

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

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

## Question N°1

S

Quelle est la thérapeutique indiquée chez un sujet intoxiqué par l'aspirine ?

- A - Chlorhydrate d'arginine
- B - Acétazolamide (DIAMOX®)
- C - N-acétylcystéine
- D - Exsanguino-transfusion
- E - Sérum bicarbonaté isotonique (diurèse alcaline)

## Question N°2

S

Parmi les propositions suivantes concernant la lévodopa, laquelle est fausse ?

- A - C'est un alpha amino-acide
- B - Elle est toujours associée à un inhibiteur de la dopa-décarboxylase
- C - Elle doit être administrée au milieu du repas
- D - Elle inhibe la catéchol O-méthyl transférase
- E - Elle est potentialisée par les agonistes dopaminergiques

## Question N°3

S

Parmi les propositions suivantes concernant la minocycline, laquelle est fausse ?

- A - Elle est lipophile
- B - Elle a un temps de demi-vie d'élimination de l'ordre de 20 h
- C - Elle est active sur les germes intracellulaires
- D - Elle inhibe la synthèse protéique des bactéries sensibles
- E - Elle n'est pas administrable par voie orale

## Question N°4

S

On titre une solution molaire d'ammoniaque ( $pK_a \text{ NH}_4^+ / \text{NH}_3 = 9,25$ ) par une solution de HCl molaire. Parmi les propositions suivantes concernant le point d'équivalence, laquelle est exacte ?

- A - Il se situe en milieu alcalin
- B - Il peut être mis en évidence avec une électrode de platine
- C - Il est mis en évidence par la phénolphtaléine ( $pK_a \text{ phénolphtaléine} = 9,00$ )
- D - Il est mis en évidence par l'hélianthine ( $pK_a \text{ hélianthine} = 3,60$ )
- E - Il est mis en évidence par l'apparition d'un précipité

## Question N°5

S

Parmi les lipoprotéines suivantes, quelle est celle qui possède la densité la plus basse ?

- A - LDL
- B - VLDL
- C - Chylomicrons
- D - HDL
- E - Lp(a)

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

## Question N°6

S

Quel est l'antibiotique qui n'agit pas par perturbation de la synthèse des protéines bactériennes après fixation au niveau ribosomal ?

- A - La tobramycine
- B - L'érythromycine
- C - La doxycycline
- D - La rifampicine
- E - La minocycline

## Question N°7

S

Parmi les propositions suivantes concernant les propriétés pharmacocinétiques du propranolol, quelle est celle qui est fautive ?

- A - Il est résorbé au niveau du tube digestif
- B - Il subit un fort effet de premier passage hépatique
- C - Il passe la barrière hémato-encéphalique (BHE)
- D - Il peut être retrouvé dans le lait maternel
- E - Il est principalement éliminé sous forme inchangée dans les urines

## Question N°8

S

Quelle est la proposition exacte ? Dans l'espèce humaine, le nombre de chromosomes des cellules somatiques est

- A - 36
- B - 72
- C - 46
- D - 23
- E - 100

## Question N°9

S

A quel stade de la mitose est réalisé le caryotype standard ?

- A - Prophase
- B - Métaphase
- C - Anaphase
- D - Télophase
- E - Interphase

## Question N°10

S

Parmi les propositions suivantes relatives aux immunoglobulines E, laquelle est exacte ?

- A - Elles possèdent quatre domaines constants sur leur chaîne lourde
- B - Elles franchissent la barrière placentaire
- C - Elles sont synthétisées au cours de la réponse primaire
- D - Elles activent la voie classique du complément
- E - Elles présentent deux sous-classes

## 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 parasites suivants, quel(s) est (sont) celui (ceux) qui peut (peuvent) se localiser à un de leurs stades dans le foie humain ?

- A - *Enterobius vermicularis*
- B - *Tænia saginata*
- C - *Plasmodium falciparum*
- D - *Entamœba histolytica*
- E - *Schistosoma mansoni*

## Question N°12

M

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

- A - C'est une molécule immunogène
- B - Il est capable de se combiner *in vitro* avec l'anticorps correspondant
- C - C'est un phospholipide
- D - C'est un adjuvant des vaccins
- E - C'est une molécule de masse moléculaire en général inférieure à 1000 Da

## Question N°13

M

Parmi les propositions suivantes, quelle(s) est (sont) celle(s) qui est (sont) exacte(s) ?  
Les agents de levures appartiennent au genre

- A - *Aspergillus*
- B - *Candida*
- C - *Trichophyton*
- D - *Cryptococcus*
- E - *Microsporum*

## Question N°14

M

Quel(s) est (sont) le(s) paramètre(s) biologique(s) susceptible(s) d'être augmenté(s) sous l'effet d'un traitement prolongé par les sulfamides diurétiques ?

- A - Urémie
- B - Glycémie
- C - Kaliémie
- D - Natrémie
- E - Uricémie

## Question N°15

M

Quelles sont les propositions qui sont exactes ?

Lors de l'extraction d'un acide organique (AH) en solution dans l'eau par l'heptane

- A - Il faut que la solution aqueuse soit à un pH supérieur au pKa AH/A<sup>-</sup>
- B - Il peut y avoir des phénomènes d'association en phase organique modifiant le taux de distribution
- C - Le taux de distribution dépend du pH de la phase aqueuse
- D - Le coefficient de partage dépend du pH de la phase aqueuse
- E - Le rendement de l'extraction ne dépend pas du pH de la phase aqueuse

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

## Question N°16

M

Quelles sont les substances méthémoglobinisantes ?

- A - Benzocaïne
- B - Amoxicilline
- C - Hypochlorite de sodium
- D - Nitrobenzène
- E - Aniline

## Question N°17

M

Parmi les antidotes suivants, quel(s) est (sont) celui (ceux) que l'on peut utiliser lors d'une intoxication aiguë par l'éthylène glycol ?

- A - EDTA
- B - Glutathion
- C - Ethanol
- D - Pénicillamine
- E - 4-méthylpyrazole (fomépipazole)

## Question N°18

M

Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) concernant l'intoxication par l'héroïne ?

- A - Elle entraîne des troubles de conscience
- B - Elle entraîne une mydriase
- C - Elle entraîne un état de tolérance
- D - Elle entraîne une dépression respiratoire
- E - Elle n'entraîne pas de dépendance physique

## Question N°19

M

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

- A - Il est antalgique
- B - Il est antipyrétique
- C - Il est anti-inflammatoire
- D - Il donne naissance à un métabolite hépatotoxique : la N-acétylparabenzoinone
- E - Il est métabolisé en para-aminophénol

## Question N°20

M

Parmi les propositions suivantes concernant l'hémagglutinine du virus de la grippe A, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A - Elle induit la production d'anticorps neutralisants
- B - Elle induit la production d'anticorps inhibant l'hémagglutination
- C - Elle est antigéniquement stable
- D - Elle est portée par la nucléocapside
- E - Elle est présente dans le vaccin antigrippal

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

## Question N°21

M

Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) s'applique(nt) à *Streptococcus agalactiae* ?

- A - C'est un streptocoque du groupe A
- B - Il est responsable d'angines
- C - Il est responsable d'infections néonatales
- D - Il est résistant aux pénicillines du groupe A
- E - Il forme des colonies hémolytiques sur gélose au sang

## Question N°22

M

A quels antibiotiques, *Escherichia coli* présente-t-il une résistance naturelle ?

- A - Pénicilline G
- B - Oxacilline
- C - Fluoroquinolones
- D - Aminosides
- E - Sulfamides

## Question N°23

M

Parmi les affections suivantes, laquelle (lesquelles) peut (peuvent) s'accompagner d'un ictère avec augmentation de la bilirubine conjuguée ?

- A - Une hépatite virale aiguë
- B - Un déficit en UDP-glycuronyltransférase
- C - Une lithiase biliaire
- D - L'ictère physiologique néonatal
- E - Un cancer de la tête du pancréas

## Question N°24

M

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

- A - Le cotrimoxazole est une association qui contient du triméthoprim et de la sulfadiazine
- B - Le triméthoprim est une diaminopyridine
- C - Ils inhibent la dihydrofolate réductase bactérienne
- D - Ils sont actifs sur les infections à *Pneumocystis carinii*
- E - Ils peuvent provoquer le syndrome de Lyell

## Question N°25

M

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

- A - La doxorubicine a une toxicité cardiaque
- B - Le cisplatine est responsable de neuropathies périphériques
- C - La vincristine est obtenue à partir de *Taxus baccata*
- D - Le trastuzumab est indiqué dans le cancer du sein HER2 positif
- E - La bléomycine peut provoquer des fibroses pulmonaires

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

## Question N°26

M

Parmi les propositions suivantes concernant les leucémies aiguës myéloblastiques, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A - Elles se rencontrent surtout chez l'enfant
- B - Une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est fréquente dans les leucémies aiguës promyélocyaires (LAM3)
- C - La présence de corps d'Auer signe le caractère myéloblastique de la leucémie
- D - Elles s'accompagnent toujours de localisations neuro-méningées nécessitant un traitement prophylactique
- E - Le diagnostic peut être affirmé devant un pourcentage de myéloblastes supérieur ou égal à 20 % dans le sang circulant

## Question N°27

M

Parmi les agents infectieux suivants, quel(s) est (sont) celui (ceux) responsable(s) de diarrhées chez un sujet immunocompétent ?

- A - *Cryptococcus neoformans*
- B - *Streptococcus agalactiae*
- C - *Shigella* spp.
- D - *Campylobacter jejuni*
- E - *Salmonella* spp.

## Question N°28

M

Parmi les anti-infectieux suivants, quel(s) est (sont) celui (ceux) dont la posologie doit être adaptée en cas d'insuffisance rénale ?

- A - Gentamicine
- B - Doxycycline
- C - Amphotéricine B injectable
- D - Rifampicine
- E - Erythromycine

## Question N°29

M

Parmi les propositions suivantes, quelle(s) est (sont) celle(s) caractérisant la résistance de *Staphylococcus aureus* à la méticilline ?

- A - Elle peut être associée à la résistance aux aminosides
- B - Elle est chromosomique
- C - Elle s'accompagne d'une résistance aux céphalosporines
- D - Cette résistance s'observe chez des souches communautaires
- E - Elle est due à l'imperméabilité de la paroi bactérienne

## Question N°30

M

Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) en faveur de la thyroïdite d'Hashimoto ?

- A - Une concentration diminuée de TSH
- B - Une concentration augmentée de T3 libre
- C - Une concentration diminuée de T4 totale
- D - La présence d'anticorps anti-thyroperoxydase (anti-TPO)
- E - La présence d'anticorps anti-récepteurs de la TSH stimulants (TRAK)

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

## Question N°31

M

Parmi les anti-asthmatiques suivants, quel(s) est (sont) celui (ceux) qui peut (peuvent) être administré(s) par inhalation ?

- A - Bromure d'ipratropium
- B - Théophylline
- C - Béclométhasone
- D - Bambutérol
- E - Salbutamol

## Question N°32

M

Parmi les propositions suivantes concernant le virus de l'hépatite B, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A - Il est classé dans la famille des *Retroviridae*
- B - C'est un virus à ARN
- C - Il possède une ADN polymérase
- D - C'est un virus enveloppé
- E - Il est transmis le plus souvent par voie orale

## Question N°33

M

Parmi les antifongiques suivants, lequel (lesquels) est (sont) actif(s) par voie orale dans le traitement systémique des mycoses ?

- A - Amphotéricine B
- B - Itraconazole
- C - Fluconazole
- D - Métronidazole
- E - Miconazole

## Question N°34

M

Parmi les propositions suivantes concernant la mesure de la  $pO_2$  par détection ampérométrique, lesquelles sont exactes ?

- A - L'électrode utilise une membrane sélective
- B - On détermine l'intensité du courant en réduction de l'oxygène
- C - On utilise une électrode de platine
- D - On utilise une électrode d'argent-chlorure d'argent
- E - On fait varier le potentiel entre les deux électrodes platine et argent-chlorure d'argent

## Question N°35

M

Parmi les bactéries suivantes, quelle(s) est (sont) celle(s) responsable(s) d'infections urinaires ?

- A - *Escherichia coli*
- B - *Pseudomonas aeruginosa*
- C - *Chlamydia trachomatis*
- D - *Streptococcus pyogenes*
- E - *Mycobacterium tuberculosis*

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

## Question N°36

M

Parmi les propositions suivantes concernant les conditions de validité de la loi de Beer-Lambert en ultra-violet à 280 nm, lesquelles sont exactes ?

- A - La lumière doit être monochromatique
- B - La solution doit être limpide
- C - Les cuves peuvent être en verre
- D - Les molécules en solution doivent diffuser la lumière
- E - Il ne doit pas y avoir de modifications chimiques des molécules en solution

## Question N°37

M

Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ? L'œdème peut accompagner

- A - L'hypoaldostéronisme
- B - Le syndrome néphrotique
- C - La cirrhose hépatique décompensée
- D - Le déficit de sécrétion en ADH
- E - L'insuffisance cardiaque

## Question N°38

M

Parmi les propositions suivantes concernant l'équilibre acido-basique, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A - La compensation pulmonaire d'une alcalose métabolique se manifeste par une hypoventilation
- B - L'activité tampon du sang est assurée principalement par le système hémoglobine-hémoglobinate
- C - La loi de Fick régit la vitesse de diffusion du CO<sub>2</sub> à travers la membrane alvéolo-capillaire
- D - L'affinité de l'oxygène pour l'hémoglobine est diminuée au cours d'une acidose métabolique
- E - Les phosphates urinaires constituent la principale composante de l'acidité titrable

## Question N°39

M

Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ? La digoxine est contre-indiquée

- A - Avec l'administration intraveineuse de sels de calcium injectables
- B - En cas de bloc auriculo-ventriculaire de 3<sup>ème</sup> degré non appareillé
- C - En cas de fibrillation auriculaire
- D - En cas d'insuffisance cardiaque
- E - En association avec les diurétiques

## Question N°40

M

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

- A - L'absorption intestinale du glucose se fait par transport actif
- B - Le glucagon stimule la glycogénolyse
- C - L'insulinémie augmente en période de jeûne
- D - Le cortisol est une hormone à action hyperglycémiant
- E - Le transporteur insulindépendant du glucose dans le muscle est appelé GLUT4

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

## Question N°41

M

Parmi les signes biologiques suivants, lequel (lesquels) est (sont) rencontré(s) au cours de l'insuffisance surrénalienne primitive ?

- A - Hyponatrémie
- B - Hyperglycémie
- C - Hypercholestérolémie
- D - Acidose métabolique
- E - Hyperkaliémie

## Question N°42

M

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

- A - C'est un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
- B - Il possède une activité antagoniste sur les récepteurs H<sub>2</sub>
- C - Il est contre-indiqué en association avec les médicaments allongeant l'intervalle QT
- D - Il peut entraîner une hyponatrémie
- E - Il est indiqué dans les troubles obsessionnels compulsifs

## Question N°43

M

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

- A - L'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène est plus élevée à pH 7,20 qu'à pH 7,40
- B - L'hémoglobine est capable de transporter le CO<sub>2</sub>
- C - Le 2,3-diphosphoglycérate (2,3-DPG) modifie l'affinité de l'oxygène pour l'hémoglobine
- D - Chaque atome de fer peut lier deux molécules d'O<sub>2</sub>
- E - A une pression partielle en oxygène mesurée dans le sang artériel de 20 kPa (150 mmHg), la saturation de l'hémoglobine en oxygène est supérieure à 95 %

## Question N°44

M

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

- A - Les insulines peuvent être utilisées dans le diabète de type 2
- B - Certains analogues ont une action plus rapide que l'insuline humaine
- C - La structure de l'insuline humaine présente 3 ponts disulfures
- D - L'insuline glulisine est un analogue rapide
- E - Il n'y a pas de lipodystrophie avec l'insuline humaine

## Question N°45

M

Parmi les propositions suivantes concernant les deux nucléides  ${}^A_ZX$  et  ${}^{A'}_{Z'}X'$ , laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A - X et X' sont des isotopes si  $A \neq A'$  et  $Z = Z'$
- B - X et X' sont des isobares si  $Z \neq Z'$ ,  $A \neq A'$  mais  $A - Z = A' - Z'$
- C - X et X' sont des isotones si  $Z \neq Z'$  et  $A = A'$
- D - X et X' sont des isobares si  $Z \neq Z'$  et  $A = A'$
- E - X et X' sont des isotones si  $Z \neq Z'$ ,  $A \neq A'$  mais  $A - Z = A' - Z'$

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

## Question N°46

M

Parmi les affirmations suivantes concernant les inhalateurs à poudre sèche, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A - Ils ne nécessitent pas une synchronisation entre l'inspiration et l'administration
- B - Ils contiennent un gaz propulseur pressurisé
- C - Les poudres de principe actif utilisées dans les inhalateurs à poudre sèche ont des diamètres aérodynamiques compris entre 1 et 5  $\mu\text{m}$
- D - Les poudres sèches doivent être stériles car elles pénètrent profondément dans les poumons
- E - Pour certains dispositifs, la poudre sèche est contenue dans des gélules

## Question N°47

M

Parmi les propositions suivantes concernant la notion de mosaïque, quelles sont celles qui sont exactes ?

- A - Une mosaïque correspond à la présence chez un même individu de deux ou plusieurs populations cellulaires différentes issues de deux zygotes différents
- B - Les mosaïques sont la conséquence de mutations post-zygotiques
- C - Une mosaïque germinale peut être suspectée lorsqu'on observe dans une famille deux enfants atteints d'une maladie dominante à pénétrance complète
- D - En cas de mosaïque somatique, l'intensité du phénotype dépend de la proportion des différentes populations cellulaires
- E - En cas de mosaïque germinale, le risque pour la descendance est nul

## Question N°48

M

Parmi les propositions suivantes concernant l'étude des caractéristiques génétiques d'un individu, lesquelles sont exactes ?

- A - Elle est réalisée sous la responsabilité d'un praticien agréé par l'Agence de la Biomédecine
- B - Elle est réalisée dans un laboratoire autorisé
- C - Elle peut être réalisée à l'aide de techniques de cytogénétique
- D - Elle peut être réalisée à l'aide de techniques de génétique moléculaire
- E - Elle est réalisée dans certains cas chez un sujet asymptomatique mineur

## Question N°49

M

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

- A - Elle constitue la principale protéine de transport du fer plasmatique
- B - Elle possède deux sites de fixation pour le fer
- C - Elle est augmentée dans le plasma au cours du processus inflammatoire
- D - Elle est diminuée dans le plasma au cours des carences martiales
- E - Elle constitue le marqueur le plus sensible pour le diagnostic d'une hémochromatose

## Question N°50

M

Un homme de groupe sanguin A RH:1 (Rh positif), homozygote au locus *RH1*, se marie avec une femme de groupe sanguin O RH:-1 (Rh négatif).

Vingt ans plus tard, leur fils épouse une femme de groupe sanguin O RH:1 (Rh positif), homozygote au locus *RH1*.

Parmi les propositions suivantes, quelle(s) est (sont) celle(s) qui est (sont) possible(s) dans la descendance du 2<sup>ème</sup> couple ?

- A - A RH:-1 (Rh négatif)
- B - A RH:1 (Rh positif)
- C - O RH:-1 (Rh négatif)
- D - O RH:1 (Rh positif)
- E - AB RH:-1 (Rh négatif)

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

## Question N°51

M

Parmi les propositions suivantes concernant les méthodes électrophorétiques, quelles sont celles qui sont exactes ?

- A - La méthode d'électrophorèse capillaire correspond à la migration des analytes dans un tube en silice de faible diamètre
- B - La migration électrophorétique est indépendante de la température
- C - En électrophorèse de zone classique, la séparation des espèces neutres est possible
- D - La séparation a lieu sous l'effet d'un champ électrique
- E - Le mode micellaire permet de séparer les espèces neutres

## Question N°52

M

Parmi les propositions suivantes concernant les rayonnements ionisants, quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) ?

- A - L'irradiation naturelle par les rayons cosmiques varie avec l'altitude et la latitude
- B - Des troubles neurologiques apparaissent à partir d'une irradiation de 0,1 Sv
- C - Le radon est un gaz radioactif
- D - La moelle osseuse est le tissu le plus sensible à une irradiation
- E - La dose mortelle en cas d'irradiation externe globale est estimée chez l'Homme à environ 1 Sv

## Question N°53

M

Parmi les propositions suivantes concernant une spécialité générique, lesquelles sont exactes ?

- A - Elle peut être inscrite sur la liste de rétrocession
- B - Elle peut être inscrite sur la liste en sus (hors GHS)
- C - Elle peut contenir des excipients à effet notoire différents de ceux du produit de référence
- D - Elle peut avoir un niveau de service médical rendu différent de celui du produit de référence
- E - Elle peut substituer n'importe quel produit du même groupe générique auquel il appartient

## Question N°54

M

Quelles propriétés sont attribuées aux molécules HLA de classe II ?

- A - Elles sont d'expression ubiquitaire
- B - Elles appartiennent à la superfamille des immunoglobulines
- C - Elles reconnaissent des récepteurs présents à la surface des cellules NK (*Natural Killer*)
- D - Elles comportent deux chaînes réunies par des liaisons non covalentes
- E - Elles sont associées à la bêta-2 microglobuline

## Question N°55

M

Parmi les propositions suivantes concernant les agranulocytoses d'origine médicamenteuse, laquelle (lesquelles) est (sont) exactes ?

- A - Elles sont définies par un nombre de leucocytes inférieur à 0,5 G/L
- B - Elles sont un effet indésirable possible des sulfamides hypoglycémiantes
- C - Une déclaration d'hémovigilance est obligatoire
- D - Elles peuvent être d'origine centrale ou périphérique
- E - Leur prise en charge comporte systématiquement l'administration de facteur de croissance granulocytaire (G-CSF)

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

## Question N°56

M

Parmi les propositions suivantes concernant le protocole expérimental mis en œuvre pour les essais de toxicité par administration répétée, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A - Au moins trois niveaux de doses (faible, intermédiaire, forte) sont demandés
- B - L'essai doit être réalisé sur deux espèces de mammifères rongeurs
- C - Ils ont pour objectif de déterminer la NOAEL (No Observable Adverse Effect Level ou Dose Sans Effet Nocif Observable DSENO) du produit
- D - L'administration du produit doit se faire par la voie prévue chez l'Homme
- E - La durée des essais chez l'animal ne doit pas dépasser la durée d'administration prévue dans les études cliniques

## Question N°57

M

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

- A - Il a un effet anti-ostéoblastique
- B - Son absorption est favorisée par la prise d'aliments lactés
- C - Il est susceptible de provoquer une ostéonécrose de la mâchoire
- D - Il est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique
- E - Il provoque une hypercalcémie

## Question N°58

M

Parmi les antibiotiques suivants, lesquels sont des glycopeptides ?

- A - Tétracycline
- B - Fidaxomicine
- C - Vancomycine
- D - Clindamycine
- E - Daptomycine

## Question N°59

M

Concernant le bilan de coagulation suivant :

PI Activité du complexe prothrombinique 78 %

PI Temps de céphaline avec activateur : Malade 45 s / Témoin 30 s

PI Fibrinogène 3,0 g/L

quelle(s) est (sont) la (les) hypothèse(s) possible(s) ?

- A - Un déficit isolé en facteur V
- B - Une hémophilie A
- C - Un traitement par clopidogrel
- D - Un déficit en facteur XI
- E - Un anticoagulant circulant de type lupique

## Question N°60

M

Parmi les propositions suivantes concernant l'érythroïèse du sujet adulte, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A - La synthèse de l'érythropoïétine est principalement hépatique
- B - La durée de vie moyenne des réticulocytes est de 120 jours
- C - L'érythroïèse est un processus adaptatif stimulé par l'hypoxie
- D - Les cellules BFU-E sont des progéniteurs de la lignée érythroblastique
- E - Les réticulocytes circulants sont des cellules nucléées

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

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

### Enoncé

Madame X., 72 ans, est hospitalisée pour bilan d'une insuffisance rénale découverte fortuitement à la suite d'un bilan sanguin demandé lors d'un épisode de mastoïdite.

Dans les antécédents de la patiente, on note :

- Une hypertension artérielle traitée par spironolactone (Aldactone<sup>®</sup>)
- Des épisodes d'infections ORL à répétition
- Un foyer de dilatation des bronches mis en évidence par scanner
- Un diabète de type 2 équilibré par régime et metformine (Glucophage<sup>®</sup>).

A l'examen clinique : patiente en bon état général, se plaignant essentiellement d'asthénie, d'un prurit, de céphalées et d'une polyuro-polydipsie. Tension artérielle = 170/95 mmHg.

Examens biologiques :

Prélèvement sanguin à jeun :

PI Sodium : 136 mmol/L

PI Potassium : 5,8 mmol/L

PI Chlorure : 98 mmol/L

PI Bicarbonate : 15 mmol/L

Se Protéines : 66 g/L

Se Albumine : 36 g/L

PI Calcium : 1,97 mmol/L

PI Phosphate : 2,01 mmol/L

PI Glucose : 5,9 mmol/L

PI Urée : 29,4 mmol/L

PI Créatinine : 706  $\mu$ mol/L

Sg Hémoglobine : 95 g/L

Sg Erythrocytes : 3,2 T/L

Sg VGM : 88 fL

Sg Leucocytes : 9 G/L

Urine :

Diurèse : 1,300 L/24 h

dU Protéines : 1,52 g (valeurs usuelles <150 mg)

dU Créatinine : 7,06 mmol

## Questions

### QUESTION N° 1 :

Commenter le bilan biologique, en indiquant les valeurs usuelles.

### QUESTION N° 2 :

Commenter l'état de l'équilibre acido-basique.

### QUESTION N° 3 :

Calculer et interpréter la clairance de la créatinine.

Quelle pathologie peut-on évoquer ? Justifier.

### QUESTION N° 4 :

Pour quelle raison une épuration extra-rénale par hémodialyse doit-elle être mise en place ?

Expliquer le principe, l'objectif et la mise en œuvre.

### QUESTION N° 5 :

Indiquer le mécanisme d'action de la spironolactone.

Commenter la prescription de ce médicament chez cette patiente.

### QUESTION N° 6 :

Commenter la prescription de metformine chez cette patiente.

## Enoncé

Madame X., 72 ans, est hospitalisée pour bilan d'une insuffisance rénale découverte fortuitement à la suite d'un bilan sanguin demandé lors d'un épisode de mastoïdite.

Dans les antécédents de la patiente, on note :

- Une hypertension artérielle traitée par spironolactone (Aldactone<sup>®</sup>)
- Des épisodes d'infections ORL à répétition
- Un foyer de dilatation des bronches mis en évidence par scanner
- Un diabète de type 2 équilibré par régime et metformine (Glucophage<sup>®</sup>).

A l'examen clinique : patiente en bon état général, se plaignant essentiellement d'asthénie, d'un prurit, de céphalées et d'une polyuro-polydipsie. Tension artérielle = 170/95 mmHg.

Examens biologiques :

Prélèvement sanguin à jeun :

PI Sodium : 136 mmol/L

PI Potassium : 5,8 mmol/L

PI Chlorure : 98 mmol/L

PI Bicarbonate : 15 mmol/L

Se Protéines : 66 g/L

Se Albumine : 36 g/L

PI Calcium : 1,97 mmol/L

PI Phosphate : 2,01 mmol/L

PI Glucose : 5,9 mmol/L

PI Urée : 29,4 mmol/L

PI Créatinine : 706 µmol/L

Sg Hémoglobine : 95 g/L

Sg Erythrocytes : 3,2 T/L

Sg VGM : 88 fL

Sg Leucocytes : 9 G/L

Urine :

Diurèse : 1,300 L/24 h

dU Protéines : 1,52 g (valeurs usuelles <150 mg)

dU Créatinine : 7,06 mmol

## Questions

### QUESTION N° 1 :

Commenter le bilan biologique, en indiquant les valeurs usuelles.

Proposition de réponse

## Dossier N° 1

Paramètres sanguins augmentés :

- potassium (3,5 - 4,5 mmol/L)
- phosphate (0,8 - 1,4 mmol/L)
- glucose (faiblement) (3,9 - 5,5 mmol/L)
- créatininémie (nette augmentation) (45 - 105  $\mu$ mol/L)
- urée (nette augmentation) (2,5 - 7,5 mmol/L)

Paramètres sanguins diminués :

- bicarbonate (23 - 27 mmol/L)
- calcium (2,20 - 2,60 mmol/L)
- hémoglobine (120 - 160 g/L)
- érythrocytes (4,2 - 5,2 T/L)

Paramètres sanguins normaux :

- sodium (135 - 145 mmol/L)
- chlorure (95 - 105 mmol/L)
- leucocytes (4,0 - 10,0 G/L)
- VGM (80 - 100 fL)
- protéines (65 - 80 g/L)
- albumine (38 - 48 g/L).

Dans l'urine : protéines augmentées, créatinine diminuée (9 - 12 mmol/24 h, avec diurèse normale).

**QUESTION N° 2 :**

Commenter l'état de l'équilibre acido-basique.

**Proposition de réponse**

En l'absence du bilan acido-basique complet (pH et gaz du sang), la diminution plasmatique du bicarbonate laisse suspecter une acidose métabolique.

Il faut calculer le trou anionique :

Trou anionique plasmatique :  $(Na + K) - (Cl + bicarbonate) = 28,8 \text{ mmol/L}$  (VU : 12 - 20 mmol/L)

Cette acidose peut s'expliquer par l'insuffisance rénale (créatininémie et urémie très augmentées) mais aussi par l'accumulation d'indosés anioniques (trou anionique augmenté : probablement le lactate du fait du traitement par metformine).

**QUESTION N° 3 :**

Calculer et interpréter la clairance de la créatinine.

Quelle pathologie peut-on évoquer ? Justifier.

**Proposition de réponse**

- Clairance de la créatinine :  $C = UV/P = 9 \text{ mL/min}$  (VU : 90 - 140 mL/min)
  - Il existe une insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine  $< 15 \text{ mL/min}$ )
  - Cette insuffisance rénale est sûrement chronique (IRC) car il y a : absence d'oligo-anurie, présence d'une hypocalcémie (avec protéinémie normale) associée à une hyperphosphatémie, présence d'une anémie normocytaire
- Les autres perturbations biologiques (acidose métabolique, hyperkaliémie) sont habituellement rencontrées au cours d'une insuffisance rénale.

**QUESTION N° 4 :**

Pour quelle raison une épuration extra-rénale par hémodialyse doit-elle être mise en place ?  
Expliquer le principe, l'objectif et la mise en œuvre.

**Proposition de réponse**

L'IRC étant au stade terminal ( $< 15 \text{ mL/mn}$ ), la dialyse est à envisager.

L'épuration extra-rénale consiste à suppléer la fonction rénale défaillante : elle permet de diminuer les concentrations des composés azotés non protéiques [urée, créatinine, acide urique] et d'équilibrer le bilan hydro-électrolytique et acido-basique.

L'épuration extra-rénale consiste à faire circuler le sang du malade dans un circuit extra-corporel. L'épuration est faite par un rein artificiel ou dialyseur qui comprend 2 compartiments séparés par une membrane semi-perméable. Les échanges s'effectuent au travers de cette membrane selon le gradient de concentration (2 processus : diffusion et ultra-filtration). Les séances ont lieu 2 à 3 fois/semaine ; elles peuvent se faire à l'hôpital, dans des centres de dialyse ou à domicile.

**QUESTION N° 5 :**

Indiquer le mécanisme d'action de la spironolactone.  
Commenter la prescription de ce médicament chez cette patiente.

**Proposition de réponse**

La spironolactone est un antagoniste de l'aldostérone au niveau du tube rénal distal ; c'est un diurétique épargneur de potassium.

Ce n'est pas un antihypertenseur majeur et elle ne permet pas de contrôler la pression artérielle de cette patiente (170/95 mm Hg). De plus, son effet hyperkaliémiant majore la kaliémie déjà augmentée chez cette patiente insuffisante rénale. La spironolactone est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère (cas de cette patiente). Sa prescription doit être arrêtée.

**QUESTION N° 6 :**

Commenter la prescription de metformine chez cette patiente.

**Proposition de réponse**

Conjointement aux mesures hygiéno-diététiques, la metformine constitue le traitement de première intention du diabète de type 2.

Chez cette patiente, l'insuffisance rénale constitue une contre-indication à l'utilisation de la metformine car le risque d'acidose lactique est important.

La metformine est en effet contre-indiquée en cas de clairance de créatinine  $< 30$  mL/min.

Il faut modifier la thérapeutique antidiabétique.

## Enoncé

Madame A., 30 ans, a passé l'après-midi sur la plage au soleil. Elle a pris un coup de soleil qui a disparu en quelques jours.

Lors d'une consultation médicale, elle dit avoir depuis une grande sensibilité au soleil qui se manifeste sous la forme d'une éruption érythémateuse sur les joues et le nez. Elle se plaint de douleurs articulaires fugaces.

## Questions

### QUESTION N° 1 :

Quelle est l'hypothèse diagnostique la plus probable ? Justifier votre réponse.

### QUESTION N° 2 :

Les examens biologiques prescrits pour confirmer l'hypothèse diagnostique sont :

- Hémogramme, CRP, VS
- Recherche d'auto-anticorps : anticorps anti-nucléaires, anticorps anti-ADN natif, anticorps anti-antigènes nucléaires solubles
- Dosage du complément total CH50.

Préciser pour chacun d'entre eux le résultat attendu pour confirmer l'hypothèse diagnostique et leurs limites.

### QUESTION N° 3 :

En l'absence de manifestations cliniques autres que les atteintes cutanées et articulaires, quel est le schéma thérapeutique de 1<sup>ère</sup> intention à proposer à cette patiente ? Justifier.

### QUESTION N° 4 :

Quels sont les points à aborder dans le cadre d'une éducation thérapeutique de cette patiente ?

## EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUE

## Dossier N° 2

**QUESTION N° 5 :**

Quelques années plus tard, Mme A. indique avoir pris 5 kg en quelques mois. Elle présente des œdèmes indolores des membres inférieurs. Elle est hospitalisée.

Les résultats du bilan biologique prescrit sont :

U protéines 1,8 g / 24 h (valeurs usuelles : < 150 mg / 24 h)

Hématurie positive +++

Se Créatinine 305 µmol/L

Se Protéines 69 g/L

Se Albumine 35 g/L

Se CRP 43 mg/L

Sg Vitesse de sédimentation érythrocytaire (VS) 55 mm à la 1<sup>ère</sup> heure.

Commenter les résultats du bilan biologique en rappelant les valeurs usuelles.

Quelle complication doit être évoquée ?

**QUESTION N° 6 :**

L'évolution de la pathologie justifie l'instauration d'un traitement spécifique.

Quel type de traitement est recommandé ?

## Énoncé

Madame A., 30 ans, a passé l'après-midi sur la plage au soleil. Elle a pris un coup de soleil qui a disparu en quelques jours.

Lors d'une consultation médicale, elle dit avoir depuis une grande sensibilité au soleil qui se manifeste sous la forme d'une éruption érythémateuse sur les joues et le nez. Elle se plaint de douleurs articulaires fugaces.

## Questions

### QUESTION N° 1 :

Quelle est l'hypothèse diagnostique la plus probable ? Justifier votre réponse.

#### Proposition de réponse

Chez cette femme jeune, la photosensibilité, l'éruption érythémateuse sur les joues et le nez (masque lupique), les douleurs articulaires font évoquer un lupus systémique (LS).

### QUESTION N° 2 :

Les examens biologiques prescrits pour confirmer l'hypothèse diagnostique sont :

- Hémogramme, CRP, VS
- Recherche d'auto-anticorps : anticorps anti-nucléaires, anticorps anti-ADN natif, anticorps anti-antigènes nucléaires solubles
- Dosage du complément total CH50.

Préciser pour chacun d'entre eux le résultat attendu pour confirmer l'hypothèse diagnostique et leur(s) limite(s).

#### Proposition de réponse

Dans le cadre de l'hypothèse du lupus, maladie auto-immune systémique, les résultats des examens biologiques prescrits sont les suivants :

#### 1) Recherche d'auto-anticorps

Anticorps anti-nucléaires : anticorps à un titre élevé. En revanche, leur présence est peu spécifique car également décelable dans d'autres maladies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde, hépatopathies...), hémopathies et viroses, prise de médicaments, voire chez des sujets sains. En cas de positivité, le laboratoire recherche les anticorps anti-ADN natif et les anti-antigènes nucléaires solubles.

Anticorps anti-ADN natif (ou bicaténaire ou double brin) : la recherche est moins souvent positive que celle des anticorps anti-nucléaires, mais ils sont beaucoup plus spécifiques du lupus. Leur absence n'exclut pas le diagnostic.

Anticorps anti-antigènes nucléaires solubles (anti-ENA) = anticorps anti-Sm, anticorps anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, anticorps anti-ribonucléoprotéines (anti-RNP). Seuls les anticorps anti-Sm sont très spécifiques du lupus, mais peu sensibles.

## 2) Exploration du syndrome inflammatoire

- dosage de la CRP : peu élevée
- mesure de la VS (vitesse de sédimentation) : augmentation franche du fait de la prolifération polyclonale des Ig

## 3) NFS à la recherche d'une éventuelle atteinte hématologique :

- leucopénie modérée : lymphopénie et parfois neutropénie
- anémie (notamment hémolytique parfois révélatrice)
- thrombopénie (qui peut précéder le lupus)

## 4) Dosage du complément total CH50

hypocomplémentémie fréquente (consommation liée à la maladie et/ou déficit constitutionnel surtout en C2).

## QUESTION N° 3 :

En l'absence de manifestations cliniques autres que les atteintes cutanées et articulaires, quel est le schéma thérapeutique de 1<sup>ère</sup> intention à proposer à cette patiente ? Justifier.

### Proposition de réponse

#### 1) Traitement de fond :

amino-4-quinoléines (hydroxychloroquine ou chloroquine) et corticoïdes à faible dose (prednisone, prednisolone).

Le lupus étant une maladie chronique, un traitement de fond susceptible de prévenir efficacement les poussées sans avoir d'effets indésirables majeurs est justifié et doit être proposé à tous les patients lupiques.

#### 2) Traitement symptomatique des manifestations douloureuses et inflammatoires ostéo-articulaires :

AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) et antalgiques .

**QUESTION N° 4 :**

Quels sont les points à aborder dans le cadre d'une éducation thérapeutique de cette patiente ?

**Proposition de réponse**

L'éducation thérapeutique porte sur les points suivants :

- Connaissance des symptômes de la maladie : toute modification ou aggravation de la symptomatologie doit motiver une consultation
  
- Connaissances du traitement : effets indésirables possibles des traitements prescrits et risques de l'arrêt du traitement
  
- Maîtrise des facteurs de risque :
  - \* tabac : facteur de risque cardiovasculaire, interférence avec l'efficacité de l'hydroxychloroquine et augmentation de l'activité du LS
  - \* soleil : nécessité d'une photoprotection passive (éviter) et active (protection vestimentaire, application d'un écran solaire d'indice très élevé)
  
- Règles hygiéno-diététiques :
  - \* information diététique personnalisée : régime pauvre en sel et limité en glucides en cas de corticothérapie
  - \* activité physique régulière et adaptée
  
- Conduite à tenir en cas de désir de grossesse

**QUESTION N° 5 :**

Quelques années plus tard, Mme A. indique avoir pris 5 kg en quelques mois. Elle présente des œdèmes indolores des membres inférieurs. Elle est hospitalisée.

Les résultats du bilan biologique prescrit sont :

U protéines	1,8 g / 24 h (valeurs usuelles : < 150 mg / 24 h)
Hématurie	positive +++
Se Créatinine	305 µmol/L
Se Protéines	69 g/L
Se Albumine	35 g/L
Se CRP	43 mg/L
Sg Vitesse de sédimentation érythrocytaire (VS)	55 mm à la 1 <sup>ère</sup> heure.

Commenter les résultats du bilan biologique en rappelant les valeurs usuelles.

Quelle complication doit être évoquée ?

**Proposition de réponse**

## Dossier N° 2

Les protéines sériques sont en concentration normale (VU = 65 - 80 g/L).

La protéinurie (importante) et l'hypo-albuminémie (VU = 38 - 48 g/L) indiquent l'existence d'une néphropathie glomérulaire.

L'hématurie (VU : absence) confirme l'atteinte glomérulaire.

L'augmentation de la créatininémie (VU = 45 - 105  $\mu$ moles/L) témoigne d'une insuffisance rénale.

L'augmentation de la CRP (VU = < 5 mg/L) et de la V.S. (VU = 3 - 7 mm à la 1<sup>ère</sup> h) sont témoin d'un syndrome inflammatoire.

L'ensemble est en faveur d'une glomérulonéphrite, complication fréquente du LS.

**QUESTION N° 6 :**

L'évolution de la pathologie justifie l'instauration d'un traitement spécifique.

Quel type de traitement est recommandé ?

**Proposition de réponse**

Le traitement peut faire appel à l'association d'un corticoïde et d'un immunosuppresseur et dépend du type histologique de la glomérulonéphrite lupique :

- Corticothérapie à forte dose : prednisone, prednisolone
- Association d'un immunosuppresseur à la corticothérapie : cyclophosphamide ; mycophénolate mofétil (hors AMM).

Remarque : Différentes biothérapies peuvent être proposées hors AMM, par exemple Rituximab, anticorps monoclonal anti-CD20, Belimumab.

## Enoncé

Madame V., au terme de sa grossesse, est admise à la maternité car elle présente des contractions rapprochées. Son bilan d'entrée (Bilan 1) est le suivant :

Bilan 1 :

Sg Plaquettes : 160 G/L

Sg Hémoglobine : 123 g/L

PI Activité du complexe prothrombinique : 95 %

PI Temps de céphaline avec activateur : patiente = 28 s ; témoin = 30 s

PI Fibrinogène : 4,0 g/L.

En fin d'accouchement, une hémorragie massive survient lors de la délivrance.

Le bilan biologique (Bilan 2) est le suivant :

Bilan 2 :

Sg Plaquettes : 70 G/L

Sg Hémoglobine : 75 g/L

PI Activité du complexe prothrombinique : 35 %

PI Temps de céphaline avec activateur : patiente = 52 s ; témoin = 30 s

PI Fibrinogène : 1,5 g/L

Le dossier clinique mentionne une oligo-anurie, une polypnée et une tachycardie.

## Questions

### **QUESTION N° 1 :**

Commenter les 2 bilans biologiques.

Que suggèrent les différences observées entre ces 2 bilans ?

Quel est le diagnostic le plus probable ?

### **QUESTION N° 2 :**

Quels sont les examens d'hémostase complémentaires à réaliser pour établir le diagnostic biologique ?

Quels sont les résultats attendus ?

### **QUESTION N° 3 :**

Quels sont les principes thérapeutiques pour la prise en charge immédiate de cette patiente ?

### **QUESTION N° 4 :**

Comment expliquer l'oligo-anurie, la tachycardie et la polypnée observées au moment du Bilan 2 ?

## Enoncé

Madame V., au terme de sa grossesse, est admise à la maternité car elle présente des contractions rapprochées. Son bilan d'entrée (Bilan 1) est le suivant :

Bilan 1 :

Sg Plaquettes : 160 G/L

Sg Hémoglobine : 123 g/L

PI Activité du complexe prothrombinique : 95 %

PI Temps de céphaline avec activateur : patiente = 28 s ; témoin = 30 s

PI Fibrinogène : 4,0 g/L.

En fin d'accouchement, une hémorragie massive survient lors de la délivrance.

Le bilan biologique (Bilan 2) est le suivant :

Bilan 2 :

Sg Plaquettes : 70 G/L

Sg Hémoglobine : 75 g/L

PI Activité du complexe prothrombinique : 35 %

PI Temps de céphaline avec activateur : patiente = 52 s ; témoin = 30 s

PI Fibrinogène : 1,5 g/L

Le dossier clinique mentionne une oligo-anurie, une polypnée et une tachycardie.

## Questions

### QUESTION N° 1 :

Commenter les 2 bilans biologiques.

Que suggèrent les différences observées entre ces 2 bilans ?

Quel est le diagnostic le plus probable ?

#### Proposition de réponse

Le Bilan 1 est normal.

Le Bilan 2 montre une thrombopénie, une anémie (hémoglobine diminuée), une diminution de l'activité du complexe prothrombinique et du fibrinogène en deçà des valeurs usuelles. Le temps de céphaline avec activateur est allongé (ratio 1,73).

En raison de la présence d'un bilan normal quelques heures auparavant, on peut suspecter l'existence d'un syndrome de consommation des facteurs de la coagulation.

Le diagnostic le plus probable est une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) consécutive à l'hémorragie de la délivrance.

### QUESTION N° 2 :

Quels sont les examens d'hémostase complémentaires à réaliser pour établir le diagnostic biologique ?

Quels sont les résultats attendus ?

**Proposition de réponse**

Le test de confirmation est la mise en évidence d'une concentration très élevée de produits de dégradation de la fibrine (D-Dimères) ou de complexes solubles.

Le bilan est éventuellement complété par le dosage des facteurs II, V, VII et X qui met en évidence une diminution portant essentiellement sur les facteurs V et II.

**QUESTION N° 3 :**

Quels sont les principes thérapeutiques pour la prise en charge immédiate de cette patiente ?

**Proposition de réponse**

- 1) Compenser la spoliation (perte) sanguine : transfusion de concentrés érythrocytaires et éventuellement de concentrés plaquettaires
- 2) Compenser la consommation en facteurs de la coagulation : administration de plasma thérapeutique
- 3) Perfusion de concentré de fibrinogène en fonction de la concentration plasmatique du fibrinogène
- 4) Traiter la cause au niveau obstétrical.

**QUESTION N° 4 :**

Comment expliquer l'oligo-anurie, la tachycardie et la polypnée observées au moment du Bilan 2 ?

**Proposition de réponse**

L'hémorragie massive aiguë entraîne une diminution de la volémie ayant pour conséquence :  
- une diminution de la filtration glomérulaire = insuffisance rénale fonctionnelle d'où l'oligo-anurie  
- une adaptation du rythme ventilatoire (polypnée) et cardiaque (tachycardie).

### Enoncé

Monsieur B., 71 ans, a une maladie de Parkinson et un adénome prostatique, traité par un extrait de *Pygeum africanum* (Tadenan<sup>®</sup>), depuis une dizaine d'années.

Son traitement antiparkinsonien est le suivant :

lévodopa + bensérazide (Modopar<sup>®</sup> 250)..... 4/j (matin, midi, après-midi, soir)

trihexyphénidyle 2 mg.....3/j

### Questions

#### QUESTION N° 1 :

A quelle classe d'antiparkinsoniens appartient chacun de ces médicaments ?

Lequel vous semble relever d'une erreur de prescription et pourquoi ?

Quels sont les effets indésirables de la lévodopa ? Quel est l'intérêt d'y associer du bensérazide dans la spécialité Modopar<sup>®</sup> ?

#### QUESTION N° 2 :

Lors de sa visite de contrôle, Mr B. se plaint de nausées et son médecin diagnostique également une tendance dépressive. A quoi peuvent être dus ces troubles ?

#### QUESTION N° 3 :

Le médecin prescrit à Mr B. de la dompéridone.

Comment agit ce principe actif ?

Pourquoi peut-on l'associer au traitement antiparkinsonien ?

#### QUESTION N° 4 :

Concernant les troubles dépressifs, quel(s) médicament(s) est-il possible de prescrire à ce patient parkinsonien ? Quel(s) médicament(s) ne peut (peuvent) pas être prescrit(s) à ce patient parkinsonien ? Justifier votre réponse.

#### QUESTION N° 5 :

Six mois plus tard, Mr B. présente des blocages matinaux et des dystonies on-off en cours de journée.

Quels sont les traitements (ou adaptations de traitement) que l'on peut lui proposer pour tenter de réduire ces fluctuations motrices ? Justifier votre réponse et préciser pour chacun d'entre eux leur mécanisme d'action.

## Enoncé

Monsieur B., 71 ans, a une maladie de Parkinson et un adénome prostatique, traité par un extrait de *Pygeum africanum* (Tadenan<sup>®</sup>), depuis une dizaine d'années.

Son traitement antiparkinsonien est le suivant :

lévodopa + bensérazide (Modopar<sup>®</sup> 250)..... 4/j (matin, midi, après-midi, soir)

trihexyphénidyle 2 mg.....3/j

## Questions

### QUESTION N° 1 :

A quelle classe d'antiparkinsoniens appartient chacun de ces médicaments ?

Lequel vous semble relever d'une erreur de prescription et pourquoi ?

Quels sont les effets indésirables de la lévodopa ? Quel est l'intérêt d'y associer du bensérazide dans la spécialité Modopar<sup>®</sup> ?

#### Proposition de réponse

- La spécialité Modopar<sup>®</sup> est un antiparkinsonien qui contient de la lévodopa, associée à un inhibiteur de la dopadécarboxylase périphérique, le bensérazide. (La levodopa agit comme un précurseur de la dopamine au niveau des neurones dopaminergiques lésés dans la maladie de Parkinson).

- Le trihexyphénidyle est un antiparkinsonien de la classe des anticholinergiques centraux.

C'est une erreur de prescription pour ce patient. En effet, les anticholinergiques sont contre-indiqués chez les patients âgés atteints d'adénome prostatique. De plus, ils sont susceptibles de provoquer des accès confusionnels en particulier chez le sujet âgé.

- Les effets indésirables de la lévodopa sont :

\* effets indésirables périphériques : dus à la formation de dopamine par décarboxylation de la lévodopa à la périphérie (troubles cardiovasculaires de type hypotension orthostatique et HTA, troubles digestifs tels que nausées et vomissements). L'association au bensérazide permet de les limiter.

\* effets indésirables centraux : non affectés par l'association avec le bensérazide. Ils sont de plusieurs types : troubles psychiques, mouvements anormaux précoces (dyskinésies), fluctuations motrices tardives (effet on/off).

### QUESTION N° 2 :

Lors de sa visite de contrôle, Mr B. se plaint de nausées et son médecin diagnostique également une tendance dépressive. A quoi peuvent être dus ces troubles ?

#### Proposition de réponse

Les nausées peuvent être dues à la mauvaise tolérance digestive de la lévodopa et à la fraction de lévodopa transformée en dopamine au niveau périphérique.

Le syndrome dépressif est souvent associé à la maladie de Parkinson.

**QUESTION N° 3 :**

Le médecin prescrit à Mr B. de la dompéridone.

Comment agit ce principe actif ?

Pourquoi peut-on l'associer au traitement antiparkinsonien ?

**Proposition de réponse**

La domperidone est un antagoniste dopaminergique ne passant pas la barrière hémato-encéphalique et bloquant les récepteurs dopaminergiques de la zone bulbaire du vomissement (zone gachette = TZCS = zone chemoréceptrice).

Il n'interfère pas avec les effets antiparkinsoniens de la lévodopa.

**QUESTION N° 4 :**

Concernant les troubles dépressifs, quel(s) médicament(s) est-il possible de prescrire à ce patient parkinsonien ? Quel(s) médicament(s) ne peut (peuvent) pas être prescrit(s) à ce patient parkinsonien ?

Justifier votre réponse.

**Proposition de réponse**

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (type fluoxétine, paroxétine, citalopram), les mixtes sérotonine/noradrénaline (type venlafaxine, milnacipran ou duloxétine) et les NASSA (miansérine, mirtazapine) peuvent être prescrits car ne présentent pas d'effets anticholinergiques.

Les antidépresseurs tricycliques (imipraminiques et apparentés) ne peuvent pas être prescrits dans ce cas en raison de leur effet anticholinergique chez ce patient présentant un adénome prostatique.

**QUESTION N° 5 :**

Six mois plus tard, Mr B. présente des blocages matinaux et des dystonies on-off en cours de journée.

Quels sont les traitements (ou adaptations de traitement) que l'on peut lui proposer pour tenter de réduire ces fluctuations motrices ? Justifier votre réponse et préciser pour chacun d'entre eux leur mécanisme d'action.

**Proposition de réponse**

Les blocages matinaux de Mr B. peuvent être améliorés en utilisant des formes LP de lévodopa le soir et/ou avec l'administration d'apomorphine, agoniste dopaminergique, utilisée par voie sous-cutanée.

Les dystonies on/off peuvent être réduites de plusieurs façons :

- en fractionnant les doses de lévodopa (4 à 6 prises par jour)
- en associant à la lévodopa un agoniste dopaminergique ergoté (bromocriptine) ou non (ropinirole, priribedil, pramipexole, rotigotine) et/ou un IMAO B (sélégiline, rasagiline, safinamide) et/ou des ICOMT (entacapone,

tolcapone). Les COMT inhibent la déméthylation au niveau périphérique de la lévodopa et augmentent donc sa "biodisponibilité cérébrale". Les COMT ne sont proposés qu'en association avec la lévodopa lors d'apparition de fluctuations motrices.

### Enoncé

L'enfant T., 7 mois, présente depuis 12 heures des vomissements, une fièvre à 38 °C et une diarrhée profuse. A son admission en pédiatrie, le diagnostic de gastro-entérite à rotavirus est posé.

Les résultats du bilan biologique sont les suivants :

PI Sodium : 141 mmol/L

PI Potassium : 2,9 mmol/L

PI Chlorure : 103 mmol/L

PI Bicarbonate : 26 mmol/L

Se Protéines : 83 g/L

PI Glucose : 5,3 mmol/L.

### Questions

#### **QUESTION N° 1 :**

Interpréter les résultats biologiques, en se référant aux valeurs biologiques usuelles de l'adulte, qui seront précisées pour chaque paramètre.

#### **QUESTION N° 2 :**

Préciser la classification et les principales caractéristiques structurales de l'agent viral en cause.

#### **QUESTION N° 3 :**

Quel échantillon biologique et quelle(s) technique(s) ont permis de faire le diagnostic virologique ?

#### **QUESTION N° 4 :**

Préciser les principales caractéristiques épidémiologiques des infections à rotavirus en France.

**QUESTION N° 5 :**

Existe-t-il un traitement antiviral spécifique ? Si oui, lequel ?

**QUESTION N° 6 :**

Préciser les mesures préventives non spécifiques à mettre en place au sein du service de pédiatrie à la suite de l'hospitalisation de cet enfant.

**QUESTION N° 7 :**

Quelle mesure prophylactique spécifique existe-t-il vis-à-vis de cette infection ? Préciser sa (ses) caractéristique(s).

## Enoncé

L'enfant T., 7 mois, présente depuis 12 heures des vomissements, une fièvre à 38 °C et une diarrhée profuse. A son admission en pédiatrie, le diagnostic de gastro-entérite à rotavirus est posé.

Les résultats du bilan biologique sont les suivants :

PI Sodium : 141 mmol/L

PI Potassium : 2,9 mmol/L

PI Chlorure : 103 mmol/L

PI Bicarbonate : 26 mmol/L

Se Protéines : 83 g/L

PI Glucose : 5,3 mmol/L.

## Questions

### QUESTION N° 1 :

Interpréter les résultats biologiques, en se référant aux valeurs biologiques usuelles de l'adulte, qui seront précisées pour chaque paramètre.

#### Proposition de réponse

Le bilan biologique montre :

- une augmentation de la concentration en protéines sériques (valeurs usuelles 65 - 80 g/L) du fait de la déshydratation extracellulaire causée par les vomissements et la diarrhée.
- une hypokaliémie (valeurs usuelles 3,5 - 4,5 mmol/L) pouvant être expliquée par des pertes digestives de potassium liées aux diarrhées.
- le reste du bilan biologique normal :

Valeurs usuelles : glucose (3,9 - 5,5 mmol/L), bicarbonate (23 - 27 mmol/L), sodium (135 - 145 mmol/L), chlorure (95 - 105 mmol/L)

### QUESTION N° 2 :

Préciser la classification et les principales caractéristiques structurales de l'agent viral en cause.

#### Proposition de réponse

Les rotavirus appartiennent à la famille des *Reoviridae* et sont classés selon des critères sérologiques en groupes (A à G) eux-mêmes divisés en sérotypes.

Les rotavirus sont des virus nus (non enveloppés), à capsidie icosaédrique constituée d'une triple couche de protéines.

Le génome est constitué de 11 segments d'ARN double brin.

Chaque segment d'ARN double brin porte un gène unique codant une ou deux protéine(s) structurale(s) ou non structurale(s).

**QUESTION N° 3 :**

Quel échantillon biologique et quelle(s) technique(s) ont permis de faire le diagnostic virologique ?

**Proposition de réponse**

Un prélèvement de selles est réalisé pour effectuer le diagnostic.

Le diagnostic biologique repose sur :

- la détection rapide d'antigènes de rotavirus à l'aide d'anticorps spécifiques (techniques d'immunochromatographie, d'agglutination)
- la détection du génome viral (PCR).

**QUESTION N° 4 :**

Préciser les principales caractéristiques épidémiologiques des infections à rotavirus en France.

**Proposition de réponse**

Les infections à rotavirus représentent la principale cause de diarrhée aiguë infectieuse de l'enfant entre 6 et 24 mois.

La transmission des rotavirus est féco-orale.

La résistance de ces virus (virus nus) facilite leur transmission interhumaine directement ou par l'intermédiaire des surfaces ou objets contaminés.

Les diarrhées à rotavirus surviennent selon un mode épidémique hivernal (de novembre à mars) dans les pays tempérés comme la France.

**QUESTION N° 5 :**

Existe-t-il un traitement antiviral spécifique ? Si oui, lequel ?

**Proposition de réponse**

Il n'existe pas de traitement antiviral spécifique.

**QUESTION N° 6 :**

Préciser les mesures préventives non spécifiques à mettre en place au sein du service de pédiatrie à la suite de l'hospitalisation de cet enfant.

**Proposition de réponse**

Les infections à rotavirus constituent la principale cause d'infections nosocomiales en pédiatrie.

Leur prévention repose sur des mesures d'hygiène standard :

- lavage soigneux des mains
- désinfection régulière des plans de soins ou de change
- désinfection des autres surfaces ou objets de l'environnement avec des solutions antiseptiques adaptées.

Elle repose aussi sur les mesures suivantes :

- limitation des visites
- isolement géographique ou regroupement des patients infectés.

**QUESTION N° 7 :**

Quelle mesure prophylactique spécifique existe-t-il vis-à-vis de cette infection ? Préciser sa (ses) caractéristique(s).

**Proposition de réponse**

Il existe deux vaccins vivants recombinés disponibles en France mais non recommandés : le Rotarix<sup>®</sup> et le Rotateq<sup>®</sup>. Ils sont administrés sous forme de solution buvable.

## EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

## Exercice N° 1 (40 points)

**Enoncé**

Lorsque le risque n'est pas précisé, vous prendrez un risque  $\alpha$  de 5 %.

On effectue le dosage du principe actif dans la solution mère.

On réalise 10 mesures et on obtient les résultats suivants (en g/L) :

104    98    102    102    100    100    96    98    100    100

N.B. : toutes les questions sont indépendantes.

**Questions****QUESTION N° 1 :**

Calculer dans cette série, la teneur moyenne en principe actif et son intervalle de confiance à 95 %.

A quelle(s) condition(s) la formule appliquée est-elle valide ?

**QUESTION N° 2 :**

La solution de référence a une teneur en principe actif de 101 g/L.

Comparer la teneur moyenne observée dans cet échantillon à cette valeur de référence.

**QUESTION N° 3 :**

A partir de la solution mère précédente, on prépare deux solutions filles par dilution au dixième.

On réalise 10 mesures de chaque solution fille et on obtient les résultats suivants (en g/L) :

Solution 1	10,5	10,1	9,8	9,9	10,2	10,7	9,9	9,9	9,9	10,0
Solution 2	9,8	9,9	9,8	9,7	9,9	10,0	10,4	9,9	9,9	10,0

Comparer les variances et les concentrations moyennes de ces 2 séries de mesures.

## EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

## Exercice N° 1 (40 points)

## QUESTION N° 4 :

Afin de faire une gamme d'étalonnage, la deuxième solution fille est diluée pour obtenir les concentrations théoriques rapportées dans le tableau ci-dessous.

La deuxième ligne de ce tableau contient les concentrations mesurées.

Concentration théorique (g/L)	5,0	2,0	1,0	0,5	0,2	0,1
Concentration mesurée (g/L)	4,8	2,1	0,8	0,4	0,2	0,1

- Etablir l'équation de la droite de régression représentant la concentration mesurée en fonction de la concentration théorique.
- Déterminer une estimation ponctuelle de la concentration théorique correspondant à la concentration mesurée de 1 g/L et à celle de 100 g/L. Commenter.
- Comparer l'ordonnée à l'origine à zéro. On donne l'écart-type de l'ordonnée à l'origine  $s_{\beta_0} = 0,07$  g/L.

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

Lorsque le risque n'est pas précisé, vous prendrez un risque  $\alpha$  de 5 %.

On effectue le dosage du principe actif dans la solution mère.

On réalise 10 mesures et on obtient les résultats suivants (en g/L) :

104    98    102    102    100    100    96    98    100    100

N.B. : toutes les questions sont indépendantes.

**Questions****QUESTION N° 1 :**

Calculer dans cette série, la teneur moyenne en principe actif et son intervalle de confiance à 95 %.

A quelle(s) condition(s) la formule appliquée est-elle valide ?

**Proposition de réponse**

Les résultats sont exprimés en g/L :

Médiane = 100

$$\bar{x} = 100 \quad s = 2,309$$

$$ddl = 9 \quad t_{\alpha} = 2,262$$

$$IC = ]98,3 ; 101,7[ \approx ]98 ; 102[$$

La formule appliquée est utilisable si les résultats de mesure sont distribués normalement.

**QUESTION N° 2 :**

La solution de référence a une teneur en principe actif de 101 g/L.

Comparer la teneur moyenne observée dans cet échantillon à cette valeur de référence.

**Proposition de réponse**

$$H_0 : \mu = \mu_0 / H_1 : \mu \neq \mu_0$$

$$ddl = 9 \quad t_{\alpha} = 2,262$$

$$t = \frac{|100 - 101|}{\left(\frac{2,309}{\sqrt{10}}\right)} = 1,369 < 2,262 \quad \text{différence non significative}$$

NB : cela est en accord avec l'IC calculé à la question 1.

## EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

## Exercice N° 1 (40 points)

## QUESTION N° 3 :

A partir de la solution mère précédente, on prépare deux solutions filles par dilution au dixième.

On réalise 10 mesures de chaque solution fille et on obtient les résultats suivants (en g/L) :

Solution 1	10,5	10,1	9,8	9,9	10,2	10,7	9,9	9,9	9,9	10,0
Solution 2	9,8	9,9	9,8	9,7	9,9	10,0	10,4	9,9	9,9	10,0

Comparer les variances et les concentrations moyennes de ces 2 séries de mesures.

## Proposition de réponse

$$H_0 : \sigma_1^2 = \sigma_2^2 / H_1 : \sigma_1^2 \neq \sigma_2^2$$

$$F_\alpha \left( \begin{matrix} 9 \\ 9 \end{matrix} \right) = 4,03$$

$$\bar{x}_1 = 10,09 \quad \bar{x}_2 = 9,93$$

$$s_1 = 0,296 \quad s_2 = 0,189$$

$$F = \frac{s_1^2}{s_2^2} = 2,46 < 4,03 \quad \text{l'égalité de ces 2 variances est admissible.}$$

$$- H_0 : \mu_1 = \mu_2 / H_1 : \mu_1 \neq \mu_2$$

$$s^2 = \frac{0,189^2 + 0,296^2}{2} = 6,17 \cdot 10^{-2}$$

$$t = \frac{10,09 - 9,93}{\sqrt{6,17 \cdot 10^{-2} \times \frac{2}{10}}} = 1,44$$

$$ddl = 18 \quad t_\alpha = 2,101$$

$t < t_\alpha$  donc les concentrations moyennes de ces 2 séries de mesures ne diffèrent pas significativement.

## QUESTION N° 4 :

Afin de faire une gamme d'étalonnage, la deuxième solution fille est diluée pour obtenir les concentrations théoriques rapportées dans le tableau ci-dessous.

## EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

## Exercice N° 1 (40 points)

La deuxième ligne de ce tableau contient les concentrations mesurées.

Concentration théorique (g/L)	5,0	2,0	1,0	0,5	0,2	0,1
Concentration mesurée (g/L)	4,8	2,1	0,8	0,4	0,2	0,1

- a) Etablir l'équation de la droite de régression représentant la concentration mesurée en fonction de la concentration théorique.
- b) Déterminer une estimation ponctuelle de la concentration théorique correspondant à la concentration mesurée de 1 g/L et à celle de 100 g/L. Commenter.
- c) Comparer l'ordonnée à l'origine à zéro. On donne l'écart-type de l'ordonnée à l'origine  $s_{\beta_0} = 0,07$  g/L.

## Proposition de réponse

a)

y conc. mesurée et x = conc. théorique

$$y = -0,028 + 0,973x$$

b)

pour 1 g/L, avec l'équation précédente,

$$1 = -0,028 + 0,973x \rightarrow x = 1,056$$

soit 1,1 g/L

L'équation de la droite établie à la question a) ne peut pas être utilisée pour une concentration mesurée de 100 g/L car cette concentration est en dehors du domaine de concentration de la gamme d'étalonnage.

c)

$$H_0 : \beta_0 = 0 / H_1 : \beta_0 \neq 0$$

$$t = \frac{|-0,028 - 0|}{0,07} = 0,4$$

$$\text{ddl} = 4 \quad t_{\alpha} = 2,776$$

$t < t_{\alpha}$  : l'ordonnée à l'origine ne diffère pas significativement de 0.

## EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

## Exercice N° 2 (40 points)

Enoncé**Les questions 1, 2 et 3 sont indépendantes**

Les solutions de pertechnétate de sodium ( $^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$ ) injectables sont obtenues par élution d'un générateur  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ .

Afin d'analyser la pureté radionucléidique (PRN) de ces solutions, la pharmacopée européenne impose de déterminer le pourcentage de  $^{99}\text{Mo}$  contenu dans l'éluat de  $^{99m}\text{Tc}$ .

Pour effectuer cette analyse, trois techniques sont préconisées et l'activité maximale admise de  $^{99}\text{Mo}$  ne doit pas dépasser 0,1 % de l'activité totale de l'élution.

Questions**QUESTION N° 1 :**

## Technique n°1 - Essai préliminaire par atténuation

La couche de demi-atténuation (CDA) des rayonnements gamma du  $^{99m}\text{Tc}$  dans le plomb est de 0,35 mm. Celle des rayonnements gamma du  $^{99}\text{Mo}$  est de 6,93 mm. On place une source de  $^{99m}\text{Tc}$  dans une chambre d'ionisation et on mesure une activité de 37 MBq. La source est alors placée dans un pot plombé de 6 mm d'épaisseur (tous cotés) et est mesurée dans le même appareil. La valeur mesurée est alors de 18 kBq (on néglige la décroissance entre ces 2 mesures).

On considère dans cet exercice que l'activité mesurée est directement proportionnelle au flux de rayonnement émis par la source.

- Quelle est la relation liant le flux de rayonnement, la CDA et l'épaisseur de plomb traversée ?
- Dans l'hypothèse où la pureté radionucléidique serait de 100 %, quelle serait l'activité totale mesurée avec la protection de plomb ?
- En négligeant la mesure de l'activité résiduelle due au rayonnement du  $^{99m}\text{Tc}$ , quelle est l'activité en MBq de  $^{99}\text{Mo}$  présente dans l'éluat ?
- Quelle est la pureté radionucléidique de l'éluat, mesurée par cette technique ?

**QUESTION N° 2 :**

## Technique n°2 - Essai définitif par décroissance

Un aliquot de 258 MBq de  $^{99m}\text{Tc}$  le 04/07/2019 à 10 h 00 est mis en décroissance et remesuré le 11/07/2019 à 10 h 00. L'activité mesurée en  $^{99m}\text{Tc}$  est alors de 42 kBq.

Données : Pour le  $^{99m}\text{Tc}$ ,  $T_{1/2} = 6$  heures ; Pour le  $^{99}\text{Mo}$ ,  $T_{1/2} = 2,75$  jours.

$$A_{^{99m}\text{Tc}(t)} = \frac{\lambda_{^{99m}\text{Tc}}}{\lambda_{^{99m}\text{Tc}} - \lambda_{^{99}\text{Mo}}} \cdot A_{^{99}\text{Mo}(0)} \cdot \left( e^{-\lambda_{^{99}\text{Mo}} \cdot t} - e^{-\lambda_{^{99m}\text{Tc}} \cdot t} \right)$$

## EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

## Exercice N° 2 (40 points)

a) Calculer les constantes radioactives des radionucléides  $^{99m}\text{Tc}$  et  $^{99}\text{Mo}$ .

En négligeant la mesure de l'activité résiduelle due à la décroissance du  $^{99m}\text{Tc}$ , quelle est l'activité en MBq de  $^{99}\text{Mo}$  présente dans l'éluat le 04/07/2019 à 10 h 00 ?

b) Dans l'hypothèse où la pureté radionucléidique de l'éluat serait de 100 %, quelle serait l'activité totale mesurée le 11/07/2019 à 10 h 00 ?

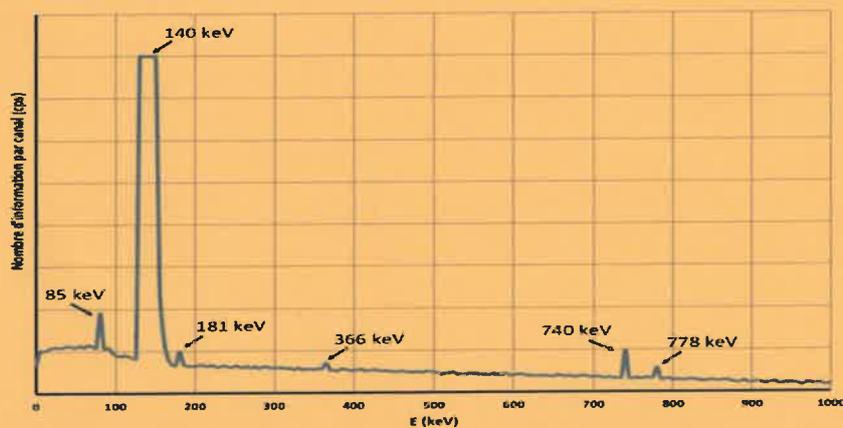
c) Quelle est la pureté radionucléidique de l'éluat mesurée par cette technique ?

## QUESTION N° 3 :

## Technique n°3 - Essai définitif par spectrométrie gamma

Un échantillon de 37 MBq d'éluat est analysé à l'aide d'un spectromètre à scintillation blindé avec du plomb.

Le spectre obtenu est le suivant :



Les aires sous courbe ont donné les valeurs suivantes (1 cps = 1,25 Bq) :

85 keV : 7300 cps ; 140 keV : 200000 cps (signal saturé) ; 181 keV : 1500 cps ; 366 keV : 250 cps ;

740 keV : 3000 cps ; 778 keV : 1075 cps.

Sachant que les propriétés d'émission du  $^{99}\text{Mo}$  et du  $^{99m}\text{Tc}$  sont les suivantes :

Isotope	Energie (keV)	Intensité d'émission (%)
$^{99m}\text{Tc}$	140	100
$^{99}\text{Mo}$	181	6
	366	1
	740	12
	778	4,3

a) Quelle est l'origine des photons de 85 keV détectés par le scintillateur ?

b) Quelle est l'activité de  $^{99}\text{Mo}$  présente dans l'éluat ?

c) Quelle est la pureté radionucléidique de l'éluat mesuré par cette technique ?

## Enoncé

**Les questions 1, 2 et 3 sont indépendantes**

Les solutions de pertechnétate de sodium ( $^{99m}\text{TcO}_4\text{Na}$ ) injectables sont obtenues par élution d'un générateur  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ .

Afin d'analyser la pureté radionucléidique (PRN) de ces solutions, la pharmacopée européenne impose de déterminer le pourcentage de  $^{99}\text{Mo}$  contenu dans l'éluat de  $^{99m}\text{Tc}$ .

Pour effectuer cette analyse, trois techniques sont préconisées et l'activité maximale admise de  $^{99}\text{Mo}$  ne doit pas dépasser 0,1 % de l'activité totale de l'élution.

## Questions

### QUESTION N° 1 :

Technique n°1 - Essai préliminaire par atténuation

La couche de demi-atténuation (CDA) des rayonnements gamma du  $^{99m}\text{Tc}$  dans le plomb est de 0,35 mm. Celle des rayonnements gamma du  $^{99}\text{Mo}$  est de 6,93 mm. On place une source de  $^{99m}\text{Tc}$  dans une chambre d'ionisation et on mesure une activité de 37 MBq. La source est alors placée dans un pot plombé de 6 mm d'épaisseur (tous cotés) et est mesurée dans le même appareil. La valeur mesurée est alors de 18 kBq (on néglige la décroissance entre ces 2 mesures).

On considère dans cet exercice que l'activité mesurée est directement proportionnelle au flux de rayonnement émis par la source.

- a) Quelle est la relation liant le flux de rayonnement, la CDA et l'épaisseur de plomb traversée ?
- b) Dans l'hypothèse où la pureté radionucléidique serait de 100 %, quelle serait l'activité totale mesurée avec la protection de plomb ?
- c) En négligeant la mesure de l'activité résiduelle due au rayonnement du  $^{99m}\text{Tc}$ , quelle est l'activité en MBq de  $^{99}\text{Mo}$  présente dans l'éluat ?
- d) Quelle est la pureté radionucléidique de l'éluat, mesurée par cette technique ?

### Proposition de réponse

a)

$$I = I_0 e^{(-\mu x)} \text{ ou } I = I_0 e^{(-\ln 2 \cdot x / \text{CDA})}$$

b)

$$I = I_0 e^{(-\ln 2 \cdot x / \text{CDA})} \text{ avec } I_0 = 37 \text{ MBq, } x = 6 \text{ mm et } \text{CDA} = 0,35 \text{ mm}$$

$$I = 255,7 \text{ Bq}$$

c)

$$I = I_0 e^{(-\ln 2 \cdot x / \text{CDA})} \text{ avec } I = 18 \text{ kBq, } x = 6 \text{ mm et } \text{CDA} = 6,93 \text{ mm}$$

## EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

## Exercice N° 2 (40 points)

$$I_0 = 32,8 \text{ kBq}$$

d)

$$\% \text{ d'impuretés: } A(\text{Mo})/A_{\text{totale}} = 32,8 \cdot 10^3 / 37 \cdot 10^6 = 0,09 \%$$

$$\text{PRN} = 99,91 \%$$

## QUESTION N° 2 :

Technique n°2 - Essai définitif par décroissance

Un aliquot de 258 MBq de  $^{99m}\text{Tc}$  le 04/07/2019 à 10 h 00 est mis en décroissance et remesuré le 11/07/2019 à 10 h 00. L'activité mesurée en  $^{99m}\text{Tc}$  est alors de 42 kBq.

Données : Pour le  $^{99m}\text{Tc}$ ,  $T_{1/2} = 6 \text{ heures}$  ; Pour le  $^{99}\text{Mo}$ ,  $T_{1/2} = 2,75 \text{ jours}$ .

$$A_{^{99m}\text{Tc}(t)} = \frac{\lambda_{^{99m}\text{Tc}}}{\lambda_{^{99m}\text{Tc}} - \lambda_{^{99}\text{Mo}}} \cdot A_{^{99}\text{Mo}(0)} \cdot \left( e^{-\lambda_{^{99}\text{Mo}} \cdot t} - e^{-\lambda_{^{99m}\text{Tc}} \cdot t} \right)$$

a) Calculer les constantes radioactives des radionucléides  $^{99m}\text{Tc}$  et  $^{99}\text{Mo}$ .

En négligeant la mesure de l'activité résiduelle due à la décroissance du  $^{99m}\text{Tc}$ , quelle est l'activité en MBq de  $^{99}\text{Mo}$  présente dans l'éluat le 04/07/2019 à 10 h 00 ?

b) Dans l'hypothèse où la pureté radionucléidique de l'éluat serait de 100 %, quelle serait l'activité totale mesurée le 11/07/2019 à 10 h 00 ?

c) Quelle est la pureté radionucléidique de l'éluat mesurée par cette technique ?

## Proposition de réponse

a)

$$A_{^{99m}\text{Tc}(t)} = \frac{\lambda_{^{99m}\text{Tc}}}{\lambda_{^{99m}\text{Tc}} - \lambda_{^{99}\text{Mo}}} \cdot A_{^{99}\text{Mo}(0)} \cdot \left( e^{-\lambda_{^{99}\text{Mo}} \cdot t} - e^{-\lambda_{^{99m}\text{Tc}} \cdot t} \right)$$

$$\lambda_{^{99m}\text{Tc}} = \ln 2 / 6 = 0,1155 \text{ h}^{-1}; \lambda_{^{99}\text{Mo}} = \ln 2 / (2,75 \times 24) = 0,0105 \text{ h}^{-1}$$

$$A_{11/07/19} = 42 \text{ kBq (en } ^{99m}\text{Tc)}$$

$$A_{04/07/19} = 222,9 \text{ kBq (en } ^{99}\text{Mo)}$$

b)

$$A = A_0 e^{(-\ln 2 \cdot t / T)} \text{ avec } A_0 = 258 \text{ MBq, } T = 6 \text{ h et } t = 7 \times 24 = 168 \text{ h}$$

$$A = 0,96 \text{ Bq}$$

## EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

## Exercice N°2 (40 points)

c)

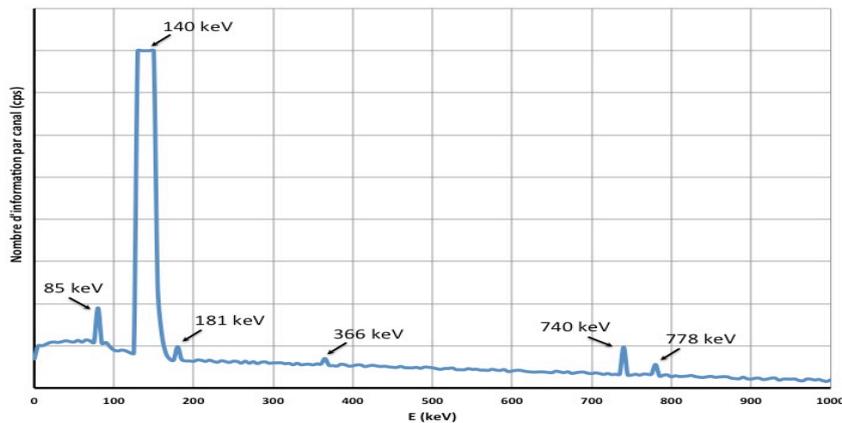
$$\% \text{ d'impuretés : } A_{\text{Mo}} / A_{\text{Totale}} = 222,9 \cdot 10^3 / 258 \cdot 10^6 = 0,086 \%$$

$$\text{PRN} = 99,91 \%$$

## QUESTION N° 3 :

## Technique n°3 - Essai définitif par spectrométrie gamma

Un échantillon de 37 MBq d'éluat est analysé à l'aide d'un spectromètre à scintillation blindé avec du plomb. Le spectre obtenu est le suivant :



Les aires sous courbe ont donné les valeurs suivantes (1 cps = 1,25 Bq) :

85 keV : 7300 cps ; 140 keV : 200000 cps (signal saturé) ; 181 keV : 1500 cps ; 366 keV : 250 cps ;  
740 keV : 3000 cps ; 778 keV : 1075 cps.

Sachant que les propriétés d'émission du  $^{99}\text{Mo}$  et du  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  sont les suivantes :

Isotope	Energie (keV)	Intensité d'émission (%)
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	140	100
$^{99}\text{Mo}$	181	6
	366	1
	740	12
	778	4,3

- Quelle est l'origine des photons de 85 keV détectés par le scintillateur ?
- Quelle est l'activité de  $^{99}\text{Mo}$  présente dans l'éluat ?
- Quelle est la pureté radionucléidique de l'éluat mesuré par cette technique ?

## Proposition de réponse

a)

Les photons de 85 keV détectés correspondent à des rayons X de fluorescence issus de la raie  $K_{\alpha}$  du plomb (composant du spectromètre)

b)

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

181 keV : 1500 cps = 1875 Bq (6%) = 31250 Bq

ou 366 keV : 250 cps = 312,5 Bq (1%) = 31250 Bq

ou 740 keV : 3000 cps = 3750 Bq (12%) = 31250 Bq

ou 778 keV : 1075 cps = 1343,75 Bq (4,3%) = 31250 Bq

c)

% impuretés =  $A_{\text{Mo}}/A_{\text{Totale}} = 31,25 \cdot 10^3 / 37 \cdot 10^6 = 0,084 \%$

PRN = 99,91 %

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

La glutamate déshydrogénase (GLDH, EC 1.4.1.3) catalyse la réaction suivante :



On utilise la GLDH pour doser la concentration en ion ammonium dans le plasma.

On se place dans des conditions de vitesse initiale ( $v_0$ ) telles que la réaction soit d'ordre 1 par rapport au substrat S à doser (ici l'ion ammonium) :  $v_0 = k \times [S]$ .

Donnée :  $K_m$  de l'ion ammonium pour la GLDH = 6,5 mM.

Le protocole du dosage est le suivant :

20  $\mu\text{L}$  de plasma sont ajoutés à 180  $\mu\text{L}$  de diluant contenant de l' $\alpha$ -cétoglutarate et du NADPH,H<sup>+</sup>.

La réaction est initialisée ( $t = 0$ ) par l'addition de GLDH lyophilisée.

La consommation en substrat est suivie par la mesure dans la cuve réactionnelle (trajet optique = 1 cm) de l'absorbance à 340 nm, aux temps 30 secondes ( $t_1$ ) et 60 secondes ( $t_2$ ) après addition de la GLDH.

Les concentrations au temps  $t = 0$  dans la cuve réactionnelle sont les suivantes :

$[\alpha\text{-cétoglutarate}] = 9,2 \text{ mM}$  ;  $[\text{NADPH,H}^+] = 240 \text{ }\mu\text{M}$  ;  $[\text{GLDH}] = 4000 \text{ U.L}^{-1}$ .

N.B. : toutes les questions sont indépendantes.

**Questions****QUESTION N° 1 :**

En considérant l'équation de Michaelis-Menten, préciser les conditions (théorique et pratique) à respecter pour que la vitesse soit d'ordre 1 par rapport à la concentration en substrat S.

**QUESTION N° 2 :**

Quelle est l'absorbance théorique au temps  $t = 0$  (après addition de la GLDH), sachant que le coefficient d'extinction molaire (coefficient d'absorbance linéique molaire) du NADPH,H<sup>+</sup> à 340 nm est de  $6300 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$  et qu'aucun autre composant du milieu réactionnel n'absorbe à cette longueur d'onde ?

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

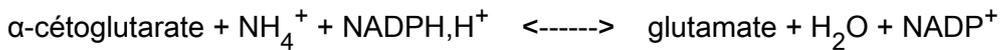
Sachant que dans les conditions du dosage, les  $K_m$  de la GLDH pour l' $\alpha$ -cétoglutarate et le NADPH, $H^+$  sont respectivement de 0,5 mM et 0,012 mM, exprimer les concentrations de ces réactifs (en unités  $K_m$ ) dans la cuve réactionnelle. Commenter les résultats.

**QUESTION N° 4 :**

En prenant comme limite supérieure de validité du dosage une concentration en ion ammonium dans la cuve réactionnelle inférieure à 0,1  $K_m$ , quelle serait la valeur maximale de la concentration en ammonium plasmatique que l'on pourrait doser selon le protocole ci-dessus ?

**Enoncé**

La glutamate déshydrogénase (GLDH, EC 1.4.1.3) catalyse la réaction suivante :



On utilise la GLDH pour doser la concentration en ion ammonium dans le plasma.

On se place dans des conditions de vitesse initiale ( $v_0$ ) telles que la réaction soit d'ordre 1 par rapport au substrat S à doser (ici l'ion ammonium) :  $v_0 = k \times [S]$ .

Donnée :  $K_m$  de l'ion ammonium pour la GLDH = 6,5 mM.

Le protocole du dosage est le suivant :

20  $\mu\text{L}$  de plasma sont ajoutés à 180  $\mu\text{L}$  de diluant contenant de l' $\alpha$ -cétoglutarate et du NADPH, $\text{H}^+$ .

La réaction est initialisée ( $t = 0$ ) par l'addition de GLDH lyophilisée.

La consommation en substrat est suivie par la mesure dans la cuve réactionnelle (trajet optique = 1 cm) de l'absorbance à 340 nm, aux temps 30 secondes ( $t_1$ ) et 60 secondes ( $t_2$ ) après addition de la GLDH.

Les concentrations au temps  $t = 0$  dans la cuve réactionnelle sont les suivantes :

$[\alpha\text{-cétoglutarate}] = 9,2 \text{ mM}$  ;  $[\text{NADPH},\text{H}^+] = 240 \text{ }\mu\text{M}$  ;  $[\text{GLDH}] = 4000 \text{ U.L}^{-1}$ .

N.B. : toutes les questions sont indépendantes.

**Questions****QUESTION N° 1 :**

En considérant l'équation de Michaelis-Menten, préciser les conditions (théorique et pratique) à respecter pour que la vitesse soit d'ordre 1 par rapport à la concentration en substrat S.

**Proposition de réponse**

Condition théorique :  $[S] \ll K_m$ .

Condition pratique :  $[S] < 0,1 K_m$ .

**QUESTION N° 2 :**

Quelle est l'absorbance théorique au temps  $t = 0$  (après addition de la GLDH), sachant que le coefficient d'extinction molaire (coefficient d'absorbance linéique molaire) du NADPH, $\text{H}^+$  à 340 nm est de  $6300 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$  et qu'aucun autre composant du milieu réactionnel n'absorbe à cette longueur d'onde ?

**Proposition de réponse**

Loi de Beer-Lambert

Absorbance  $A = \epsilon \cdot l \cdot c$

$\epsilon$  = coefficient d'extinction molaire

$l$  = largeur de la cuve en cm

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

c = concentration

$$A = 6300 \times l \times 240 \cdot 10^{-6} = 1,512$$

**QUESTION N° 3 :**

Sachant que dans les conditions du dosage, les  $K_m$  de la GLDH pour l' $\alpha$ -cétoglutarate et le NADPH, $H^+$  sont respectivement de 0,5 mM et 0,012 mM, exprimer les concentrations de ces réactifs (en unités  $K_m$ ) dans la cuve réactionnelle. Commenter les résultats.

**Proposition de réponse**

Concentration en  $\alpha$ -cétoglutarate =  $9,2 / 0,5 = 18,4 K_m$

Concentration en NADPH, $H^+$  =  $240 / 12 = 20 K_m$

On admet en pratique que l'enzyme est saturée lorsque la concentration en substrat est supérieure à 10  $K_m$ .

Dans ces conditions, la GLDH est saturée par ces deux substrats.

L'ordre de la réaction tend vers 0 pour ces deux réactifs.

$v_o$  ne dépend en pratique que de la concentration en ion ammonium.

**QUESTION N° 4 :**

En prenant comme limite supérieure de validité du dosage une concentration en ion ammonium dans la cuve réactionnelle inférieure à 0,1  $K_m$ , quelle serait la valeur maximale de la concentration en ammonium plasmatique que l'on pourrait doser selon le protocole ci-dessus ?

**Proposition de réponse**

$K_m$  de l'ammonium pour la GLDH = 6,5 mM.

La concentration dans la cuve ne doit pas être supérieure à 0,1  $K_m$ .

Elle doit donc être inférieure à 650  $\mu M$ ,

soit compte tenu de la dilution au 1/10 dans le protocole : [ammonémie] < 6500  $\mu M$ .

## EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

## Exercice N° 4 (40 points)

**Énoncé**

Un médicament est administré à un patient par perfusion intraveineuse continue (5 g perfusés sur 96 heures).

Les concentrations plasmatiques obtenues en fonction du temps sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Temps (h)	Concentration plasmatique (mg.L <sup>-1</sup> )
0	0,0
2	0,6
4	1,2
8	2,0
12	2,6
24	3,6
48	4,1
72	4,3
96	4,2

**Questions****QUESTION N° 1 :**

Calculer la clairance d'élimination du médicament. Préciser la formule utilisée.

**QUESTION N° 2 :**

Quelle est l'équation qui décrit l'évolution des concentrations plasmatiques en fonction du temps pour ce mode d'administration ?

En déduire l'expression de  $\ln [(C_{ss} - C) / C_{ss}]$  en fonction du temps, où  $C_{ss}$  correspond à la concentration plasmatique à l'état d'équilibre.

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

Calculer puis reporter sur un graphe les valeurs de  $\ln[(C_{ss} - C) / C_{ss}]$  en fonction du temps de 0 à 24 heures. A partir de ce graphe, calculer le temps de demi-vie plasmatique et le volume de distribution plasmatique du médicament.

**QUESTION N° 4 :**

N.B. : la question 4 peut être traitée indépendamment des questions 2 et 3.

Durant le dernier jour de traitement (temps 72 à 96 h), les urines ont été recueillies (850 mL). Leur concentration en médicament est de  $253 \text{ mg.L}^{-1}$ .  
Calculer la clairance rénale du médicament.

**Enoncé**

Un médicament est administré à un patient par perfusion intraveineuse continue (5 g perfusés sur 96 heures).

Les concentrations plasmatiques obtenues en fonction du temps sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Temps (h)	Concentration plasmatique (mg.L <sup>-1</sup> )
0	0,0
2	0,6
4	1,2
8	2,0
12	2,6
24	3,6
48	4,1
72	4,3
96	4,2

**Questions****QUESTION N° 1 :**

Calculer la clairance d'élimination du médicament. Préciser la formule utilisée.

**Proposition de réponse**

Cl (clairance d'élimination) = R0 (vitesse de perfusion) / C<sub>ss</sub> (concentration à l'état d'équilibre) = (5 g / 96 h) / 4,2 mg = 12,4 L.h<sup>-1</sup>.

avec 4,2 mg.L<sup>-1</sup> = moyenne des concentrations à l'équilibre.

**QUESTION N° 2 :**

Quelle est l'équation qui décrit l'évolution des concentrations plasmatiques en fonction du temps pour ce mode d'administration ?

En déduire l'expression de  $\text{Ln} [(C_{ss} - C) / C_{ss}]$  en fonction du temps, où C<sub>ss</sub> correspond à la concentration plasmatique à l'état d'équilibre.

**Proposition de réponse**

Pour une perfusion continue :

$$C = C_{ss} \times (1 - e^{-kt}) \Leftrightarrow C - C_{ss} = -C_{ss} \times e^{-kt}$$

Donc

$$\Leftrightarrow \text{Ln}[(C_{ss} - C) / C_{ss}] = -kt$$

## EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

## Exercice N°4 (40 points)

## QUESTION N° 3 :

Calculer puis reporter sur un graphe les valeurs de  $\text{Ln}[(C_{ss}-C) / C_{ss}]$  en fonction du temps de 0 à 24 heures. A partir de ce graphe, calculer le temps de demi-vie plasmatique et le volume de distribution plasmatique du médicament.

## Proposition de réponse

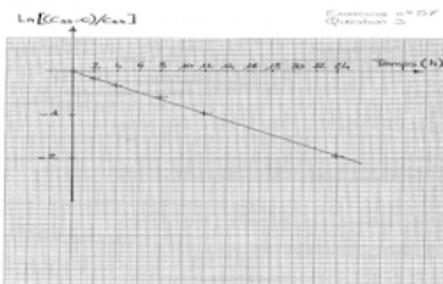
Temps (h)	$\text{Ln}[(C_{ss}-C) / C_{ss}]$
0	0,00
2	- 0,15
4	- 0,34
8	- 0,65
12	- 0,97
24	- 1,95

Selon le graphe établi à partir des calculs, les points s'alignent sur une droite de pente  $-k = - 1,95 / 24 = - 0,081 \text{ h}^{-1}$

Comme  $k = \text{Ln}2 / t_{1/2}$

$$t_{1/2} = 0,7 / 0,081 = 8,6 \text{ h}$$

$$V = \text{Cl} / k = 12,4 \text{ L.h}^{-1} / 0,081 \text{ h}^{-1} = 153 \text{ L}$$



**Recommandation**

Cf. droite sur feuille papier millimétré en document joint

**QUESTION N° 4 :**

N.B. : la question 4 peut être traitée indépendamment des questions 2 et 3.

Durant le dernier jour de traitement (temps 72 à 96 h), les urines ont été recueillies (850 mL). Leur concentration en médicament est de  $253 \text{ mg.L}^{-1}$ .

Calculer la clairance rénale du médicament.

**Proposition de réponse**

Quantité éliminée dans les urines durant l'intervalle (72 – 96 h) =  $0,850 \text{ L} \times 253 \text{ mg.L}^{-1} = 215 \text{ mg}$

Durant cette période, l'équilibre des concentrations était atteint donc  
quantité totale éliminée = quantité administrée sur la même période  
soit  $5 \text{ g} / 4$  (1 journée correspond à  $\frac{1}{4}$  de la dose totale administrée) =  $1,25 \text{ g}$

$f_e$  (fraction éliminée sous forme inchangée dans les urines) =  $0,215 / 1,25 = 0,172$

$Cl_R$  (clairance rénale) =  $f_e \times Cl = 0,172 \times 12,4 \text{ L.h}^{-1} = 2,13 \text{ L.h}^{-1}$

(autre méthode : vitesse d'élimination urinaire =  $215 \text{ mg} / 24 \text{ h} = Cl_R \times C_{ss}$

où  $C_{ss} = 4,2 \text{ mg.L}^{-1}$

$Cl_R = 9,0 / 4,2 = 2,13 \text{ L.h}^{-1}$

## EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

## Exercice N° 5 (40 points)

Enoncé

On extrait un soluté Z à partir de 5 mL d'une solution aqueuse à  $10 \text{ mg.L}^{-1}$  par 2 fois 2,5 mL d'heptane. Les phases heptaniques sont réunies. Le coefficient de partage ( $\lambda$ ) heptane / eau de Z est égal à 4,2.

Questions

## QUESTION N° 1 :

Quel est le rendement de cette double extraction ?

## QUESTION N° 2 :

Quelle est la quantité (en  $\mu\text{g}$ ) de Z extraite ?

## QUESTION N° 3 :

Cette extraction est suivie d'une analyse en chromatographie liquide. L'heptane est évaporé à sec et le résidu est repris par 500  $\mu\text{L}$  d'acétonitrile (sans aucune perte de produit). Le chromatogramme obtenu montre la présence d'un seul pic.

a) La présence d'un seul pic chromatographique garantit-elle la pureté de l'extrait ? Expliquer.

b) 20  $\mu\text{L}$  de 3 solutions témoins de Z dans l'acétonitrile respectivement à 50, 100 et 150  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  sont injectés.

Les surfaces des pics sont respectivement de 125 UA, 250 UA et 360 UA.

On injecte le même volume de l'*extractum* redissout dans les 500  $\mu\text{L}$  d'acétonitrile.

La surface du pic obtenu est de 223 UA.

Calculer la quantité extraite de Z (en  $\mu\text{g}$ ) présente dans les 500  $\mu\text{L}$  d'acétonitrile.

c) En comparant ce dernier résultat avec votre réponse à la question n°2, l'hypothèse de l'absence de perte de Z lors de l'évaporation est-elle vérifiée ?

Pour cela, on admet qu'une variation inférieure à 2 % est considérée comme non significative.

**Enoncé**

On extrait un soluté Z à partir de 5 mL d'une solution aqueuse à  $10 \text{ mg.L}^{-1}$  par 2 fois 2,5 mL d'heptane.

Les phases heptaniques sont réunies.

Le coefficient de partage ( $\lambda$ ) heptane / eau de Z est égal à 4,2.

**Questions****QUESTION N° 1 :**

Quel est le rendement de cette double extraction ?

**Proposition de réponse**

**rendement** ( $\rho$ ) = quantité extraite / quantité présente dans la solution initiale

Volume de solution aqueuse  $V_A = 5 \text{ mL}$

Volume d'heptane  $V_B = 2,5 \text{ mL}$

Coefficient de partage  $\lambda = \text{conc. de Z dans l'heptane} / \text{conc. de Z dans la solution aqueuse initiale} = 4,2$

Calcul du rendement :

$$\rho = 1 - 1 / [1 + \lambda (V_B / V_A)]^2 = 1 - 1 / [1 + 4,2 (2,5 / 5)]^2 = 89,6 \%$$

**QUESTION N° 2 :**

Quelle est la quantité (en  $\mu\text{g}$ ) de Z extraite ?

**Proposition de réponse**

$C_0 : 10 \text{ mg/L} = 10 \mu\text{g/mL}$

$V_A = 5 \text{ mL}$

$Q_0 = C_0 \times V_A = 10 \times 5 = 50 \mu\text{g}$

$\rho = \Sigma Q_B / Q_0$  donc  $\Sigma Q_B = \rho \times Q_0 = 0,896 \times 50 = 44,8 \mu\text{g}$ .

**QUESTION N° 3 :**

Cette extraction est suivie d'une analyse en chromatographie liquide.

L'heptane est évaporé à sec et le résidu est repris par 500  $\mu\text{L}$  d'acétonitrile (sans aucune perte de produit).

Le chromatogramme obtenu montre la présence d'un seul pic.

a) La présence d'un seul pic chromatographique garantit-elle la pureté de l'extrait ? Expliquer.

b) 20  $\mu\text{L}$  de 3 solutions témoins de Z dans l'acétonitrile respectivement à 50, 100 et 150  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  sont injectés.

Les surfaces des pics sont respectivement de 125 UA, 250 UA et 360 UA.

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

On injecte le même volume de l'*extractum* redissout dans les 500  $\mu\text{L}$  d'acétonitrile.

La surface du pic obtenu est de 223 UA.

Calculer la quantité extraite de Z (en  $\mu\text{g}$ ) présente dans les 500  $\mu\text{L}$  d'acétonitrile.

c) En comparant ce dernier résultat avec votre réponse à la question n°2, l'hypothèse de l'absence de perte de Z lors de l'évaporation est-elle vérifiée ?

Pour cela, on admet qu'une variation inférieure à 2 % est considérée comme non significative.

**Proposition de réponse**

a) Non car un seul pic ne signifie pas l'absence de co-élution.

b) La surface d'un pic chromatographique est proportionnelle à la quantité injectée.

La relation est linéaire jusqu'à 250 UA.

En conséquence pour un signal de 223 UA, cela correspondant à une concentration de  $(223/250) \times 100 \mu\text{g/mL} = 89,2 \mu\text{g/mL}$ .

Soit 44,6  $\mu\text{g}$  extraits de Z pour 500  $\mu\text{L}$ .

c) Pour le calcul de la variation, on prend en compte les valeurs absolues

$(|44,6 - 44,8|) \times 100 / 44,8 = 0,45 \%$  soit  $< 2 \%$  de variation.

On peut donc considérer que l'évaporation ne produit pas de perte de Z.