (principe de modification sans calcul).

Proposition de réponse

a. A l'équilibre, entre 2 administrations

$C(t) = Cssmax \cdot e^{-ke.t}$

Soit $\quad Ln\ C(t) = Ln\ Cssmax - ke.t$

Donc $\quad t = Ln\ (Cssmax/\ C(t)) / ke$

Durée t telle que C(t) soit supérieure à 49 mg/L

$t = Ln\ (Cssmax/\ 49) / 0,4077 = Ln\ (241,8 / 49) / 0,4077 = 3,92$ heures

b] L'aztreonam est une β-lactamine dont l'efficacité est temps-dépendante. C'est le temps de contact de cet antibiotique avec la bactérie à une concentration efficace qui doit être le plus long possible, sinon il y a un risque d'inefficacité et de sélection de souches résistantes.

Il faut allonger ce temps. Ici, il ne représente que 3,92 heures sur 12 heures. Ce temps pourrait être allongé en rapprochant les injections (3 ou 4 fois par jour), voire envisager une perfusion IV continue.

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 5 (40 points)

Enoncé

Le thallium 201 (^{201}Tl) est utilisé pour réaliser des scintigraphies du myocarde dans le but d'évaluer la perfusion coronarienne et la viabilité du myocyte.

Données :

- équivalent énergétique de l'unité de masse atomique : 1 u = 931,5 MeV/c^2
- masse des atomes : M(^{201}Tl) = 200,970794 u et M(^{201}Hg) = 200,970277 u
- masse de l'électron : m_e = 0,511 MeV/c^2
- périodes radioactives : T(^{201}Tl) = 73 h et T(^{202}Tl) = 294 h
- numéro atomique Z des éléments suivants :

Elément	Hg	Tl	Pb
Z	80	81	82

- énergies d'ionisation E_i (en keV) des niveaux électroniques du mercure 201 :

Niveau	K	L_I	L_{II}	L_{III}
E_i (keV)	83	15	14	12

Les questions N°1, 2 et 3 sont indépendantes.

Questions

QUESTION N° 1 :

Formation du thallium 201

a. Une cible de thallium 203 est soumise à un flux de protons ; il se forme alors du plomb 201. Ecrire l'équation de cette transformation et donner le nom des particules émises.
b. Le plomb 201 se transforme spontanément en thallium 201. Quels sont les types de désintégration théoriquement possibles ? Justifier.

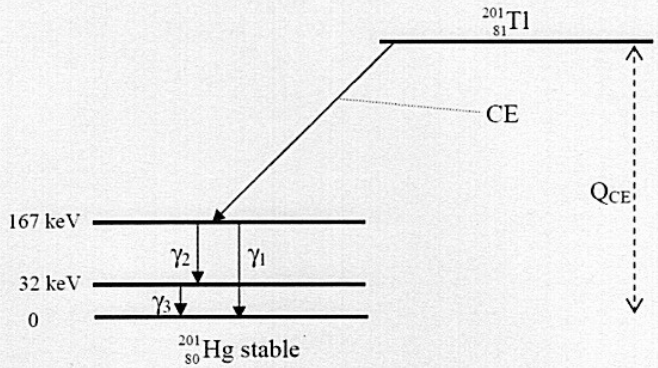
EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 5 (40 points)

QUESTION N° 2 :

Désintégration du thallium 201

Le thallium 201 se désintègre en mercure 201 par capture électronique (CE) selon le schéma simplifié ci-après :



a. Pourquoi la désintégration beta + du thallium 201 n'est-elle pas possible ?
b. Quelle est l'énergie, en keV, des photons gamma γ_1 et gamma γ_2 émis au cours de cette désintégration ?
c. Au cours de cette désintégration, un électron de conversion interne d'énergie 84 keV est émis. Expliquer son origine.
d. Au cours de cette désintégration, un rayonnement X d'énergie 71 keV est émis. Expliquer son origine.

QUESTION N° 3 :

Radiopharmacie

Six scintigraphies myocardiques doivent être réalisées dans un service de médecine nucléaire le jeudi 1er au matin à 10 h. Pour simplifier, on considère qu'elles sont réalisées en même temps. L'activité injectée par patient est de 110 MBq. La radiopharmacie a commandé un flacon de thallium 201 d'activité 296 MBq, calibrée le lundi suivant (le 5) à 10 h du matin.

a. L'activité commandée est-elle suffisante ? Justifier votre choix.
b. Après utilisation pour les six patients, calculer l'activité résiduelle en thallium 201 dans le flacon le jeudi à 10 h.
c. Le flacon est entreposé dans le local à déchets radioactifs pendant 12 périodes physiques. Quelle est alors l'activité, en kBq, restant dans le flacon ?
d. La solution de thallium 201 reçue le jeudi à 10 h contient du thallium 202 qui est une impureté radionucléidique dont l'activité est égale à 0,5% de celle du thallium 201. La solution ne peut plus être injectée lorsque le rapport de l'activité du thallium 202 sur celle du thallium 201 devient supérieur à 2%. Au bout de combien de jours la solution de thallium 201 n'est plus utilisable ?
e. La période biologique du thallium 201 est T_{biol} = 10 j. Calculer sa période effective.

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 5 (40 points)

Enoncé

Le thallium 201 (^{201}Tl) est utilisé pour réaliser des scintigraphies du myocarde dans le but d'évaluer la perfusion coronarienne et la viabilité du myocyte.

Données :

- équivalent énergétique de l'unité de masse atomique : 1 u = 931,5 MeV/c^2
- masse des atomes : M(^{201}Tl) = 200,970794 u et M(^{201}Hg) = 200,970277 u
- masse de l'électron : m_e = 0,511 MeV/c^2
- périodes radioactives : T(^{201}Tl) = 73 h et T(^{202}Tl) = 294 h
- numéro atomique Z des éléments suivants :

Elément	Hg	Tl	Pb
Z	80	81	82

- énergies d'ionisation E_i (en keV) des niveaux électroniques du mercure 201 :

Niveau	K	L_I	L_{II}	L_{III}
E_i (keV)	83	15	14	12

Les questions N°1, 2 et 3 sont indépendantes.

Questions

QUESTION N° 1 :

Formation du thallium 201

a. Une cible de thallium 203 est soumise à un flux de protons ; il se forme alors du plomb 201. Ecrire l'équation de cette transformation et donner le nom des particules émises.
b. Le plomb 201 se transforme spontanément en thallium 201. Quels sont les types de désintégration théoriquement possibles ? Justifier.

Proposition de réponse

a) $^{203}_{81}Tl + {}^{1}_{1}p \rightarrow {}^{201}_{82}Pb + 3\,{}^{1}_{0}n$ Trois neutrons sont émis.

b) Transformation isobarique (A = 201) et diminution du numéro atomique Z de 82 (^{201}Pb) à 81 (^{201}Tl) ⇒ désintégration par émission β^+ (si énergie disponible supérieure à 1,022 MeV) ou par capture électronique.

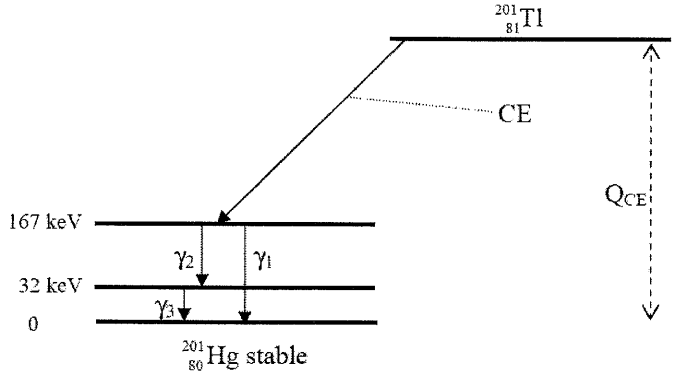
QUESTION N° 2 :

Désintégration du thallium 201

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 5 (40 points)

Le thallium 201 se désintègre en mercure 201 par capture électronique (CE) selon le schéma simplifié ci-après :



a. Pourquoi la désintégration beta + du thallium 201 n'est-elle pas possible ?

b. Quelle est l'énergie, en keV, des photons gamma γ_1 et gamma γ_2 émis au cours de cette désintégration ?

c. Au cours de cette désintégration, un électron de conversion interne d'énergie 84 keV est émis. Expliquer son origine.

d. Au cours de cette désintégration, un rayonnement X d'énergie 71 keV est émis. Expliquer son origine.

Proposition de réponse

a) L'énergie disponible pour la désintégration du thallium 201 est égale à :
$Q = \left[M(^{201}Tl) - M(^{201}Hg)\right] \cdot c^2 = (200,970794 - 200,970277) \cdot 931,5 = 0,48 \text{ MeV}$
Comme cette valeur est inférieure à 1,022 MeV (2 fois l'énergie de masse de l'électron), la désintégration β^+ du thallium 201 n'est pas possible. Seule la capture électronique est possible.

b) Les photons γ sont émis par **désexcitation électromagnétique du noyau de mercure 201 excité** qui est formé après capture électronique. Le photon γ_1 correspond à la transition du niveau d'énergie 167 keV vers le niveau fondamental (0 keV) soit $\mathbf{E\gamma_1 = 167\ keV}$ et le photon γ_2 correspond à la transition du niveau d'énergie 167 keV vers le niveau d'énergie 32 keV soit $\mathbf{E\gamma_2 = 167 - 32 = 135\ keV}$.

c) A l'issue de la capture électronique, le noyau de mercure 201 excité possède un surplus d'énergie de 167 keV. Ce surplus peut être restitué soit sous forme d'un rayonnement électromagnétique γ (question 2b) soit transmis à un électron de l'atome (conversion interne) qui est éjecté avec une énergie cinétique égale à la différence entre le surplus d'énergie de l'atome et l'énergie d'ionisation du niveau. Pour un électron de conversion interne du niveau K : $E_c = 167 - 83 = 84$ keV

d) Après capture d'un électron du niveau K ($E_i = 83$ keV), l'**atome** de mercure 201 formé se trouve dans un état excité. Le retour à l'état fondamental se fait par des **transitions électroniques**. En consultant le tableau des énergies d'ionisation de l'atome de mercure 201, on constate que la transition d'un électron du niveau L_{III} au niveau K correspond à une énergie libérée $\mathbf{\Delta E = E_{iK} - E_{iL_{III}} = 83 - 12 = 71\ keV}$. Cette énergie peut être libérée sous forme d'un rayonnement électromagnétique qui correspond au domaine des **rayons X**.

QUESTION N° 3 :

Radiopharmacie

Six scintigraphies myocardiques doivent être réalisées dans un service de médecine nucléaire le jeudi matin à 10 h. Pour simplifier, on considère qu'elles sont réalisées en même temps. L'activité injectée par patient est de 110 MBq. La radiopharmacie a commandé un flacon de thallium 201 d'activité 296 MBq, calibrée le lundi suivant à 10 h du matin.

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 5 (40 points)

a. L'activité commandée est-elle suffisante ? Justifier votre choix.

b. Après utilisation pour les six patients, calculer l'activité résiduelle en thallium 201 dans le flacon le jeudi à 10 h.

c. Le flacon est entreposé dans le local à déchets radioactifs pendant 12 périodes physiques. Quelle est alors l'activité, en kBq, restant dans le flacon ?

d. La solution de thallium 201 reçue le jeudi à 10 h contient du thallium 202 qui est une impureté radionucléidique dont l'activité est égale à 0,5% de celle du thallium 201. La solution ne peut plus être injectée lorsque le rapport de l'activité du thallium 202 sur celle du thallium 201 devient supérieur à 2%. Au bout de combien de jours la solution de thallium 201 n'est plus utilisable ?

e. La période biologique du thallium 201 est T_{biol} = 10 j. Calculer sa période effective.

Proposition de réponse

a) Si l'activité le lundi matin à 10 h est A = 296 MBq, l'activité A_0 le jeudi (matin à 10 h) précédent (soit 96 h auparavant) est : $A_0 = A \cdot e^{t\frac{Ln2}{T}} = 296 \cdot e^{96\frac{Ln2}{73}} = 736$ MBq

Cette activité est **suffisante** pour réaliser 6 scintigraphies en injectant 110 MBq par patient.

b) L'activité résiduelle en thallium 201 dans le flacon le jeudi à 10 h est 736 – 660 = **76 MBq**.

c) L'activité restant dans le flacon après 12 périodes physiques est : $76 / 2^{12}$ = **19 kBq**.

d) La loi de décroissance radioactive s'écrit $A_1 = A_{01} \cdot e^{-t\frac{Ln2}{T_1}}$ pour le thallium 201 et $A_2 = A_{02} \cdot e^{-t\frac{Ln2}{T_2}}$ pour le thallium 202. En faisant le rapport, on obtient :

$$\frac{A_2}{A_1} = \frac{A_{02}}{A_{01}} \cdot \left(e^{-(t \cdot Ln2)\left(\frac{1}{T_2} - \frac{1}{T_1}\right)} \right) \quad \text{soit} \quad t = -\frac{Ln\left(\frac{A_2/A_1}{A_{02}/A_{01}}\right)}{(Ln2)\cdot\left(\frac{1}{T_2} - \frac{1}{T_1}\right)} = -\frac{Ln\left(\frac{0,02}{0,005}\right)}{(Ln2)\cdot\left(\frac{1}{294} - \frac{1}{73}\right)} = 194 \text{ h} = 8,1 \text{ j}$$

e) $$\frac{1}{T_{eff}} = \frac{1}{T_{phy}} + \frac{1}{T_{biol}} \quad \text{soit} \quad T_{eff} = \left(\frac{1}{T_{phy}} + \frac{1}{T_{biol}}\right)^{-1} = \left(\frac{1}{73} + \frac{1}{10 \times 24}\right)^{-1} = 56 \text{ h}$$