

## 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 concernant la noradrénaline, quelle est la réponse exacte ?

- A - Elle est le neuromédiateur de la transmission ganglionnaire du système nerveux autonome
- B - Elle est libérée par les neurones postganglionnaires parasympathiques
- C - Elle est libérée au niveau de la plaque motrice
- D - Elle est dégradée en adrénaline par la Catéchol-O-Méthyl Transférase (COMT)
- E - Elle est dégradée par les Mono-Amines Oxydases (MAO)

## Question N°2

S

Quelle est la proposition fautive concernant le kétoconazole ?

- A - Il appartient à la classe des imidazolés
- B - C'est un puissant inhibiteur enzymatique
- C - Son association avec la fluindione est contre-indiquée
- D - Il agit sur la cellule fongique en inhibant la synthèse de l'ergostérol membranaire
- E - Il est éliminé sans métabolisation

## Question N°3

S

Quelle est la proposition compatible avec les résultats suivants :  
Activité du complexe prothrombinique = 45 %, Temps de céphaline avec activateur = 31 secondes (témoin = 30 secondes) ?

- A - Déficit en antithrombine
- B - Déficit en facteur V
- C - Déficit en facteur IX
- D - Déficit en facteur VII
- E - Déficit en facteur II

## Question N°4

S

Parmi les propositions suivantes concernant la méningite à *Neisseria meningitidis*, laquelle est inexacte ?

- A - Une hypercellularité à polynucléaires neutrophiles est retrouvée dans le liquide cébrospinal
- B - La glycorachie est augmentée
- C - L'examen direct peut montrer des cocci à Gram négatif
- D - Le traitement probabiliste fait appel à une céphalosporine de troisième génération
- E - La rifampicine est réservée à la chimioprophylaxie

## Question N°5

S

Laquelle des propositions suivantes concernant la pharmacovigilance est exacte ?

- A - Elle s'applique à l'ensemble des produits de santé
- B - Elle ne concerne pas les médicaments réservés à l'usage hospitalier
- C - Elle concerne toutes les spécialités pharmaceutiques commercialisées en France
- D - Elle s'applique aux médicaments en essais cliniques
- E - Elle ne concerne pas les préparations magistrales

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

## Question N°6

S

Un garçon a une cataracte congénitale familiale se transmettant selon le mode dominant autosomique. La pénétrance est complète. Sa sœur, son père, sa grand-mère paternelle sont également atteints. Une autre sœur est indemne. Quel est le risque pour la descendance de ce garçon d'être porteuse de cataracte ?

- A - 100 %
- B - 75 %
- C - 25 %
- D - 10 %
- E - 50 %

## Question N°7

S

Quel est le mode d'action toxique des insecticides organophosphorés ?

- A - Par oxydation des hémoprotéines
- B - Par inhibition de l'ALA déshydratase
- C - Par activation des phosphodiesterases
- D - Par inhibition des cholinestérases
- E - Par découplage des réactions mitochondriales de phosphorylation oxydative

## Question N°8

S

Parmi les propositions suivantes concernant le charbon activé utilisé en toxicologie, laquelle est exacte ?

- A - La dose usuelle est de 100 mg chez l'adulte
- B - Il est déconseillé chez les enfants de moins de 12 ans
- C - Il peut être administré par voie parentérale dans les intoxications sévères
- D - Les alcools sont des substances carbo-adsorbables
- E - A doses répétées, le charbon peut être utilisé comme traitement épurateur digestif

## Question N°9

S

Parmi les activités enzymatiques suivantes, indiquer celle qui est déficitaire dans la maladie de Lesh Nyhan

- A - Adénine phosphoribosyltransférase
- B - Hypoxantine-guanine phosphoribosyltransférase
- C - Uracil phosphoribosyltransférase
- D - Orotate phosphoribosyltransférase
- E - ATP phosphoribosyltransférase

## Question N°10

S

Parmi les propositions suivantes concernant les solutés de remplissage vasculaire, laquelle correspond au soluté de pouvoir d'expansion vasculaire le plus important ?

- A - Les solutés salés hypertoniques
- B - Les solutés salés hypotoniques
- C - Les solutés glucosés isotoniques
- D - Les hydroxyéthylamidons
- E - Le Ringer lactate

## 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 propositions suivantes concernant le méthanol, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A - Il est oxydé plus lentement que l'éthanol dans l'organisme humain
- B - Il a une affinité plus forte pour l'ADH que l'éthanol
- C - Il provoque une alcalose métabolique lors d'une intoxication aiguë
- D - Il est métabolisé en acide glyoxylique
- E - Il peut être éliminé de l'organisme par épuration extra-rénale

## Question N°12

M

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

- A - Après pénétration dans l'organisme, le trichloréthylène est entièrement métabolisé
- B - L'acide trichloracétique est un métabolite du trichloréthylène
- C - Le trichloréthylène peut entraîner des toxicomanies
- D - Les intoxications aiguës par le trichloréthylène provoquent des troubles de la conscience
- E - Le trichloréthanol est un métabolite du trichloréthylène

## Question N°13

M

Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ? Le mécanisme de cytotoxicité cellulaire dépendant d'anticorps (ADCC) fait intervenir les effecteurs suivants

- A - Cellules *Natural Killer*
- B - Mastocytes
- C - Anticorps de classe IgG
- D - Anticorps de classe IgE
- E - Lymphocytes B

## Question N°14

M

Parmi les propositions suivantes se rapportant aux molécules d'histocompatibilité de classe II chez l'homme, quelle(s) est (sont) celle(s) qui est (sont) exacte(s) ?

- A - Ce sont des holoprotéines
- B - Elles sont des ligands des molécules CD4
- C - Elles sont constituées d'une chaîne lourde et de la bêta2-microglobuline
- D - Elles sont exprimées sur la plupart des cellules nucléées
- E - Leur fonction principale est de présenter des antigènes endogènes

## Question N°15

M

Quelles sont les propositions exactes concernant les lipoprotéines plasmatiques de basse densité (LDL) ?

- A - Elles sont riches en apolipoprotéine B
- B - Elles sont reconnues par les récepteurs B/E
- C - Elles sont plus riches en triglycérides qu'en cholestérol
- D - Elles sont moins riches en protéines que les lipoprotéines de haute densité (HDL)
- E - Elles sont transformées en HDL par action de la lipoprotéine lipase

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

## Question N°16

M

Parmi les effets indésirables suivants, quel(s) est (sont) celui (ceux) provoqué(s) par les anti-angoreux nitrés ?

- A - Céphalées
- B - Hypotension avec lipothymie
- C - Douleurs musculaires
- D - Constipation
- E - Vasodilatation cutanée avec rougeur

## Question N°17

M

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

- A - Ils sont synthétisés par les entérocytes
- B - Ils donnent des "remnants" par l'action de la lécithine-cholestérol acyl transférase (LCAT)
- C - Ils augmentent dans le plasma en période post-prandiale
- D - Leur composition en lipides comprend au moins 30 % de cholestérol
- E - Leur concentration plasmatique est augmentée dans l'hyperlipoprotéïnémie de type I

## Question N°18

M

Parmi les propositions suivantes, quelle(s) est (sont) celle(s) qui est (sont) exacte(s) ? La cholestase entraîne

- A - Une hypocholestérolémie
- B - Une diminution de l'urée plasmatique
- C - Une augmentation de l'activité de la gamma-glutamyltransférase plasmatique
- D - Une augmentation de la bilirubine conjuguée plasmatique
- E - Une augmentation de l'activité de la phosphatase alcaline plasmatique

## Question N°19

M

Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) habituellement observée(s) dans une carence en folates ?

- A - La moelle osseuse est riche en érythroblastes de grande taille
- B - Les thrombocytes sont en nombre augmenté
- C - Elle est liée à un déficit en facteur intrinsèque
- D - On observe souvent des polynucléaires hypersegmentés sur le frottis sanguin
- E - Le taux de réticulocytes est bas

## Question N°20

M

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

- A - La spironolactone agit au niveau du tube contourné distal
- B - L'association du furosémide avec la tobramycine majore l'ototoxicité
- C - L'administration du furosémide est contre-indiquée dans l'insuffisance rénale sévère
- D - La prescription de diurétiques thiazidiques chez un patient traité par lithium est déconseillée
- E - La prise d'un diurétique hypokaliémiant favorise les effets toxiques de la digoxine

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

## Question N°21

M

Parmi les propositions suivantes, quelle(s) est (sont) celle(s) qui justifie(nt) la prescription de cytotoxiques en association plutôt qu'en monothérapie ?

- A - Espacer l'intervalle entre les cycles de chimiothérapie
- B - Diminuer les phénomènes de résistances acquises
- C - Diminuer les risques de neutropénie
- D - Augmenter la dose de chaque médicament de l'association
- E - Augmenter l'activité antitumorale

## Question N°22

M

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

- A - Elle possède une sous-unité alpha commune avec la LH
- B - Elle est produite par le cytotrophoblaste
- C - Elle diminue après le premier trimestre de grossesse
- D - Elle se dénomme également hormone lactogène placentaire (HLP)
- E - Elle peut se doser dans le sang ou dans l'urine

## Question N°23

M

Parmi les propositions suivantes concernant le virus de l'hépatite C, quelle(s) est (sont) celle(s) qui est (sont) exacte(s) ?

- A - C'est un virus à ADN
- B - C'est un virus enveloppé
- C - Il peut être responsable d'hépatite chronique
- D - Le vaccin anti-hépatite C est à base de virus inactivés
- E - La contamination humaine se fait surtout par voie fécale-orale

## Question N°24

M

Parmi les mécanismes suivants, lequel (lesquels) peut (peuvent) être responsable(s) de la résistance bactérienne aux aminosides ?

- A - La production d'acétyl-transférase par la bactérie
- B - Un mécanisme d'efflux
- C - Des mutations affectant certaines protéines des ribosomes bactériens
- D - La production de  $\beta$ -galactosidase
- E - Le déficit de transport de l'antibiotique vers la cible chez les streptocoques

## Question N°25

M

Parmi les éléments suivants lequel (lesquels) est (sont) nécessaire(s) à la synthèse de l'ADN par une réaction de polymérisation en chaîne (PCR) ?

- A - Des amorces oligonucléotidiques spécifiques
- B - Des topoisomérases
- C - Des ribonucléotides triphosphate
- D - Une ADN polymérase thermostable
- E - Une ADN ligase thermostable

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

## Question N°26

M

Parmi les cellules suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) une (des) cible(s) des virus de l'immunodéficience humaine ?

- A - Les lymphocytes T CD4+
- B - Les macrophages
- C - Les thrombocytes
- D - Les polynucléaires éosinophiles
- E - Les spermatozoïdes

## Question N°27

M

Parmi les réactions nucléaires suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) possible(s) ?

- A -  ${}^6_3\text{Li} + {}^2_1\text{H} \rightarrow 2 {}^4_2\text{He}$
- B -  ${}^7_3\text{Li} + {}^4_2\text{He} \rightarrow 2 {}^4_2\text{He} + {}^1_1\text{p}$
- C -  ${}^{14}_7\text{N} + {}^1_0\text{n} \rightarrow {}^{14}_6\text{C} + \gamma$
- D -  ${}^{31}_{15}\text{P} + {}^1_0\text{n} \rightarrow {}^{32}_{15}\text{P} + \gamma$
- E -  ${}^{14}_7\text{N} + {}^4_2\text{He} \rightarrow {}^{17}_8\text{O} + {}^1_0\text{n}$

## Question N°28

M

Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) une (des) technique(s) de détection rapide de *Cryptococcus neoformans* dans un liquide cébrospinal ?

- A - La coloration au Merthiolate-Iode-Formol (M.I.F.)
- B - La recherche des anticorps anti-mannanes
- C - La recherche des antigènes solubles
- D - Le test à l'encre de Chine
- E - Le test de filamentation

## Question N°29

M

Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ? L'hyperparathyroïdie primaire s'accompagne

- A - D'une augmentation de la lyse osseuse
- B - D'une hypercalcémie
- C - D'une hyperphosphatémie
- D - D'une augmentation de la concentration plasmatique de TSH
- E - D'une hypocholestérolémie

## Question N°30

M

Parmi les propositions suivantes, quelle(s) est (sont) celle(s) qui peut (peuvent) être observée(s) lors d'un syndrome de Cushing ?

- A - L'absence de cycle nyctéméral du cortisol plasmatique
- B - Une hypocholestérolémie
- C - Une intolérance au glucose
- D - Une augmentation du cortisol libre urinaire
- E - Un amaigrissement

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

## Question N°31

M

Parmi les propositions suivantes concernant l'optimisation d'une méthode chromatographique, quelles sont les propositions exactes ?

Elle a pour but

- A - D'obtenir une résolution supérieure à 1,5
- B - D'augmenter les facteurs de rétention afin de diminuer la durée de l'analyse
- C - De diminuer la hauteur équivalente à un plateau théorique
- D - D'augmenter la longueur de la colonne pour augmenter sa sélectivité
- E - De rendre très proches les affinités des solutés pour la phase stationnaire

## Question N°32

M

Parmi les propositions suivantes concernant les antagonistes H<sub>2</sub>, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A - Ils sont utilisés pour traiter les rhinites allergiques
- B - Ils stimulent la sécrétion acide gastrique
- C - Ils activent la Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase
- D - Ils sont indiqués dans le traitement du reflux gastro-œsophagien
- E - Ils sont contre-indiqués chez le sujet âgé

## Question N°33

M

Quel(s) est (sont) le(s) médicament(s) qui présente(nt) des propriétés anticholinergiques ?

- A - Clomipramine
- B - Halopéridol
- C - Chlorpromazine
- D - Lorazépam
- E - Trihexyphénidyle

## Question N°34

M

Parmi les propositions suivantes concernant la grande douve du foie, *Fasciola hepatica*, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A - C'est un cestode
- B - Elle est sensible au flubendazole
- C - Sa forme infestante est la métacercarie
- D - Elle a pour hôte intermédiaire un planorbe
- E - Elle est responsable d'une zoonose

## Question N°35

M

Parmi les méthodes suivantes, quelle(s) est (sont) celle(s) qui est (sont) basée(s) sur une émission de lumière par les atomes ou les molécules ?

- A - Colorimétrie
- B - Fluorimétrie
- C - Spectrophotométrie UV/visible
- D - Photométrie de flamme
- E - Spectrométrie de masse

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

## Question N°36

M

Parmi les propositions suivantes, quelles sont les affections pouvant être dues à *Streptococcus pyogenes* ?

- A - Angine érythémato-pultacée
- B - Diarrhée infectieuse
- C - Rhumatisme articulaire aigu
- D - Scarlatine
- E - Erysipèle

## Question N°37

M

Parmi les propositions suivantes se rapportant aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A - Ils inhibent la conversion de l'angiotensinogène en angiotensine I
- B - Ils sont contre-indiqués en cas d'hypokaliémie
- C - Ce sont des antagonistes compétitifs de l'angiotensine II
- D - Ils inhibent la dégradation de la bradykinine
- E - Ils sont contre-indiqués chez la femme enceinte aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de grossesse

## Question N°38

M

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

- A - Elle est dépourvue de toxicité hématologique
- B - Elle est indiquée dans la prévention des rechutes de troubles bipolaires
- C - C'est un dérivé benzodiazépinique
- D - C'est un inducteur du CYP 3A4
- E - Elle bloque les canaux sodiques voltage dépendants

## Question N°39

M

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

- A - Elle augmente le nombre de récepteurs des LDL sur la membrane des hépatocytes
- B - Elle diminue la morbi-mortalité cardiovasculaire en prévention secondaire
- C - Elle peut entraîner une augmentation significative de la créatine kinase plasmatique
- D - Elle est contre-indiquée en association avec les inhibiteurs de la protéase du VIH
- E - Elle est indiquée dans le traitement des hypercholestérolémies familiales homozygotes

## Question N°40

M

Parmi les affirmations suivantes concernant les salicylés, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A - Ils ont un cycle entéro-hépatique
- B - A forte dose, ils entraînent un ralentissement de la vidange gastrique
- C - L'acide acétylsalicylique est en partie hydrolysé au niveau gastrique
- D - Ils franchissent la barrière placentaire
- E - Ils sont fortement conjugués avec le glutathion au niveau hépatique

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

## Question N°41

M

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

- A - La méthode de Karl Fischer permet le dosage de traces d'eau dans une poudre
- B - En polarographie, l'identification des espèces chimiques est faite au palier de diffusion
- C - La polarographie peut être utilisée pour la mesure du pouvoir rotatoire
- D - L'ampérométrie permet de suivre la variation du potentiel d'une solution, à intensité constante
- E - La mesure du pH d'une solution se fait à l'aide d'une électrode de verre et d'une électrode de référence

## Question N°42

M

Quel(s) est (sont) le(s) principal (principaux) signe(s) d'une intoxication aiguë par les benzodiazépines ?

- A - Dépression respiratoire
- B - Convulsions
- C - Troubles de la conscience
- D - Hypertension artérielle
- E - Troubles digestifs

## Question N°43

M

Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) concernant le muscle cardiaque ?

- A - Le potentiel d'action se propage d'une cellule musculaire à l'autre
- B - La durée du potentiel d'action est voisine de celle de la contraction musculaire
- C - La contraction spontanée du cœur est due au tissu nodal
- D - Le battement cardiaque est d'origine nerveuse
- E - C'est un muscle téτανisable

## Question N°44

M

Concernant l'hémoglobine, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?

- A - La concentration de carboxyhémoglobine est supérieure à 10 % chez un sujet adulte
- B - Une hémoglobine présentant du fer sous forme  $Fe^{3+}$  est capable de lier  $O_2$
- C - L'hémoglobine peut fixer des ions  $H^+$  sur des résidus histidine de la globine
- D - Physiologiquement  $CO_2$  peut se fixer sur les fonctions amines N-terminales des chaînes de globine
- E - L'hémoglobine F a la même affinité pour l'oxygène que l'hémoglobine A1

## Question N°45

M

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

- A - Il est mis à jour annuellement
- B - Il est établi par la Commission Technique des Vaccinations
- C - Il précise les obligations vaccinales des professionnels de santé
- D - Il est élaboré en tenant compte des données épidémiologiques des maladies infectieuses
- E - Il est élaboré en tenant compte uniquement des nouvelles formes vaccinales disponibles

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

## Question N°46

M

Question N°46 : annulée

Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?  
 Tout médicament sous Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU)

- A - Doit faire l'objet d'une demande d'AMM ou d'un engagement à la déposer
- B - Fait l'objet d'une évaluation par la Commission de la Transparence en vue de son inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités
- C - Est inscrit sur la liste des médicaments remboursés en sus des GHS
- D - Est destiné à une maladie grave ou rare
- E - Relève de la compétence du Centre Régional de Pharmacovigilance pour l'étude d'imputabilité d'effets indésirables

## Question N°47

M

Parmi les examens biologiques suivants, quels sont ceux qui sont recommandés pour le diagnostic du lupus systémique ?

- A - Le dosage du CH50
- B - La recherche de cryoglobulines
- C - La recherche des anticorps anti-GAD (décarboxylase de l'acide glutamique)
- D - La recherche d'anticorps anti-ADN natif
- E - La recherche du virus EBV

## Question N°48

M

Quelle(s) est (sont) la (les) modification(s) hormonale(s) observée(s) au cours de l'insuffisance rénale chronique sévère non traitée ?

- A - Augmentation de l'hormone thyroïdienne (TSH)
- B - Diminution du 1,25-dihydroxycholecalciférol
- C - Augmentation de la parathormone (PTH)
- D - Diminution de l'érythropoïétine
- E - Augmentation du cortisol

## Question N°49

M

Parmi les propositions suivantes concernant la leishmaniose à *Leishmania infantum*, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A - Elle sévit autour du bassin méditerranéen
- B - En France, les antimoniés pentavalents constituent le traitement de première intention
- C - C'est une zoonose
- D - Elle s'accompagne d'une splénomégalie
- E - Elle s'accompagne d'une hyperéosinophilie

## Question N°50

M

Parmi les propositions suivantes concernant l'hémophilie B, quelle(s) est (sont) celle(s) qui est (sont) exacte(s) ?

- A - Sa transmission est liée au sexe
- B - Elle est associée à une thrombopénie
- C - Elle est moins fréquente que l'hémophilie A
- D - Elle est due à un déficit en facteur XI de la coagulation plasmatique
- E - Elle conduit à des hémorragies traitées par l'érythropoïétine recombinante

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

## Question N°51

M

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

- A - Pour être actif, il doit former un adduit avec le NAD<sup>+</sup>
- B - Il inhibe l'enzyme arabinosyltransférase
- C - C'est l'hydrazide de l'acide isonicotinique
- D - Il a besoin d'être activé par une catalase-peroxydase humaine
- E - Il peut provoquer une cytolysse hépatique

## Question N°52

M

Parmi les substances suivantes, laquelle(s) est (sont) utilisée(s) dans le traitement de l'intoxication aiguë par la chloroquine ?

- A - Naloxone
- B - Solutés de sodium molaires
- C - Diazépam
- D - Adrénaline
- E - Flumazénil

## Question N°53

M

Parmi les propositions suivantes concernant la production de vaccins, lesquelles sont exactes ?

- A - Le virus de la grippe peut être produit à partir d'œufs embryonnés de poule
- B - Le vaccin de l'hépatite B est actuellement produit par génie génétique
- C - Le vaccin antitétanique est produit à partir d'une toxine issue de la paroi cellulaire du bacille tétanique
- D - Le vaccin anti-ourlien est un vaccin à agent vivant atténué
- E - Le vaccin antirougeoleux est un vaccin à agent inactivé

## Question N°54

M

Parmi les médicaments suivants, lequel (lesquels) est (sont) susceptible(s) d'entraîner une cardiotoxicité par effet stabilisant de membrane ?

- A - Antidépresseurs tricycliques
- B - Bêta-bloquants
- C - Anti-paludéens
- D - Lithium
- E - Carbamazépine

## Question N°55

M

Parmi les propositions suivantes concernant les effets indésirables des anti-émétiques, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A - La dompéridone n'est pas contre-indiquée chez le sujet parkinsonien
- B - Le métoclopramide n'est pas contre-indiqué chez le sujet parkinsonien
- C - L'aprépitant peut induire des épisodes de hoquet chez les patients
- D - La dompéridone est susceptible de provoquer des troubles du rythme cardiaque
- E - La scopolamine peut aggraver des troubles uréthro-prostatiques

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

## Question N°56

M

Parmi les propositions suivantes, indiquer celles qui sont exactes.  
L'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène peut être modifiée par

- A - La température corporelle
- B - La pCO<sub>2</sub> sanguine
- C - Le pH sanguin
- D - La glycémie
- E - L'hypo-albuminémie

## Question N°57

M

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

- A - Une osmolarité > 1000 mmol/L implique une administration par voie vasculaire centrale
- B - Les spécialités industrielles contiennent généralement des vitamines
- C - Les lipides se présentent sous forme de solutions micellaires
- D - Les glucides sont essentiellement présents sous forme de glucose
- E - Les oligoéléments sont systématiquement ajoutés aux préparations destinées aux patients sous nutrition parentérale exclusive

## Question N°58

M

Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?  
La pharmacocinétique d'un médicament est linéaire si

- A - L'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques est proportionnelle à la dose administrée
- B - L'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques est proportionnelle à la vitesse de perfusion
- C - L'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques est inversement proportionnelle à la clairance plasmatique totale
- D - L'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques est inversement proportionnelle au volume de distribution
- E - Le métabolisme du médicament est saturable

## Question N°59

M

Parmi les propositions suivantes concernant les peptides natriurétiques cardiaques, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A - On peut doser le BNP (*Brain Natriuretic Peptide*) pour le diagnostic biologique de l'insuffisance cardiaque
- B - Le BNP est éliminé exclusivement par voie rénale
- C - On peut doser le NT-proBNP (fragment N-terminal du proBNP) pour le diagnostic biologique de l'insuffisance cardiaque
- D - Le BNP inhibe le système rénine angiotensine aldostérone (SRAA)
- E - Le NT-proBNP présente la même activité biologique que le BNP

## Question N°60

M

Parmi les propositions suivantes concernant les complexes en solution aqueuse, lesquelles sont exactes ?  
La stabilité du complexe

- A - Est proportionnelle à la constante de dissociation
- B - Augmente avec la valence de l'ion complexé
- C - Est toujours indépendante du pH
- D - Augmente avec le nombre de ligands
- E - Est plus importante avec les ligands linéaires qu'avec les ligands cycliques

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

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

## Enoncé

Une enfant de 16 mois, d'une famille récemment arrivée en France, est hospitalisée pour hyperthermie à 40 °C, asthénie, somnolence et raideur modérée de la nuque. L'examen clinique ne montre par ailleurs pas d'éruption cutanée mais un tympan gauche congestif. Une ponction lombaire et un bilan sanguin sont réalisés. Les résultats sont les suivants :

Aspect du LCS (LCR) : trouble

LCR Protéines : 1,58 g/L

LCR Glucose : 0,80 mmol/L.

Cytologie du LCS :

150 érythrocytes/mm<sup>3</sup>

2400 éléments nucléés/mm<sup>3</sup> avec la formule suivante : 84 % polynucléaires neutrophiles, 12 % lymphocytes, 4 % monocytes.

Examen bactériologique du LCS :

La coloration de Gram met en évidence de nombreux cocci à Gram positif en diplocoques.

Hémogramme :

Sg Leucocytes : 23 G/L (valeurs usuelles à cet âge : 6 à 15 G/L)

dont polynucléaires neutrophiles : 82 % (valeurs usuelles à cet âge : 1,5 à 9 G/L).

PI Glucose : 8,5 mmol/L

PI Fibrinogène : 5,6 g/L

Se Protéine C Réactive (CRP) : 112 mg/L.

## Questions

### QUESTION N° 1 :

Interpréter les résultats biologiques au regard des signes cliniques. Quel est le diagnostic envisagé ?

#### Proposition de réponse

Signes cliniques en faveur d'une méningite : hyperthermie à 40 °C, asthénie, somnolence, raideur de la nuque.

LCS : aspect trouble ; hyperprotéïnorachie, hypoglucorachie inférieure à 2/3 de la glycémie ; hypercellulorachie avec nombre d'éléments nucléés très augmenté et prédominance de polynucléaires neutrophiles.

L'examen bactériologique direct indique une origine bactérienne.

Hémogramme : PN 18,9 G/L. On note donc une hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile.

CRP et fibrinogène sont augmentés traduisant un syndrome inflammatoire.

Résultats en faveur d'une méningite bactérienne purulente.

#### QUESTION N° 2 :

Quel est le micro-organisme probablement en cause ? Justifier.

##### Proposition de réponse

*Streptococcus pneumoniae* ou pneumocoque : cocci à Gram positif en diplocoques à l'examen direct du LCS.

Le pneumocoque est une des espèces bactériennes les plus fréquemment responsables de méningite à cet âge.

Par ailleurs, le tympan gauche congestif suggère une porte d'entrée ORL, probable otite associée. Le pneumocoque est un des agents responsables d'otites moyennes aiguës.

#### QUESTION N° 3 :

Après la ponction lombaire, un traitement par céfotaxime par voie IV est instauré.

Justifier le choix de ce traitement antibiotique.

##### Proposition de réponse

Le céfotaxime est une bêta-lactamine utilisée en traitement probabiliste pour le traitement des méningites à LCS trouble.

A forte posologie, il diffuse dans le LCS avec une barrière hématoencéphalique inflammatoire.

Il présente un spectre large couvrant *Haemophilus influenzae* b, méningocoque et pneumocoque.

Il est bactéricide, à action rapide (injection IV).

Il est actif sur la bactérie en cause (examen direct).

C'est une céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération préconisée dans le traitement des méningites à pneumocoque du fait de l'existence de souches de pneumocoque de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines (pénicilline G, amoxicilline).

#### QUESTION N° 4 :

Quel(s) est (sont) l'(les) examen(s) bactériologique(s) nécessaire(s) à la détermination de la sensibilité aux antibiotiques de la bactérie en cause ?

##### Proposition de réponse

Antibiogramme et détermination des Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI) des bêta-lactamines

(pénicilline G, Amoxicilline/Céfotaxime, Ceftriaxone) par E-Test.

**QUESTION N° 5 :**

Décrire le mécanisme de résistance acquise aux bêta-lactamines chez l'espèce de bactéries en cause.

**Proposition de réponse**

Le pneumocoque peut présenter une sensibilité diminuée aux bêta-lactamines (sensibilité intermédiaire ou résistance à la pénicilline G, l'amoxicilline ou une céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération). Ce phénomène est lié à une diminution de l'affinité des protéines liant la pénicilline (PLP) pour les bêta-lactamines (modification de la cible, les PLP), acquise après transformation et recombinaison homologue de gènes de PLP (apparition de gènes mosaïques).

**QUESTION N° 6 :**

Quelles sont les autres espèces bactériennes responsables de ce type d'infection chez des enfants de cet âge ?

**Proposition de réponse**

*Neisseria meningitidis* ou méningocoque  
*Haemophilus influenzae* sérotype b.

**QUESTION N° 7 :**

Par quel moyen l'infection de cette enfant aurait-elle pu être prévenue ?

**Proposition de réponse**

Vaccination antipneumococcique : vaccin multivalent (13 valences, Prevenar 13) conjugué, obligatoire chez l'enfant.  
Il comprend 13 antigènes capsulaires associés à une protéine porteuse.

## Énoncé

Madame L., 28 ans, a eu une perte de connaissance brutale ayant occasionné un traumatisme facial. L'examen médical montre l'existence d'une amnésie post-critique, une confusion, ainsi qu'une morsure de la langue. Depuis, elle a des courbatures et des céphalées. Il s'agit du deuxième épisode de ce genre. Un électroencéphalogramme est réalisé en dehors de la crise et ne montre aucune anomalie. Le médecin lui prescrit du valproate de sodium 500 mg à la posologie de 1 comprimé le soir pendant une semaine puis un comprimé matin et soir.

## Questions

### QUESTION N° 1 :

Quelle hypothèse diagnostique peut être formulée ? Justifier.

#### Proposition de réponse

Madame L. a des crises d'épilepsie généralisée.

Les symptômes en faveur sont : chutes, amnésie post-critique, confusion, morsure de la langue, courbatures et céphalées avec récurrence de crise.

### QUESTION N° 2 :

Citer 5 autres médicaments (et seulement 5) (DCI) pouvant être prescrits en monothérapie chez cette patiente, en cas d'échec du valproate de sodium.

#### Proposition de réponse

Carbamazépine

Phénytoïne

Lamotrigine

Phénobarbital

Clonazepam

Clobazam

### QUESTION N° 3 :

Citer trois facteurs favorisant les crises.

#### Proposition de réponse

Trois facteurs déclenchant les crises :

\* insomnie

\* hyperexcitation audiotogène, visuelle

\* stimulants du système nerveux central : café, alcool, drogues

**QUESTION N° 4 :**

Quelle surveillance biologique particulière doit-on mettre en œuvre lors d'un traitement par le valproate de sodium ?

**Proposition de réponse**

Surveiller la fonction hépatique durant les 6 premiers mois car le valproate de sodium est hépatotoxique (augmentation des transaminases ; cas rares mais graves cas d'hépatites cytolytiques).

Doser régulièrement le valproate de sodium dans le plasma.

**QUESTION N° 5 :**

Un mois après l'instauration du traitement, une nouvelle crise survient.

Un dosage de la concentration plasmatique de valproate de sodium est effectué. La concentration est de 32 mg/L (concentrations thérapeutiques : 40 à 100 mg/L).

Expliquer l'intérêt de réaliser un dosage plasmatique.

Préciser à quel moment se fait le prélèvement sanguin par rapport à la prise médicamenteuse.

Quelle est la démarche thérapeutique suite au résultat du dosage ?

**Proposition de réponse**

- Intérêt du dosage plasmatique : le valproate de sodium est un médicament à marge thérapeutique étroite ; la concentration plasmatique étant corrélée à l'activité du médicament, le dosage permet d'évaluer si la concentration est dans la zone thérapeutique. Ce dosage permet de répondre essentiellement à 3 questions

:

\* La posologie est-elle adaptée ?

\* Le malade prend-il son traitement ? (observance)

\* Existe-t-il une interaction médicamenteuse ?

- Moment du prélèvement sanguin : juste avant la prise médicamenteuse (taux résiduel) après avoir atteint l'état d'équilibre (3 - 4 jours)

- La concentration est ici inférieure à la concentration minimale efficace :

une augmentation de posologie pourra être envisagée compte-tenu de la persistance des crises, après avoir vérifié :

\* la bonne observance

\* l'absence d'interaction (dont celles liées à l'automédication)

\* la bonne tolérance.

**QUESTION N° 6 :**

Quelles sont les conditions de prescription du valproate de sodium chez cette patiente ?

Quelle mesure doit systématiquement être associée à cette prescription ?

**Proposition de réponse**

La prescription initiale annuelle est réservée aux spécialistes (neurologue, psychiatre ou pédiatre) et peut être renouvelée par le généraliste dans la limite d'un an. Un accord de soins doit être signé par la patiente.

Une contraception efficace doit être mise en place en raison des effets tératogènes du valproate de sodium.

**QUESTION N° 7 :**

Madame L. doit se rendre au Cameroun pour 2 semaines en voyage d'affaires.

Chez cette patiente, quel(s) est (sont) le(s) médicament(s) antipaludéen(s) contre-indiqué(s) ? Justifier.

**Proposition de réponse**

La méfloquine est l'antipaludique contre-indiqué car :

\* la méfloquine accélère le métabolisme de l'acide valproïque, ce qui va diminuer son effet anticonvulsivant

\* de plus, la méfloquine présente un effet convulsivant intrinsèque, ce qui va majorer le risque d'apparition d'une crise d'épilepsie.

## Enoncé

Madame V., 82 ans, est admise aux urgences dans un état somnolent et confus.

Son mari nous apprend que sa femme est diabétique, traitée par metformine depuis plus de vingt ans.

Les résultats du bilan demandé en urgence sont les suivants :

SgA pH (à 37 °C) : 7,13

SgA pCO<sub>2</sub> : 25 mmHg

SgA pO<sub>2</sub> : 108 mmHg

SaO<sub>2</sub> : 99 %

Se Protéines : 70 g/L

PI Créatinine : 545 µmol/L

PI Urée : 30 mmol/L

PI Glucose : 6,8 mmol/L

PI Sodium : 140 mmol/L

PI Potassium : 6,0 mmol/L

PI Chlorure : 80 mmol/L

PI Bicarbonate : 8 mmol/L.

## Questions

### QUESTION N° 1 :

Calculer le trou anionique plasmatique. Définir la nature du trouble acidobasique observé chez cette patiente.

#### Proposition de réponse

1. Calcul du trou anionique plasmatique (TA). Plusieurs formules :

Par exemple :  $TA = (Na^+ + K^+) - (Cl^- + Bicarbonate) = 146 - 88 = 58 \text{ mmol/L}$

(valeurs usuelles : 12 - 20 mmol/L).

Le TA est augmenté témoignant d'une augmentation de l'indosé anionique.

2. Nature du trouble acido-basique :

Le pH est diminué : acidose

Le bicarbonate est diminué : acidose métabolique

La pCO<sub>2</sub> est diminuée et la pO<sub>2</sub> est légèrement augmentée : signes d'une compensation respiratoire partielle

NB : La kaliémie augmentée est en rapport avec l'acidose métabolique.

Conclusion : acidose métabolique avec trou anionique plasmatique augmenté.

### QUESTION N° 2 :

Quelles sont les différentes causes possibles de ce type de trouble acidobasique ?

**Proposition de réponse**

Les causes à l'origine d'une acidose métabolique avec trou anionique plasmatique augmenté sont :

\* Production endogène d'acides augmentée :

- acidocétose diabétique : accumulation de corps cétoniques

- acidose lactique : accumulation d'acide lactique

\* Apport exogène d'acides : intoxications.

**QUESTION N° 3 :**

Quelles sont les différentes complications métaboliques aiguës susceptibles d'être observées au cours d'un diabète glucosé ?

Comment les différencier au plan biochimique ? Quel(s) examen(s) complémentaire(s) peut (peuvent) être utile(s) ?

**Proposition de réponse**

Quatre complications métaboliques majeures peuvent apparaître au cours d'un diabète glucosé :

- acidocétose

- coma hyperosmolaire

- acidose lactique

- hypoglycémie (iatrogène).

Au plan biochimique, le tableau suivant permet de différencier ces quatre complications.

	Acidocétose	Coma hyperosmolaire	Acidose lactique	Hypoglycémie
Glycémie	Augmentée	Très augmentée	Peu augmentée	Diminuée
Acidose métabolique	OUI	NON	OUI	NON
Déshydratation	OUI	OUI	NON	NON

D'autres paramètres biologiques sont utiles : corps cétoniques, lactate plasmatique, osmolarité plasmatique.

**QUESTION N° 4 :**

Quel est le trouble métabolique observé chez cette patiente ? Justifier.

Quel examen complémentaire serait nécessaire pour confirmer le diagnostic ?

Quelle est l'origine de cette complication ?

**Proposition de réponse**

Cette patiente présente :

- une glycémie légèrement augmentée ;
- une acidose métabolique avec une augmentation du trou anionique plasmatique ;
- une absence de déshydratation : protéinémie et osmolarité normales (du fait du sodium normal et de la glycémie légèrement augmentée).

Conclusion : suspicion d'une acidose lactique, à confirmer par le dosage du lactate plasmatique.

L'action normoglycémiante de la metformine (biguanide) s'explique en particulier par l'inhibition de la gluconéogenèse hépatique.

La metformine est éliminée par le rein. Au cours d'une insuffisance rénale (c'est le cas ici chez Mme V qui présente une augmentation importante de la créatininémie), il y a accumulation du biguanide responsable d'une inhibition importante de la gluconéogénèse à l'origine d'un défaut de transformation du lactate en pyruvate.

L'accumulation de lactate, due au défaut d'élimination rénale, est responsable de l'acidose métabolique.

#### QUESTION N° 5 :

Quelle est l'alternative thérapeutique à instaurer immédiatement chez cette patiente pour la prise en charge de son diabète ? Justifier.

#### Proposition de réponse

Alternative thérapeutique à instaurer immédiatement : Insuline ou analogues.

Justification :

- Patiente âgée, insuffisance rénale, ayant des troubles de la conscience
- Délai d'action rapide du médicament
- Milieu hospitalier permettant la rapidité de la prise en charge et une surveillance adaptée du traitement.

## Enoncé

Un enfant de 6 ans, 22 kg, revient le 5 septembre d'un séjour au Sénégal. La chimioprophylaxie antimalarique quotidienne est arrêtée le 9 septembre. Le 14 septembre, sa température est de 39 °C et il refuse de s'alimenter.

A la suite de convulsions, il est hospitalisé en pédiatrie pour suspicion de paludisme. A son admission, on note une légère splénomégalie.

## Questions

### QUESTION N° 1 :

Un frottis sanguin est réalisé.

Citer deux autres techniques microscopiques (et seulement deux) et deux techniques non microscopiques (et seulement deux) permettant de poser le diagnostic biologique du paludisme.

#### Proposition de réponse

Autres techniques microscopiques :

- Goutte épaisse
- Quantitative Buffy Coat (QBC) Malaria

Techniques non microscopiques :

- PCR, Lamp (techniques de biologie moléculaire rapide)
- Test de diagnostic rapide (TDR), recherche d'antigènes, immunochromatographie

### QUESTION N° 2 :

A partir de la réception de l'échantillon biologique au laboratoire, en combien de temps le résultat du diagnostic biologique d'accès palustre doit-il être rendu au clinicien ?

#### Proposition de réponse

Les recommandations préconisent un rendu en moins de 2 h après réception de l'échantillon biologique.

Remarque : Le résultat doit être rendu au maximum 4 h après le prélèvement

### QUESTION N° 3 :

L'espèce identifiée est *Plasmodium falciparum*.

Quelles sont alors les caractéristiques du frottis réalisé (aspect général, aspect des hématies et des formes parasitaires présentes) ?

#### Proposition de réponse

\* Aspect général : monotone (présence quasi exclusive de trophozoïtes, quelques gamétocytes, pas de

forme âgée dans le sang périphérique)

\* Hématies parasitées :

- Taille et forme normales

- Pluriparasitisme assez fréquent

\* Stades parasitaires :

- Trophozoïtes (bague à chaton)

- Gamétocytes : en forme de faux

- Les formes âgées sont absentes du sang périphérique

#### QUESTION N° 4 :

Dans ce contexte clinico-biologique, quelle molécule antipaludique doit impérativement être prescrite en première intention ?

Préciser la voie d'administration à l'admission en hospitalisation. Justifier le choix de la molécule prescrite.

#### Proposition de réponse

Traitement : Artesunate en I.V. lente

Chez cet enfant : Accès palustre grave car présence de signes neurologiques : neuropaludisme à *Plasmodium falciparum*.

#### QUESTION N° 5 :

Quelles sont les modalités de suivi biologique de l'efficacité et des effets indésirables d'un tel traitement ?

#### Proposition de réponse

- Suivi de l'efficacité du traitement anti-parasitaire :

Frottis sanguin et goutte épaisse à J3, J7, J28 (objectif: observation de la disparition des formes plasmodiales)

- Suivi des éventuels effets indésirables (hémolyse retardée) :

Numération formule sanguine à J7, J14, J21, J28 (objectif : vérification de l'absence d'anémie post-traitement)

#### QUESTION N° 6 :

Sachant que le médecin avait pris en compte le fait que le Sénégal est en zone de "Multirésistance aux antipaludiques" et compte tenu des éléments du dossier, en déduire la chimioprophylaxie qui a été administrée à cet enfant.

Justifier la réponse, en écartant les autres possibilités de traitement.

**Proposition de réponse**

Chimio prophylaxie administrée : atovaquone + proguanil car :

- Zone de Multirésistance : ce qui exclut la chloroquine ou l'association chloroquine + proguanil

- Prise quotidienne : ce qui exclut la méfloquine

- Enfant de moins de 8 ans, < 40 kg : ce qui exclut la doxycycline

**QUESTION N° 7 :**

La chimio prophylaxie a-t-elle été correctement suivie ? Justifier.

**Proposition de réponse**

La chimio prophylaxie n'a pas été correctement prise car elle devait être poursuivie jusqu'à 7 jours après le retour de la zone d'endémie palustre.

**QUESTION N° 8 :**

Cet enfant a dormi sous une moustiquaire non imprégnée.

Quel répulsif aurait permis d'augmenter l'efficacité de cette protection anti-vectorielle ?

**Proposition de réponse**

La perméthrine.

## Enoncé

Mademoiselle C., 19 ans, se présente aux urgences pour une fièvre à 39 °C apparue brutalement et persistant depuis trois jours ainsi que de très volumineuses adénopathies sous-maxillaires et cervicales bilatérales. La patiente est très asthénique. A la palpation, les adénopathies sont douloureuses. L'examen clinique ne révèle pas d'autres adénopathies, ni d'hépatosplénomégalie. Il n'y a pas d'ictère.

Les résultats de l'hémogramme sont les suivants :

Sg Hémoglobine : 127 g/L

Sg Erythrocytes : 4,70 T/L

Sg Hématocrite : 0,39

Sg Plaquettes : 160 G/L

Sg Leucocytes : 12 G/L

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles : 36 %

Polynucléaires éosinophiles : 2 %

Polynucléaires basophiles : 1 %

Lymphocytes : 58 %

Monocytes : 3 %

Parmi les lymphocytes, présence de très grandes cellules lymphoïdes au cytoplasme hyperbasophile.

Absence de blastes sur le frottis.

## Questions

### QUESTION N° 1 :

Commenter les résultats biologiques après avoir calculé les constantes érythrocytaires.

#### Proposition de réponse

Calcul des constantes érythrocytaires :

VGM : 83 fL

CCMH : 33 %

TCMH : 27 pg

La patiente présente une hyperleucocytose (N : 4 - 10 G/L) avec une hyperlymphocytose à 7 G/L (N : 1 à 4 G/L). Les autres paramètres de l'hémogramme sont normaux, en particulier l'hémoglobine, les constantes érythrocytaires, les polynucléaires neutrophiles (4,3 G/L - N : 2 à 7,5 G/L) et les plaquettes (150 - 450 G/L).

### QUESTION N° 2 :

Compte tenu des éléments cliniques et biologiques, quels examens complémentaires sont nécessaires pour préciser l'étiologie ? Justifier la réponse.

**Proposition de réponse**

L'hyperlymphocytose associée à la présence de grandes cellules lymphoïdes au cytoplasme hyperbasophile sur le frottis, le début brutal du tableau clinique, le caractère douloureux des adénopathies et leur localisation, orientent vers un syndrome mononucléosique.

Il convient de réaliser en première intention des sérologies EBV, CMV, HIV, hépatites et toxoplasmose (liste non exhaustive).

**QUESTION N° 3 :**

Quelle est l'origine des grandes cellules lymphoïdes circulantes ?

**Proposition de réponse**

Il s'agit d'une expansion de lymphocytes T réactionnels à l'infection.

**QUESTION N° 4 :**

Un bilan hépatique est alors réalisé chez la patiente.

PI Activité du complexe prothrombinique (TP) : 101 %

Se Bilirubine totale : 10 µmol/L

Se ALAT : 88 UI/L

Se ASAT : 75 UI/L

Se GGT : 15 UI/L

Commenter ce bilan en justifiant les résultats par rapport au contexte clinico-biologique.

**Proposition de réponse**

Il existe une cytolyse hépatique modérée avec une augmentation des ALAT (N < 45 UI/L) et des ASAT (N < 35 UI/L), avec ALAT/ASAT > 1.

Les autres paramètres sont normaux :

TP : N 70 - 130 % : il n'y a pas de signes d'insuffisance hépato-cellulaire,

GGT N : < 38 UI/L, bilirubine : N < 17 µmol/L : pas de cholestase.

Ce bilan hépatique est compatible avec un syndrome mononucléosique (EBV ou CMV notamment), du fait d'un tropisme hépatique de ces virus.

**QUESTION N° 5 :**

Une antibiothérapie par amoxicilline a été prescrite ainsi que des corticoïdes *per os*.

Commenter cette prescription.

**Proposition de réponse**

Il ne faut jamais prescrire d'amoxicilline dans un syndrome mononucléosique, en raison du risque de rash

1615

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

Dossier N° 5

cutané.

Des corticoïdes *per os* peuvent être prescrits dans les formes sévères.

## EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

## Exercice N° 1 (40 points)

Enoncé

Une solution A est obtenue en additionnant dans une fiole jaugée de 500 mL :

- 1,90 g de monohydrogénophosphate de sodium cristallisé,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  (MM =  $358 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ ),

- 50 mL d'une solution 0,150 M de dihydrogénophosphate de sodium,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$

QSP 500 mL d'eau ultrapure.

Les pKa de l'acide phosphorique sont : 2,23 - 7,21 - 12,32.

Questions

## QUESTION N° 1 :

Quel est le pH de la solution A ?

## Proposition de réponse

1,9 g de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  dans 500 mL correspond à  $[\text{HPO}_4^{2-}] = 1,9 / (358 \times 500 \cdot 10^{-3}) = 0,0106 \text{ M}$

50 mL de la solution de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  à 0,150 M dans 500 mL correspond à  $[\text{H}_2\text{PO}_4^-] = 0,0150 \text{ M}$

Nous sommes en présence d'un mélange  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  et  $\text{HPO}_4^{2-}$

$$\text{pH} = 7,21 + \log \frac{(\text{HPO}_4^{2-})}{(\text{H}_2\text{PO}_4^-)}$$

$$\text{pH} = 7,21 + \log \frac{0,0106}{0,0150} = 7,21 - 0,15 = 7,06 \quad \text{pH} = 7,06$$

## QUESTION N° 2 :

Quelle est la molarité du tampon A ?

## Proposition de réponse

$$\text{Molarité} = [\text{HPO}_4^{2-}] + [\text{H}_2\text{PO}_4^-] = 0,0256 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$$

## QUESTION N° 3 :

Quel volume d'hydroxyde de sodium molaire doit-on ajouter à la solution tampon A pour amener le pH à 7,40 ?

La solution obtenue est la solution tampon B.

## EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

## Exercice N° 1 (40 points)

## Proposition de réponse

Pour que  $\text{pH} = 7,40$ , il faut que  $\log \left( \frac{[\text{HPO}_4^{2-}]}{[\text{H}_2\text{PO}_4^-]} \right) = 0,19$

Soit  $\frac{[\text{HPO}_4^{2-}]}{[\text{H}_2\text{PO}_4^-]} = 1,55$

Quantité initiale de  $\text{H}_2\text{PO}_4^- = 500 \times 0,0150 \text{ mmol} = 7,500 \text{ mmol}$

Quantité initiale de  $\text{HPO}_4^{2-} = 5,307 \text{ mmol}$

Soit,  $x$  la quantité de  $\text{NaOH}$  (en mmol)

Quantité  $\text{HPO}_4^{2-} = 5,307 + x$

Quantité  $\text{H}_2\text{PO}_4^- = 7,500 - x$

Pour que  $\text{pH} = 7,40$ , il faut que  $(5,307 + x) / (7,500 - x) = 1,549$

$x = 2,5 \text{ mmol}$  de  $\text{NaOH}$

Soit  $V_{\text{NaOH}} = 2,5 \text{ mL}$

## QUESTION N° 4 :

Quelle est l'osmolarité de la solution B ? On négligera la variation de volume associée à l'addition d'hydroxyde de sodium.

## Proposition de réponse

Osmolarité =  $[\text{Na}^+]_{\text{total}} + [\text{HPO}_4^{2-}] + [\text{H}_2\text{PO}_4^-]$

$[\text{HPO}_4^{2-}] + [\text{H}_2\text{PO}_4^-] = 0,0256 \text{ M}$

La concentration totale de  $\text{Na}^+$  provient de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  et  $\text{NaOH}$

$[\text{Na}^+]_{\text{total}} = (2 \times 0,0106) + 0,0150 + (2,5 \cdot 10^{-3} / 0,5) = 0,0412 \text{ M}$

Osmolarité =  $0,0256 + 0,0412$

Osmolarité =  $0,0668 \text{ Osmol} \cdot \text{L}^{-1} = 66,8 \text{ mOsmol} \cdot \text{L}^{-1}$  (ou  $66,8 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )

## QUESTION N° 5 :

Quelle masse de chlorure de sodium faut-il ajouter à 500 mL de la solution B pour obtenir une solution iso-osmotique au plasma à  $300 \text{ mOsmol} \cdot \text{L}^{-1}$  ?

La masse molaire de  $\text{NaCl}$  est de  $58,5 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ .

## Proposition de réponse

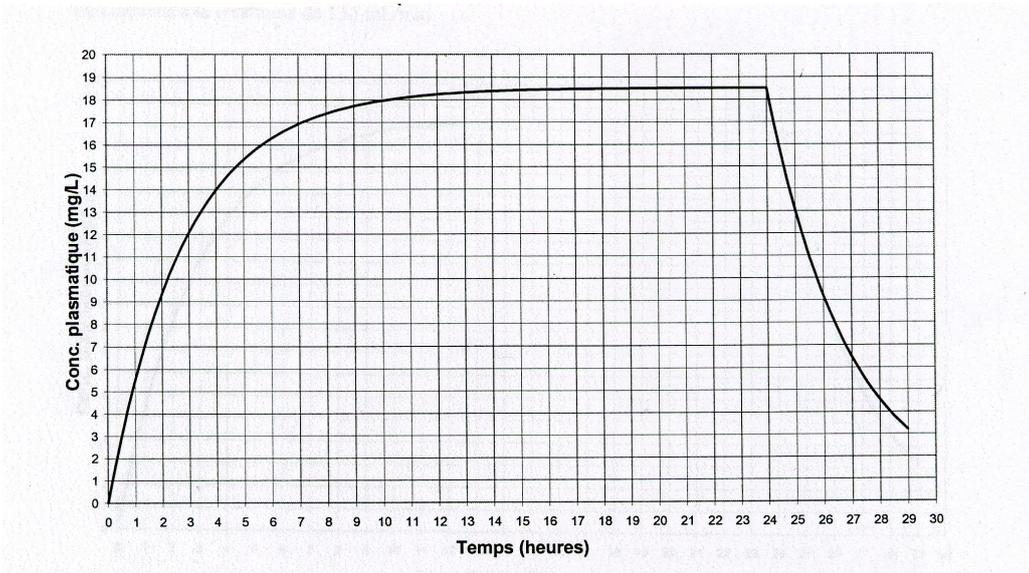
Pour obtenir une osmolarité de  $300 \text{ mOsmol} \cdot \text{L}^{-1}$  il faut ajouter  $233,2 \text{ mOsmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , soit  $116,6 \text{ mOsmol}$  pour 500 mL de solution B.

$\text{NaCl}$  apporte 2 mOsmoles par mmol.

On ajoutera  $58,3 \text{ mmol}$  de  $\text{NaCl}$  dans 500 mL, soit  $3,41 \text{ g}$  de  $\text{NaCl}$ .

Enoncé

Une dose de 2 grammes d'un médicament a été administrée à un patient A par perfusion intraveineuse pendant 24 heures. La figure ci-dessous représente la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps. Ce patient a une clairance de la créatinine de  $135 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ .

Questions

## QUESTION N° 1 :

A l'aide du graphique, déterminer la constante de vitesse d'élimination, la clairance d'élimination et le volume de distribution du médicament. Justifier les réponses.

**Proposition de réponse**

L'état d'équilibre étant atteint (selon le graphique),  $Cl = R_0 / C_{ss}$  où  $R_0$  (vitesse de perfusion =  $2 \text{ g}/24 \text{ h} = 83 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1}$ ),  $C_{ss}$  (concentration à l'état d'équilibre) et  $Cl$  (clairance d'élimination).

$$Cl = 83/18,5 = 4,49 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$$

$t_{1/2}$  correspond au temps nécessaire pour passer de  $C = 0$  à  $C = C_{ss} / 2$  (en début de perfusion) ou temps nécessaire pour passer de  $C$  fin de perf (=  $C_{ss}$ , ici) à  $C$  fin de perf ( $C_{ss} / 2$ ) ; graphiquement :  $t_{1/2} = 2 \text{ h}$ .

$$k \text{ (constante de vitesse d'élimination)} = \text{Ln}2 / t_{1/2} = 0,7 / 2 = 0,35 \text{ h}^{-1}$$

$$V = Cl / k = 4,49 / 0,35 = 12,8 \text{ L}$$

## EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

## Exercice N° 2 (40 points)

## QUESTION N° 2 :

Sachant que ce médicament est éliminé uniquement par voie rénale sous forme inchangée et qu'il ne subit ni réabsorption, ni sécrétion tubulaire au niveau rénal, quelle est sa fraction libre plasmatique chez ce patient ?

## Proposition de réponse

Pour ce médicament :  $Cl = Cl_r$  (clairance rénale) et  $Cl_r = Cl_{FG}$  (puisque non réabsorbé et non sécrété).

Or  $Cl_{FG} = f_u \times DFG$  avec

DFG = débit de filtration glomérulaire du patient, ici  $135 \text{ mL/min} = 8,1 \text{ L.h}^{-1}$  et

$f_u$  = fraction libre plasmatique du médicament

Donc  $4,49 = f_u \times 8,1 \text{ L.h}^{-1}$

$f_u = 0,55$  (soit 55 %)

## QUESTION N° 3 :

Soit un autre patient (B) présentant une clairance de la créatinine similaire à celle du patient (A) mais chez qui la fraction libre du médicament est supérieure à celle du patient (A).

- Quelle(s) peut (peuvent) être la (les) cause(s) de cette différence pharmacocinétique ?
- Le temps de demi-vie du médicament chez le patient (B) sera-t-il équivalent, inférieur ou supérieur à celui du patient (A) ? Justifier.

## Proposition de réponse

a) Cela peut être dû à la diminution des concentrations de la (ou des) protéine(s) sur laquelle (lesquelles) se fixe ce médicament ou au déplacement du médicament de ses sites de fixation du fait d'une interaction médicamenteuse (peu probable compte-tenu du faible % de fixation du médicament).

b)  $f_{u,B} > f_{u,A}$ , donc  $Cl_{FG,B} > Cl_{FG,A}$ ,  $Cl_B > Cl_A$  avec  $Cl_B / Cl_A = f_{u,B} / f_{u,A}$  puisque les débits de filtration glomérulaire des deux patients sont égaux.

$V = V_{\text{plasma}} + V_{\text{tissus}} \times f_u / f_{u,T}$  où  $V_{\text{plasma}}$  = volume du plasma ;  $V_{\text{tissus}}$  = volume des autres tissus ;  $f_{u,T}$  = fraction libre du médicament au niveau tissulaire.

Puisque  $t_{1/2} = \ln 2 \times V / Cl$  :  $t_{1/2} B / t_{1/2} A = (V_B \times Cl_A) / (V_A \times Cl_B) = (V_B / V_A) \times (f_{u,A} / f_{u,B})$  ;

or  $V_B / V_A < f_{u,B} / f_{u,A}$ , donc  $t_{1/2} B / t_{1/2} A < 1$

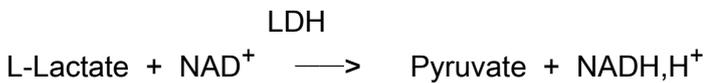
ou, plus simplement, du fait de la défixation, la clairance chez B augmente par rapport à celle chez A du même facteur que  $f_u$  ; le volume de distribution augmente également mais d'un facteur moindre.

Donc le temps de demi-vie diminue chez le patient B.

## Enoncé

On souhaite déterminer l'activité enzymatique de la lactate déshydrogénase (LDH, EC 1.1.1.27) contenue dans une solution d'extrait de tissu musculaire partiellement purifié.

Le principe réactionnel est le suivant, à pH 9,4 (37,0 °C) :



Le mode opératoire retenu est le suivant :

- Pré-incuber 3,00 mL de réactif dans une cuve de 1 cm de trajet optique, placée dans un spectrophotomètre thermostaté à 37,0 °C
- Ajouter 150 µL de la solution d'extrait tissulaire, préalablement dilué au 1/100<sup>ème</sup>
- Mélanger et lire les absorbances toutes les 30 s à 340 nm.

La variation d'absorbance maximale moyenne mesurée ( $\Delta A / 30 \text{ s}$ ) est de 0,032.

## Questions

### QUESTION N° 1 :

Quels sont les composants présents dans le réactif ?

Quelles sont les conditions liées à leurs concentrations respectives ?

#### Proposition de réponse

Composants présents dans le réactif :

- L-Lactate et  $\text{NADH,H}^+$  en large excès, pour être en concentrations saturantes vis-à-vis de la LDH. Dans la pratique, leurs concentrations dans le milieu réactionnel doivent être supérieures à 10 fois leurs  $K_M$  respectifs vis-à-vis de la LDH,

- Un système tampon à pH 9,4.

### QUESTION N° 2 :

Justifier le choix de la longueur d'onde pour réaliser les mesures d'absorbance.

Préciser le sens de variation de l'absorbance à cette longueur d'onde.

#### Proposition de réponse

Pour déterminer l'activité de la LDH selon le principe retenu, on mesure la variation d'absorbance à 340 nm, longueur d'onde qui correspond au maximum d'absorption de  $\text{NADH,H}^+$  (alors que  $\text{NAD}^+$  n'absorbe pas à cette longueur d'onde).

La réaction allant dans le sens de la formation de  $\text{NADH,H}^+$ , on observera une augmentation de

## EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

## Exercice N° 3 (40 points)

l'absorbance, dont la vitesse est proportionnelle à la concentration en activité LDH contenue dans la cuve.

## QUESTION N° 3 :

Calculer la concentration en activité LDH (en U/L) contenue dans le milieu réactionnel et dans la solution d'extrait tissulaire partiellement purifié.

On donne le coefficient d'absorbance linéique molaire ( $\epsilon$ ) du  $\text{NADH}, \text{H}^+$  :  $6300 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ .

## Proposition de réponse

Il découle de la loi de Beer-Lambert ( $A = \epsilon \cdot c \cdot l$ ) et de la définition de l'unité d'activité enzymatique U (nombre de micromoles de produit de réaction libéré par minute ou nombre de micromoles de substrat consommé par minute) que :

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

Avec :

- $\epsilon = 6300 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$
- $l = 1 \text{ cm}$
- $\times 10^6$  pour passer de mol à  $\mu\text{mol}$
- $\Delta A / 30 \text{ s} = 0,032 \rightarrow \Delta A / \text{min} = 0,064$

D'où,

- dans le milieu réactionnel, LDH = 10,16 U/L
- dans la solution d'extrait tissulaire partiellement purifié (en tenant compte de la dilution dans le milieu réactionnel et de la dilution initiale) :

$$\text{LDH} = (10,16 \times 3,15/0,15) \times 100 = 21336 \text{ U/L.}$$

## QUESTION N° 4 :

Pour obtenir l'extrait tissulaire partiellement purifié, on est parti de 50 mL d'une solution centrifugée d'un homogénat initial ayant une concentration catalytique en LDH de 8300 U/L et contenant 15,6 g/L de protéines.

Après purification, on obtient 15 mL d'une solution dont la concentration en protéines est de 0,85 g/L.

- Quel est le rendement de la purification de la LDH ?
- Quelle est l'activité spécifique de la solution d'homogénat initial ?
- Quelle est l'activité spécifique de la solution d'extrait partiellement purifié ?
- Quel est le degré de purification de la LDH ?

## Proposition de réponse

## EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

## Exercice N° 3 (40 points)

a. Calcul du rendement :

Homogénat initial :

Volume = 50 mL ; [LDH] = 8300 U/L

Il contient donc une quantité de LDH de  $8300 \times (50/1000) = 415 \text{ U}$

Solution d'extrait tissulaire partiellement purifié :

Volume = 15 mL ; [LDH] = 21336 U/L

Elle contient donc une quantité de LDH de  $21336 \times (15/1000) = 320 \text{ U}$

D'où, rendement =  $320/415 = 77,1 \%$

b. Activité spécifique de l'homogénat initial :

[protéines] = 15,6 g/L ; [LDH] = 8300 U/L

Activité spécifique =  $8300/15,6 = 532 \text{ U/g}$

c. Activité spécifique de la solution partiellement purifiée :

[protéines] = 0,85 g/L ; [LDH] = 21336 U/L

Activité spécifique =  $21336/0,85 = 25101 \text{ U/g}$

d. Degré de purification :

$25101/532 = 47,2$

## QUESTION N° 5 :

Préciser la structure macromoléculaire des isoenzymes de la LDH.

Quelle est l'isoenzyme qui prédomine dans le muscle squelettique ?

Quelle est l'isoenzyme qui prédomine dans le muscle cardiaque ?

## Proposition de réponse

La LDH est un tétramère de deux sous-unités codées par des gènes différents : les sous-unités H et M, conduisant à 5 isoenzymes (LDH-1 à LDH-5) correspondant aux tétramères H4, H3M, H2M2, HM3 et M4.

Isoenzyme qui prédomine dans le muscle squelettique : LDH-5 (ou M4)

Isoenzyme qui prédomine dans le muscle cardiaque : LDH-1 (ou H4).

## Enoncé

Un médicament antiviral A administré par voie intraveineuse a fait l'objet d'un essai clinique en double aveugle chez 200 patients adultes hospitalisés pour infection virale avec insuffisance respiratoire.

N.B. : Les questions sont indépendantes.

## Questions

### QUESTION N° 1 :

Tous les patients présentent à l'inclusion dans l'étude un score de statut clinique entre 4 et 7.  
Un score de 1 indique un complet rétablissement et un score de 8, le décès.

La randomisation a été stratifiée par sévérité de la maladie (score du statut clinique).

Le critère principal de jugement était le temps de récupération qui correspondait à un statut clinique inférieur à 4 ( $< 4$ ).

Lors de l'inclusion, la randomisation conduit aux résultats suivants :

	Groupe	
	Antiviral A	Placebo
score 4	2	3
score 5	48	43
score 6	22	22
score 7	28	32

La randomisation a-t-elle été correctement menée ?

Prendre un risque de 10 %.

### Proposition de réponse

#### Test d'indépendance du Khi-Deux

H0 : Indépendance entre le statut clinique des patients à l'inclusion et le groupe (Antiviral A ou placebo) auquel ils sont attribués

H1 : Liaison entre le statut clinique des patients à l'inclusion et le groupe (Antiviral A ou placebo) auquel ils sont attribués

Les conditions d'application portant sur les effectifs théoriques  $\geq 5$  ne sont pas satisfaites pour le score 4. Dans les deux groupes (Antiviral A ou placebo), sous H0, l'effectif théorique est 2,5.

En conséquence, les résultats correspondants aux patients inclus avec des scores de 4 et de 5 sont regroupés.

Tableau final des effectifs observés (obs) et des effectifs théoriques (théor) calculés sous H0 :

	Groupe		
obs/théor	Antiviral A	Placebo	Total
score 4- 5	50/48	46/48	96
score 6	22/22	22/22	44
score 7	28/30	32/30	60
Total	100	100	200

$$\chi_{obs}^2 = \sum_{i,j} \frac{o_{ij}^2}{c_{ij}} - n = 0,433$$

$$\chi_{obs}^2 = 0,433 < 4,605 = \chi_{10\% 2 ddi}^2 \Rightarrow \text{Non Rejet de } H_0 \text{ au risque } 10\%$$

On ne peut pas conclure à une liaison significative à 10 % entre le statut clinique des patients à l'inclusion et le groupe auquel ils sont attribués au risque 10 %.

#### QUESTION N° 2 :

Parmi les 200 patients recrutés dans cet essai, 62 patients du groupe Antiviral A et 52 patients du groupe placebo se sont rétablis.

Ces résultats sur la survenue du rétablissement sont-ils en faveur de l'Antiviral A pour le traitement des patients infectés par le virus ? Effectuer un test bilatéral (au risque de 5 %).

#### Proposition de réponse

Test de comparaison de deux proportions observées, échantillons indépendants.

$$H_0: \pi_A = \pi_P \quad H_1: \pi_A \neq \pi_P$$

$$n_A = 100, f_A = \frac{62}{100} = 0,62 \quad n_P = 100, f_P = \frac{52}{100} = 0,52$$

$$f = \frac{n_A f_A + n_P f_P}{n_A + n_P} = \frac{62 + 52}{200} = 0,57$$

$$\varepsilon_c = \frac{f_A - f_P}{\sqrt{f(1-f) \times \left(\frac{1}{n_A} + \frac{1}{n_P}\right)}} = 1,428$$

$$|\varepsilon_c| = 1,428 < 1,96 \Rightarrow \text{Non Rejet de } H_0 \text{ à } 5\%$$

On ne montre pas de différence significative entre les proportions de patients rétablis dans les deux groupes, Antiviral A et placebo, au risque 5 %.

Ce résultat n'est pas en faveur de l'Antiviral A.

#### QUESTION N° 3 :

Pour les 114 patients rétablis, la durée avant leur rétablissement est de 11 jours en moyenne dans le groupe Antiviral A ( $n_A = 62$ ) avec un écart-type estimé de 3 jours.

Elle est de 15 jours en moyenne dans le groupe placebo ( $n_P = 52$ ) avec un écart-type estimé de 4 jours.

Les durées de rétablissement des patients diffèrent-elles entre les deux groupes ? Effectuer un test bilatéral (au risque de 1 %).

**Proposition de réponse**

**Test de comparaison de deux moyennes observées, échantillons indépendants**

$$H_0: \mu_A = \mu_P \quad H_1: \mu_A \neq \mu_P$$

$$n_A = 62, \bar{x}_A = 11, s_A = 3 \quad n_P = 52, \bar{x}_P = 15, s_P = 4$$

$$\varepsilon_c = \frac{\bar{x}_A - \bar{x}_P}{\sqrt{\frac{s_A^2}{n_A} + \frac{s_P^2}{n_P}}} = \frac{11 - 15}{\sqrt{\frac{3^2}{62} + \frac{4^2}{52}}} = -5,944$$

$$|\varepsilon_c| = 5,944 > 2,576 \Rightarrow \text{Rejet de } H_0 \text{ à } 1\%$$

La durée avant rétablissement est significativement différente en moyenne entre les deux groupes au risque 1 %.

Ce résultat est en faveur de l'Antiviral A.

**QUESTION N° 4 :**

La moyenne d'âge (x) des patients du groupe placebo (n = 100) est de 60 ans (écart-type estimé de 15 ans) et leur indice de masse corporelle (y) moyen est de 26,5 kg/m<sup>2</sup> (écart-type estimé de 5,4 kg/m<sup>2</sup>).

- Déterminer la droite de régression de l'indice de masse corporelle (y) en fonction de l'âge (x). Garder 3 chiffres significatifs pour les paramètres estimés de la droite de régression.
- Effectuer un test de pente nulle (au risque de 5 %). L'écart-type de l'estimateur de la pente théorique (erreur type de la pente) est estimé à  $s_{B_1} = 0,0352$ . Interpréter le résultat.
- Donner l'indice de masse corporelle prédit pour un âge de 50 ans.

On donne :  $\sum xy = 157\,020$

**Proposition de réponse**

**a) Droite de régression de l'indice de masse corporelle (y) en fonction de l'âge (x)**

$$y = b_0 + b_1 x$$

$$n = 100 \quad \bar{x} = 60 \quad s_x = 15 \quad \bar{y} = 26,5 \quad s_y = 5,4 \quad \sum xy = 157020$$

$$b_1 = \frac{1}{n-1} \frac{(\sum xy - n \times \bar{x} \times \bar{y})}{s_x^2} = -0,0889 \quad b_0 = \bar{y} - b_1 \bar{x} = 31,8$$

$$y = 31,8 - 0,0889 x$$

**b) Test de pente nulle**

$$H_0: \beta_1 = 0 \quad H_1: \beta_1 \neq 0$$

$$t_c = \frac{\beta_1}{s_{\beta_1}} = \frac{-0,0889}{0,0352} = -2,53$$

$$|t_c| = 2,53 > 2,042 = t_{5\%;30ddl} > t_{5\%;98ddl} \Rightarrow \text{Rejet de } H_0 \text{ à } 5\%$$

La pente de la droite de régression de l'indice de masse corporelle en fonction de l'âge est significativement différente de 0 au risque 5 % dans cette étude.

c) l'indice de masse corporelle prédit pour un âge de 50 ans.

50 ans est dans l'étendue des valeurs de l'âge puisque 50 est à moins d'un écart-type de la moyenne de l'âge.

Un indice de masse corporelle de  $27,4 \text{ kg/m}^2$  est prédit pour un patient de 50 ans.

Enoncé

Le lutécium-177 ( $^{177}\text{Lu}$ ) est un radionucléide émetteur de particules bêta moins ( $\beta^-$ ). Des rayonnements gamma sont également émis lors de cette décroissance, principalement de 113 keV et 208 keV.

La période physique du  $^{177}\text{Lu}$  est de 6,647 jours.

Cet isotope peut être utilisé pour le marquage de l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) pour former du [ $^{177}\text{Lu}$ ]-PSMA, utilisé dans le traitement par radiothérapie métabolique des carcinomes prostatiques.

Données :

- Constante d'Avogadro :  $N_A = 6,02 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$
- Équivalent énergétique de l'unité de masse atomique :  $1 \text{ u} = 1 \text{ uma} = 931,5 \text{ MeV}/c^2$
- $1 \text{ eV} = 1,6 \cdot 10^{-19} \text{ J}$
- $W_T$  facteur de pondération tissulaire de la prostate (à laquelle la tumeur sera ici assimilée) = 0,01
- $W_R$  facteur de pondération lié aux rayonnements  $\beta^-$ ,  $\beta^+$  et X = 1
- $\mu$  : coefficient d'atténuation linéique du plexiglas =  $5,35 \text{ cm}^{-1}$
- Numéro atomique de quelques éléments :

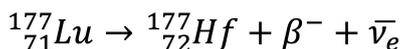
Z	69	70	71	72	73
Symbole	Tm	Yb	Lu	Hf	Ta
Nom	Thulium	Ytterbium	Lutécium	Hafnium	Tantale
Masse atomique (u)	168,93421	173,93886	176,94376	176,94323	179,94572

Questions

QUESTION N° 1 :

Écrire l'équation de désintégration par émission  $\beta^-$  du lutécium-177.

Identifier la (les) particule(s) émise(s), ainsi que le noyau fils en précisant son symbole, son numéro atomique et son nombre de masse.

**Proposition de réponse**

Lors de la désintégration du lutécium-177, on observe une émission d'une particule  $\beta^-$ . Cette réaction due à un excès de neutrons est isobarique (conservation du nombre de masse) et entraîne l'augmentation du nombre de protons 71 à 72) et l'émission d'un antineutrino électronique.

Le noyau fils est un atome d'hafnium ( $A = 177$ ,  $Z = 72$ ).

QUESTION N° 2 :

Calculer l'énergie cinétique maximale (en MeV) emportée par le rayonnement  $\beta^-$ .

## Proposition de réponse

$$E_{\beta_{max}} = (M_{^{177}_{71}\text{Lu}} - M_{^{177}_{72}\text{Hf}}) \cdot c^2 = (176,94376 - 176,94323) \times 931,5 = 0,494 \text{ MeV}$$

## QUESTION N° 3 :

Afin de réaliser le radiomarquage du PSMA, on dispose d'une solution de 9,5 GBq de lutécium-177 d'activité volumique 40 GBq/mL, dans de l'acide chlorhydrique 0,04 M.

- Calculer la masse totale de lutécium-177 présente dans le flacon
- Calculer le volume total de solution dans le flacon
- Calculer le pH de la solution de lutécium-177
- Calculer l'activité en [ $^{177}\text{Lu}$ ]-PSMA obtenue, sachant que le rendement de marquage, tenant compte de la décroissance, est de 80 %.

## Proposition de réponse

a.

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

$$T = 6,647 \text{ jours} = 574\,300 \text{ s} ; \lambda = 1,207 \cdot 10^{-6} \text{ s}^{-1}$$

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

$$N = 0,79 \cdot 10^{16} \text{ noyaux de lutécium-177}$$

$$n = N / N_{\text{avogadro}} = 0,131 \cdot 10^{-7} \text{ mol de lutécium-177}$$

$$m = n \cdot M = 0,131 \cdot 10^{-7} \times 177 = 23,13 \cdot 10^{-7} \text{ g soit } 2,318 \text{ } \mu\text{g de lutécium-177}$$

b.

$$\text{Activité volumique} = \text{Activité} / \text{Volume}$$

$$\text{Donc Volume} = \text{Activité} / \text{activité volumique} = 9,5 / 40 = 0,2375 \text{ mL}$$

c.

$$\text{pH} = -\log_{10}[\text{H}^+] = -\log_{10}(0,04) = 1,4$$

d.

$$9,5 \times 0,80 = 7,6 \text{ GBq}$$

## QUESTION N° 4 :

Cette solution de [ $^{177}\text{Lu}$ ]-PSMA est ensuite immédiatement formulée pour injection (solution pour perfusion), calibrée au lundi 7 juin 2021 à 12 h, dans un volume total de 20 mL.

Calculer l'activité volumique de la solution pour perfusion à la date et l'heure de calibration.

## Proposition de réponse

$$\text{Activité volumique} = \text{Activité} / \text{Volume}$$

## EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

## Exercice N° 5 (40 points)

$$= 7\,600 \text{ MBq} / 20 \text{ mL} = 380 \text{ MBq/mL}$$

## QUESTION N° 5 :

Dans le cadre de la prise en charge thérapeutique de son cancer de la prostate, cette solution de [ $^{177}\text{Lu}$ ]-PSMA est perfusée à un patient le mardi 8 juin 2021 à 14 h.

Quelle activité lui sera administrée ?

## Proposition de réponse

$$A = A_0 \cdot e^{-\lambda t} = 7\,600 \times e^{-1,207 \cdot 10^{-6} \times 26 \times 3\,600} = 7\,600 \times 0,893 = 6\,787 \text{ MBq}$$

## QUESTION N° 6 :

Suite à cette administration de [ $^{177}\text{Lu}$ ]-PSMA, l'énergie absorbée par la tumeur ( $E_{\text{Ab}}$ ), issue du rayonnement  $\beta^-$ , est égale à  $1,25 \cdot 10^{12}$  MeV (rayonnement  $\beta^-$  principal).

Sachant que la tumeur de ce patient pèse environ 10 g, quelle est la dose absorbée à la tumeur ?

## Proposition de réponse

$$\text{Dose absorbée : } D = E_{\text{Ab}} / m$$

Avec D en Gray ou J/kg

$$E_{\text{Ab}} \text{ en Joules (1 eV} = 1,6 \cdot 10^{-19} \text{ J)}$$

m en kg

$$D = (1,25 \cdot 10^{18} \cdot 1,6 \cdot 10^{-19}) / 10 \cdot 10^{-3} = 20 \text{ Gy}$$

## QUESTION N° 7 :

Dans le cadre de la prise en charge de son carcinome prostatique, ce patient reçoit un total de 6 cycles de traitement par [ $^{177}\text{Lu}$ ]-PSMA, tels que celui décrit ci-dessus. Il bénéficie par ailleurs d'une imagerie TEP à la [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorocholine (dose efficace = 12 mSv par examen), de 2 autres examens TEP au [ $^{68}\text{Ga}$ ]-PSMA (dose efficace = 11,5 mSv par examen), d'un scanner corps entier (dose efficace = 15 mSv par examen), et de 2 IRM.

Déterminer la dose efficace totale correspondant au détriment global pour ce patient, dans le cadre de sa prise en charge.

## Proposition de réponse

$$[^{177}\text{Lu}]\text{-PSMA : Dose absorbée} = 20 \text{ Gy par cycle (20} \times 6 = 120 \text{ Gy au total)}$$

$$\text{Dose équivalente (} W_R = 1) = 120 \text{ Sv}$$

$$\text{Dose efficace} = \text{Dose équivalente} \times W_T = 120 \times 0,01 = 1,2 \text{ Sv}$$

A cela on ajoute 1 x 12 mSv ([ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorocholine) + 2 x 11,5 mSv ([ $^{68}\text{Ga}$ ]-PSMA) + 1 x 15 mSv (scanner corps entier)

$$\text{Soit au total} = 1,25 \text{ Sv}$$

## QUESTION N° 8 :

Calculer l'épaisseur d'un écran de plexiglas nécessaire pour réduire d'un facteur 100 le débit de dose d'exposition du personnel lors de la perfusion.

## Proposition de réponse

$I$  : nombre de rayons émergents

$I_0$  : nombre de rayons incidents

$x$  : épaisseur de l'écran (cm)

$\mu$  : coefficient d'atténuation linéique ( $\text{cm}^{-1}$ )

$$I = I_0 \cdot e^{-\mu x}$$

$$I = I_0 / 100 = I_0 \cdot e^{-\mu x}$$

$$100 = e^{\mu x}$$

$$\ln(100) = \mu x$$

$$x = \ln(100) / \mu = 0,86 \text{ cm}$$