

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

**QUESTIONS A CHOIX SIMPLE****QUESTION N° 1 [S]**

Parmi les antibiotiques suivants, un seul n'agit pas par perturbation de la synthèse de la paroi bactérienne. Lequel ?

- A - Benzylpénicilline
- B - Imipénème
- C - Céfotaxime
- D - Oxacilline
- E - Péfloxacine

**QUESTION N° 2 [S]**

Parmi les propositions suivantes concernant l'hémophilie A, indiquer celle qui est exacte.

- A - Elle touche en France environ 5 000 personnes
- B - Seules les filles sont atteintes
- C - C'est un déficit en facteur IX de la cascade de la coagulation plasmatique
- D - Elle se traite par perfusion de facteur anti-hémophilique concentré d'origine bovine
- E - L'expression clinique est très variable d'un membre à l'autre dans une même famille

**QUESTION N° 3 [S]**

Dans une enquête cas-témoins, pourquoi fait-on un appariement ?

- A - Pour avoir un échantillon représentatif des malades
- B - Pour avoir un échantillon représentatif des témoins
- C - Pour éliminer d'éventuels facteurs de confusion
- D - Pour pouvoir affirmer avec certitude une relation dose-effet
- E - Pour mieux définir les critères d'inclusion et d'exclusion de la maladie

**QUESTION N° 4 [S]**

Parmi les anti-épileptiques suivants, quel est celui qui ne modifie pas le métabolisme des autres anti-épileptiques qui peuvent lui être associés ?

- A - Valproate de sodium (Dépakine®)
- B - Phénytoïne (Dihydantol®)
- C - Gabapentine (Neurontin®)
- D - Phénobarbital (Gardénal®)
- E - Carbamazépine (Tégrétol®)

**QUESTION N° 5 [S]**

Parmi les propositions suivantes relatives à la polyarthrite rhumatoïde, indiquer celle qui est exacte.

- A - Le méthotrexate est le traitement de première intention
- B - Elle atteint plus fréquemment les hommes que les femmes
- C - La présence de facteurs rhumatoïdes est hautement spécifique
- D - Elle est plus fréquente chez les sujets porteurs des protéines du CMH HLA-B27
- E - Elle est associée à une photosensibilité

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

**QUESTION N° 6 [S]**

Parmi les propositions suivantes, une seule est vraie. La détermination de la  $pO_2$  par un appareil à gaz du sang repose sur une mesure :

- A - Colorimétrique
- B - Coulométrique
- C - Potentiométrique
- D - Ampérométrique
- E - Conductométrique

**QUESTION N° 7 [S]**

Parmi les propositions suivantes concernant les préparations injectables, indiquer celle qui est exacte.

- A - La limpidité est exigée de toutes les préparations injectables pour perfusion
- B - Les préparations injectables de plus de 15 ml doivent être apyrogènes
- C - La solution de glucose à 9 % est isotonique
- D - Le limulus test permet de contrôler la stérilité des préparations
- E - L'isotonie est exigée pour toutes les préparations pour perfusion

**QUESTION N° 8 [S]**

Parmi les propriétés suivantes, quelle est celle qui s'applique aux anticorps monoclonaux thérapeutiques dits "humanisés" ?

- A - Ils sont produits par des lignées de cellules humaines
- B - Ils sont dépourvus de pouvoir immunogène chez l'homme
- C - Ils sont généralement de classe IgG
- D - Ils sont le produit d'une construction incluant la partie constante d'une Ig humaine et la partie variable d'une Ig de souris
- E - Ce sont les seuls à être utilisés en thérapeutique

**QUESTION N° 9 [S]**

Dans la liste suivante, quelle est la proposition qui ne s'applique pas à la syphilis ?

- A - Le T.P.H.A. est un test sérologique utilisé pour son diagnostic
- B - La transmission se fait habituellement par voie vénérienne
- C - L'agent responsable peut être isolé par culture sur gélose au sang cuit
- D - Certaines pénicillines sont utilisables pour son traitement antibiotique
- E - Il n'existe pas de prophylaxie vaccinale efficace

**QUESTION N° 10 [S]**

Parmi les bactéries suivantes, laquelle est naturellement résistante à l'association amoxicilline + acide clavulanique ?

- A - *Escherichia coli*
- B - *Staphylococcus aureus*
- C - *Pseudomonas aeruginosa*
- D - *Neisseria meningitidis*
- E - *Haemophilus influenzae*

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

**QUESTION N° 11 [S]**

Parmi les paramètres biochimiques suivants, indiquer celui qui permet de suivre l'évolution d'une cytolysé hépatique.

- A - Bilirubine sérique
- B - Albuminémie
- C - Activité des aminotransférases sériques
- D - Activité des phosphatases alcalines sériques
- E - Fer sérique

**QUESTION N° 12 [S]**

Parmi les propositions suivantes concernant la ciclosporine (NEORAL®), une seule est fautive. Laquelle ?

- A - Elle augmente la synthèse de l'interleukine 2
- B - Elle est fortement métabolisée au niveau hépatique
- C - Le contrôle de la fonction rénale est indispensable
- D - Elle peut entraîner une hypertrophie gingivale
- E - L'emploi de jus de pamplemousse augmente sa biodisponibilité par voie orale

**QUESTION N° 13 [S]**

Lequel de ces antimalariques est utilisé dans les complications cérébrales du paludisme à *Plasmodium falciparum* ?

- A - Chloroquine (NIVAQUINE®) per os
- B - Proguanil (PALUDRINE®) per os
- C - Méfloquine (LARIAM®) per os
- D - Halofantrine (HALFAN®) per os
- E - Sels de quinine (QUINIMAX®) intraveineux

**QUESTION N° 14 [S]**

Parmi les propositions suivantes, laquelle est exacte ? Les sulfamides hypoglycémisants sont formellement contre-indiqués avec :

- A - L'amoxicilline
- B - Le miconazole
- C - Le fénofibrate
- D - Le paracétamol
- E - Le diazepam

**QUESTION N° 15 [S]**

Parmi les propositions suivantes concernant le facteur de rétention d'un composé, en chromatographie en phase liquide, une seule est fautive. Laquelle ?

- A - Il caractérise la distribution du composé entre les phases mobile et stationnaire
- B - Il est d'autant plus petit que le composé est plus retenu
- C - Il dépend à la fois du volume de rétention du composé et du volume d'élution d'un composé non retenu
- D - Il peut prendre une valeur égale à zéro
- E - Il intervient dans la résolution chromatographique

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

**QUESTIONS A CHOIX MULTIPLES****QUESTION N° 16 [M]**

Parmi les propositions suivantes, lesquelles sont exactes ? Les préparations hospitalières

- A - Doivent faire l'objet d'une déclaration à l'ANSM
- B - Doivent faire l'objet d'une déclaration à l'HAS
- C - Doivent faire l'objet d'une déclaration à l'ARS
- D - Ne requièrent pas de prescription médicale
- E - Ne peuvent être réalisées qu'en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée

**QUESTION N° 17 [M]**

Parmi les propositions suivantes concernant les modifications physiologiques chez une femme lors de la grossesse, lesquelles sont exactes ?

- A - Augmentation du débit de filtration glomérulaire
- B - Diminution de la pression artérielle
- C - Hémococoncentration
- D - Accélération du transit intestinal
- E - Augmentation de la fréquence respiratoire

**QUESTION N° 18 [M]**

Parmi les paramètres suivants, indiquer ceux qui reflètent une activité ostéoblastique.

- A - La calcémie
- B - Les phosphatases alcalines osseuses sériques
- C - L'hydroxyproline urinaire
- D - L'ostéocalcine sérique
- E - La calciurie

**QUESTION N° 19 [M]**

Parmi les propositions suivantes, quelles sont celles qui sont exactes ?  
En chromatographie d'exclusion - diffusion pure, la séparation des molécules de soluté est fonction :

- A - De la polarité du solvant
- B - De la pénétration des molécules dans les pores de la phase stationnaire
- C - De la polarité des molécules de soluté
- D - Des interactions des molécules du soluté avec la phase stationnaire
- E - De la taille des molécules de soluté

**QUESTION N° 20 [M]**

Parmi les propositions suivantes, indiquer celle(s) qui est (sont) fausse(s).  
En immuno-hématologie, les anticorps irréguliers

- A - Sont dus au polymorphisme des groupes sanguins
- B - Sont des immunoglobulines appartenant à la classe IgM
- C - Sont mis en évidence par la technique du test indirect à l'antiglobuline (Coombs indirect)
- D - Peuvent être produits lors d'une immunisation pendant une grossesse
- E - Ne sont pas responsables d'accidents transfusionnels

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

**QUESTION N° 21 [M]**

Parmi les propositions suivantes, quelles sont les propositions exactes ? Les interactions médicamenteuses au niveau de la résorption digestive peuvent être dues à :

- A - Une modification de l'ionisation
- B - Une adsorption
- C - Une réaction de complexation
- D - Une variation du temps de vidange gastrique
- E - Une variation de la liaison aux protéines circulantes

**QUESTION N° 22 [M]**

Le carbone  $11({}_6^{11}\text{C})$  est un radionucléide qui se désintègre en bore  $11({}_5^{11}\text{B})$ . Parmi les propositions suivantes, indiquer celle(s) qui est (sont) exacte(s).

- A - Le bore est un isotope du carbone possédant un neutron de moins
- B - Il s'agit d'une transformation isobarique
- C - La particule chargée émise possède une charge positive
- D - La particule non chargée émise est un antineutrino
- E - La particule chargée émise par le  $11\text{C}$  peut être détectée en tomographie par émission de positons (TEP)

**QUESTION N° 23 [M]**

Parmi les propositions suivantes, indiquer celle(s) qui est (sont) exacte(s) concernant la toxoplasmosse.

- A - Elle peut être transmise à l'homme par la consommation de viande insuffisamment cuite
- B - Elle peut se manifester par des troubles nerveux centraux
- C - Elle fait partie des parasitoses humaines opportunistes
- D - Elle est traitée par les dérivés 5-nitro imidazolés
- E - Elle provoque une anémie

**QUESTION N° 24 [M]**

Parmi les molécules suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) active(s) sur le cytomegalovirus ?

- A - Zidovudine
- B - Ganciclovir
- C - Ténofovir
- D - Foscarnet
- E - Abacavir

**QUESTION N° 25 [M]**

Parmi les propositions suivantes, indiquer celle(s) qui est (sont) exacte(s). Peuvent être inscrits sur la liste " en sus " (financement hors G H S) :

- A - Des préparations magistrales
- B - Des médicaments d'exception
- C - Des dispositifs médicaux implantables
- D - Des médicaments classés stupéfiants
- E - Des médicaments en autorisation temporaire d'utilisation

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

**QUESTION N° 26 [M]**

Parmi les propositions suivantes concernant la régulation de la glycémie, indiquer celle(s) qui est (sont) exacte(s).

- A - La glycogène phosphorylase stimule la glycogénolyse lorsqu'elle est phosphorylée
- B - La protéine kinase A permet d'augmenter indirectement la phosphorylation de la glycogène phosphorylase
- C - Le glucagon stimule la glycogénogénèse
- D - Le cortisol est hypoglycémiant
- E - Les récepteurs Glut2 hépatiques ne sont pas sensibles à l'action de l'insuline

**QUESTION N° 27 [M]**

Quelles propositions s'appliquent à la voie d'activation du complément dite alterne ?

- A - Elle met en jeu une C3 convertase formée des composants C2 et C4
- B - Elle aboutit au clivage du composant C3 en C3a et C3b
- C - Elle est activée par des surfaces porteuses de résidus saccharidiques
- D - Elle conduit à la formation de complexes incluant la perforine
- E - Elle est contrôlée par des inhibiteurs qui sont les facteurs H et I

**QUESTION N° 28 [M]**

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

- A - Les inhalateurs à poudre sèche peuvent être utilisés chez le nourrisson à condition d'utiliser une chambre d'inhalation
- B - Les poudres pour inhalation peuvent contenir un excipient-vecteur tel que le lactose
- C - Les poudres de principe actif utilisées dans les inhalateurs à poudre sèche ont des diamètres aérodynamiques compris entre 10 et 50 µm
- D - Pour former l'aérosol, les particules de poudre sèche sont dispersées dans l'air par des ultrasons
- E - Pour certains dispositifs, la dose de poudre sèche est dispensée à partir d'un réservoir multidose

**QUESTION N° 29 [M]**

Parmi les propositions suivantes concernant les indications du caryotype fœtal, indiquer celle(s) qui est (sont) exacte(s).

- A - Age maternel de plus de 38 ans
- B - Age paternel de plus de 38 ans
- C - Parents apparentés
- D - Avortements spontanés à répétition
- E - Enfant atteint d'un retard mental

**QUESTION N° 30 [M]**

Concernant le virus de l'hépatite C, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) fausse(s) ?

- A - La primo infection à VHC est le plus souvent symptomatique
- B - C'est un virus à ARN
- C - Son génome ne s'intègre pas à celui de l'hôte
- D - Il provoque une hépatite chronique chez moins de 5 % des sujets infectés
- E - Il est sensible à l'azido-thymidine

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

**QUESTION N° 31 [M]**

Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s)? Dans la maladie de Basedow, on observe le plus souvent

- A - La présence d'anticorps anti-récepteurs de TSH
- B - La présence d'anticorps anti-thyroperoxydase
- C - Une concentration élevée de TSH plasmatique
- D - Une hypercholestérolémie
- E - Une concentration élevée de T4 libre plasmatique

**QUESTION N° 32 [M]**

Parmi les propositions suivantes, indiquer celle(s) qui est (sont) exacte(s). Un aspergillome peut être associé à :

- A - Un développement dans une cavité pulmonaire préexistante
- B - Des hémoptysies
- C - Des douleurs thoraciques
- D - Une agranulocytose
- E - Une image en "grelot" en radiographie pulmonaire

**QUESTION N° 33 [M]**

Parmi les propositions suivantes concernant les déficits génétiques de l'immunité humorale, indiquer celle(s) qui est (sont) exacte(s).

- A - Ils se manifestent dès le premier mois de la vie chez le nouveau-né par une susceptibilité particulière aux infections bactériennes
- B - Ils s'accompagnent toujours de l'absence de lymphocytes B circulants
- C - Ce sont les plus fréquents des déficits génétiques de l'immunité
- D - Un apport régulier d'immunoglobulines polyvalentes est le traitement classique du déficit sélectif en IgA
- E - Ils sont une indication à la greffe de cellules souches hématopoïétiques

**QUESTION N° 34 [M]**

Parmi ces affirmations concernant le myélome multiple, laquelle (lesquelles) est (sont) vraie(s) ?

- A - Une insuffisance rénale peut apparaître au cours de l'évolution de la maladie
- B - La maladie est due à une infection par le virus d'Epstein-Barr
- C - Il peut être révélé par la découverte d'une hypercalcémie
- D - Un des signes paracliniques peut être la présence de lacunes osseuses
- E - L'hyperprotidémie plasmatique est due à la présence d'une immunoglobuline monoclonale

**QUESTION N° 35 [M]**

Parmi les antidotes suivants, lequel (lesquels) peut (peuvent) être utilisé(s) pour traiter une méthémoglobinémie ?

- A - Dimercaprol
- B - Bleu de méthylène
- C - Sulfate de protamine
- D - Flumazénil
- E - Acide ascorbique

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

**QUESTION N° 36 [M]**

Parmi les propositions suivantes concernant *Plasmodium falciparum*, indiquer celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

- A - Le diagnostic repose sur le frottis sanguin associé à la goutte épaisse
- B - Les schizontes sont fréquents dans le sang périphérique
- C - L'association chloroquine + proguanil ne s'utilise qu'en prophylaxie
- D - L'halofantrine est utilisée en prophylaxie
- E - Le traitement de l'accès grave nécessite la quinine par voie veineuse

**QUESTION N° 37 [M]**

Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) peut (peuvent) être attribuée(s) au plomb ?

- A - C'est un composé thioloprive
- B - Il est essentiellement stocké dans le tissu adipeux
- C - Il perturbe la biosynthèse de l'hème
- D - Il peut être éliminé par voie biliaire
- E - La principale voie de pénétration du plomb dans l'organisme est la voie cutanée

**QUESTION N° 38 [M]**

Dans les pathologies suivantes, quelle(s) est (sont) celle(s) qui peut (peuvent) être due(s) à *Staphylococcus aureus* ?

- A - Toxi-infection alimentaire
- B - Syndrome du choc toxique
- C - Furoncle
- D - Panaris
- E - Rhumatisme articulaire aigu

**QUESTION N° 39 [M]**

Parmi les propositions suivantes, indiquer celles qui sont exactes. La saturation de l'hémoglobine en oxygène (SaO<sub>2</sub>) diminue lorsque

- A - Le pH augmente
- B - La pO<sub>2</sub> augmente
- C - La pCO<sub>2</sub> augmente
- D - La température corporelle augmente
- E - La concentration en 2,3 diphosphoglycérate intra-érythrocytaire augmente

**QUESTION N° 40 [M]**

Quelles sont les propositions exactes concernant la formation des œdèmes ?

- A - Elle peut être liée à une augmentation de la pression hydrostatique au niveau des capillaires
- B - Elle peut être liée à une augmentation de la pression artérielle
- C - Elle peut être liée à une augmentation de la protéinémie
- D - Elle peut être liée à une augmentation du flux lymphatique
- E - Elle peut être liée à une rétention hydrosodée

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

**QUESTION N° 41 [M]**

Parmi les propositions suivantes concernant la notion d'allèle, lesquelles sont exactes ?

- A - Les allèles d'un gène correspondent à des variations de séquences nucléotidiques
- B - Les différents allèles d'un gène conduisent toujours à un même phénotype
- C - Les chromatides sœurs d'un chromosome portent des allèles différents
- D - Un locus peut exister sous plusieurs formes alléliques
- E - Pour chacun des gènes, chaque chromosome homologue d'une cellule diploïde porte un des deux allèles

**QUESTION N° 42 [M]**

Parmi les propositions suivantes sur l'électrophorèse capillaire, lesquelles sont exactes ? Les séparations par électrophorèse capillaire

- A - Sont réalisées sur un support en acétate de cellulose
- B - Permettent l'analyse des anions
- C - Sont réalisées dans des capillaires en silice fondue
- D - Permettent l'analyse des substances neutres
- E - Exploitent le flux d'électro-endosmose

**QUESTION N° 43 [M]**

Parmi les propositions suivantes concernant la fabrication d'un grain destiné à la production de comprimés, indiquer celle(s) qui est (sont) exacte(s).

- A - Dans le cas d'une granulation par voie humide, le mouillage peut se faire à l'éthanol, si le principe actif est hydrolysable
- B - La granulation par voie sèche est déconseillée pour les principes actifs hydrolysables
- C - Dans le cas d'une granulation par voie humide, après l'étape de mouillage, le séchage peut se faire dans des cuves à plateaux
- D - Dans le cas d'une granulation par voie humide, le lubrifiant est généralement ajouté avant l'étape de compression
- E - Le calibrage permet de régulariser le grain et d'obtenir une granulométrie appropriée

**QUESTION N° 44 [M]**

Parmi les bactéries suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) responsable(s) de diarrhées bactériennes ?

- A - *Escherichia coli* entéropathogène
- B - *Streptococcus pyogenes*
- C - *Salmonella* sérotype typhimurium
- D - *Treponema pallidum*
- E - *Streptococcus agalactiae*

**QUESTION N° 45 [M]**

Parmi ces produits à usage thérapeutique, quels sont ceux qui sont utilisés dans l'immunothérapie des cancers ?

- A - BCG
- B - Interleukine-2 recombinante
- C - Interféron-alpha recombinant
- D - Interleukine-1
- E - Interféron-bêta recombinant

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

**QUESTION N° 46 [M]**

La mucoviscidose est une maladie héréditaire monogénique. Le gène impliqué dans la maladie est localisé sur le chromosome 7. Parmi les propositions suivantes, indiquer celle(s) qui est (sont) exacte(s).

- A - Elle touche deux garçons pour une fille
- B - Les deux parents d'un sujet atteint sont généralement porteurs d'une mutation délétère
- C - Le risque pour la descendance ultérieure, lorsqu'un premier enfant est atteint de la maladie, est de 25 %
- D - Les sujets hétérozygotes sont atteints
- E - La maladie s'observe à chaque génération

**QUESTION N° 47 [M]**

Parmi les propositions suivantes, indiquer celle(s) qui est (sont) exacte(s). La bilirubine non conjuguée (libre)

- A - Est hydrosoluble
- B - Est libérée lors d'une lyse musculaire
- C - Est normalement présente dans le plasma
- D - Est un des produits de dégradation de l'hémoglobine
- E - Peut être toxique chez le nouveau-né

**QUESTION N° 48 [M]**

Parmi les propositions suivantes concernant la thrombopénie induite par l'héparine type II, indiquer la (les) proposition(s) exacte(s).

- A - Elle peut se compliquer de thromboses
- B - Elle correspond à un mécanisme immuno-allergique
- C - Elle ne concerne jamais les héparines de bas poids moléculaire
- D - Elle se produit généralement dans les 3 premières semaines de l'héparinothérapie
- E - Elle nécessite l'absence absolue de toute modification anticoagulante jusqu'à normalisation de la numération plaquettaire

**QUESTION N° 49 [M]**

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

- A - La carnitine est essentielle pour permettre la bêta-oxydation des acides gras
- B - La synthèse des acides gras est une voie mitochondriale
- C - L'acétylCoA carboxylase est une enzyme clé de la synthèse des acides gras
- D - L'HMGCoA réductase est active sous forme phosphorylée
- E - L'excès de cholestérol hépatique est excrété par la bile sous forme de cholestérol ou de sels biliaires

**QUESTION N° 50 [M]**

Quelles sont les propositions exactes concernant les hyperlipoprotéïnémies de type IIa ?

- A - Les triglycérides sanguins sont augmentés
- B - Le catabolisme des lipoprotéines de basse densité (LDL) est perturbé
- C - La concentration sérique de l'apolipoprotéine A-I est augmentée
- D - La principale complication clinique est une atteinte cardio-vasculaire
- E - Une mutation du récepteur "scavenger" macrophagique est à l'origine des troubles lipidiques

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

**QUESTION N° 51 [M]**

Quelle(s) est (sont) la(les) proposition(s) exacte(s) concernant l'insuffisance rénale chronique ?

- A - Elle peut évoluer de manière asymptomatique pendant plusieurs années
- B - Elle peut être responsable d'une anémie
- C - Elle s'accompagne d'une hyperkaliémie
- D - Elle se traduit par une élévation de la clairance de la créatinine
- E - Elle peut entraîner des troubles du métabolisme phosphocalcique

**QUESTION N° 52 [M]**

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

- A - C'est un inducteur du CYP3A4
- B - C'est un substrat du CYP3A4
- C - C'est un chélateur des acides biliaires
- D - Elle est contre-indiquée en association avec l'itraconazole
- E - Elle est éliminée essentiellement par voie rénale

**QUESTION N° 53 [M]**

Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) concerne(nt) les antibiotiques de la famille des aminosides ?

- A - Ils sont administrables par voie parentérale
- B - Ils agissent par perturbation de la synthèse de la paroi bactérienne
- C - Ils agissent par perturbation de la synthèse des protéines bactériennes
- D - Ils peuvent être inactivés par des enzymes bactériennes
- E - On peut les utiliser en association avec les  $\beta$ -lactamines

**QUESTION N° 54 [M]**

Parmi les propositions suivantes concernant l'élimination des médicaments, indiquer celles qui sont exactes.

- A - L'élimination rénale des médicaments par filtration glomérulaire dépend de leur fixation aux protéines plasmatiques
- B - Les médicaments fortement ionisés au pH urinaire seront réabsorbés de manière importante
- C - La clairance totale est égale au produit de la clairance métabolique hépatique par la clairance rénale
- D - L'élimination biliaire des médicaments s'effectue uniquement par diffusion passive
- E - La sécrétion tubulaire peut donner lieu à des phénomènes de compétition

**QUESTION N° 55 [M]**

Quelle(s) est (sont) la(les) caractéristique(s) de l'aliskiren ?

- A - Il présente une structure peptidique
- B - Il présente un coefficient de biodisponibilité par voie orale très faible
- C - Il peut être responsable d'une hyperkaliémie
- D - Il présente une action antihypertensive potentialisée par l'association avec les diurétiques hypokaliémiants
- E - Son administration s'accompagne d'une augmentation des taux circulants d'angiotensine I

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

**QUESTION N° 56 [M]**

Parmi ces diurétiques, quel(s) est (sont) celui (ceux) pouvant être responsable(s) de gynécomastie ?

- A - Furosémide
- B - Amiloride
- C - Spironolactone
- D - Hydrochlorothiazide
- E - Canrénate de potassium

**QUESTION N° 57 [M]**

Indiquer parmi ces médicaments, celui (ceux) dont l'administration s'accompagne d'une diminution de l'activité anticoagulante des AVK :

- A - Prise concomitante d'hydroxyde d'aluminium
- B - Gentamycine
- C - Rifampicine
- D - Acide acétylsalicylique
- E - Kétoconazole

**QUESTION N° 58 [M]**

Parmi les propositions suivantes concernant l'hydrocortisone, quelles sont celles qui sont exactes. L'augmentation de l'activité anti-inflammatoire de l'hydrocortisone est due à la présence de :

- A - Double liaison en 1,2
- B - Fluor en 7
- C - Hydroxyle en 15
- D - Fluor en 9
- E - Méthyle en 16

**QUESTION N° 59 [M]**

Parmi les propositions suivantes concernant la rifampicine, indiquer celles qui impliquent des précautions d'emploi particulières.

- A - Une insuffisance hépatique
- B - Dernières semaines d'une grossesse
- C - Association à une antivitamine K
- D - Prise d'un oestro-progestatif
- E - Prise simultanée de pyrazinamide (PIRILENE®)

**QUESTION N° 60 [M]**

Parmi ces propositions concernant la lévodopa, indiquer la(les) proposition(s) exacte(s).

- A - Elle est le substrat de la dopa-décarboxylase
- B - Elle peut franchir la barrière hémato-encéphalique
- C - Elle peut être associée à un inhibiteur de la mono-amine oxydase B
- D - Elle ne peut pas être associée à un inhibiteur de la dopa-décarboxylase
- E - Elle peut provoquer des vomissements

CONCOURS D'INTERNAT EN PHARMACIE- EPREUVE Q.C.M - Concours Décembre 2à&5

! CAHIER !	! QUESTION !	! TYPE QCM !	! REPONSE !	! ANNULATION !
! 1 !	! 001 !	! Simple !	! E !	! !
! 1 !	! 002 !	! Simple !	! A !	! !
! 1 !	! 003 !	! Simple !	! C !	! !
! 1 !	! 004 !	! Simple !	! C !	! !
! 1 !	! 005 !	! Simple !	! A !	! !
! 1 !	! 006 !	! Simple !	! D !	! !
! 1 !	! 007 !	! Simple !	! B !	! !
! 1 !	! 008 !	! Simple !	! C !	! !
! 1 !	! 009 !	! Simple !	! C !	! !
! 1 !	! 010 !	! Simple !	! C !	! !
! 1 !	! 011 !	! Simple !	! C !	! !
! 1 !	! 012 !	! Simple !	! A !	! !
! 1 !	! 013 !	! Simple !	! E !	! !
! 1 !	! 014 !	! Simple !	! B !	! !
! 1 !	! 015 !	! Simple !	! B !	! !
! 1 !	! 016 !	! Multiple !	! A E !	! !
! 1 !	! 017 !	! Multiple !	! A E !	! !
! 1 !	! 018 !	! Multiple !	! B D !	! !
! 1 !	! 019 !	! Multiple !	! B E !	! !
! 1 !	! 020 !	! Multiple !	! B E !	! !
! 1 !	! 021 !	! Multiple !	! A B C D !	! !
! 1 !	! 022 !	! Multiple !	! B C E !	! !
! 1 !	! 023 !	! Multiple !	! A B C !	! !
! 1 !	! 024 !	! Multiple !	! B D !	! !
! 1 !	! 025 !	! Multiple !	! B C D !	! !
! 1 !	! 026 !	! Multiple !	! A B E !	! !
! 1 !	! 027 !	! Multiple !	! B C E !	! !
! 1 !	! 028 !	! Multiple !	! B E !	! !
! 1 !	! 029 !	! Multiple !	! A D E !	! !
! 1 !	! 030 !	! Multiple !	! A D E !	! !
! 1 !	! 031 !	! Multiple !	! A B E !	! !
! 1 !	! 032 !	! Multiple !	! A B C E !	! !
! 1 !	! 033 !	! Multiple !	! C !	! !
! 1 !	! 034 !	! Multiple !	! A C D E !	! !
! 1 !	! 035 !	! Multiple !	! B E !	! !
! 1 !	! 036 !	! Multiple !	! A C E !	! !
! 1 !	! 037 !	! Multiple !	! A C D !	! !
! 1 !	! 038 !	! Multiple !	! A B C D !	! !
! 1 !	! 039 !	! Multiple !	! C D E !	! !
! 1 !	! 040 !	! Multiple !	! A E !	! !
! 1 !	! 041 !	! Multiple !	! A C D E !	! !
! 1 !	! 042 !	! Multiple !	! B C D E !	! !
! 1 !	! 043 !	! Multiple !	! A C D E !	! !
! 1 !	! 044 !	! Multiple !	! A C !	! !
! 1 !	! 045 !	! Multiple !	! A B C !	! !
! 1 !	! 046 !	! Multiple !	! B C !	! !
! 1 !	! 047 !	! Multiple !	! C D E !	! !
! 1 !	! 048 !	! Multiple !	! A B D !	! !
! 1 !	! 049 !	! Multiple !	! A C E !	! !
! 1 !	! 050 !	! Multiple !	! B D !	! !
! 1 !	! 051 !	! Multiple !	! A B C E !	! !
! 1 !	! 052 !	! Multiple !	! B D !	! !
! 1 !	! 053 !	! Multiple !	! A C D E !	! !
! 1 !	! 054 !	! Multiple !	! A E !	! !
! 1 !	! 055 !	! Multiple !	! B C D !	! !
! 1 !	! 056 !	! Multiple !	! C E !	! !
! 1 !	! 057 !	! Multiple !	! A C !	! !
! 1 !	! 058 !	! Multiple !	! A D E !	! !
! 1 !	! 059 !	! Multiple !	! A B C D !	! !
! 1 !	! 060 !	! Multiple !	! A B C E !	! !

## ÉPREUVE DE DOSSIERS THÉRAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES - Décembre 2015 –

**DOSSIER N°1****ENONCE**

Mlle A., 28 ans, consulte son médecin pour un malaise général comprenant nausées, vomissements, asthénie et fièvre à 38,6° C, accompagné d'un ictère cutanéomuqueux apparu depuis 2 jours. A l'interrogatoire de la patiente, le médecin note :

- qu'elle est rentrée depuis 2 semaines d'un séjour de 6 semaines pour raisons professionnelles en Inde,
- qu'elle n'a pas d'antécédent d'alcoolisme ou de toxicomanie.

Les examens de laboratoire prescrits donnent les résultats suivants :

Se Bilirubine totale 90 µmol/L

Se ALAT 700 UI/L

Se ASAT 560 UI/L

- Marqueurs sériques des hépatites :

IgM anti-VHA : positives

Ag HBs : négatif

Ac anti-HBs : négatifs

Ac anti-HBc totaux : négatifs

Ac anti-VHC : négatifs

**QUESTION n°: 1**

Quelle pathologie ce bilan évoque-t-il en le justifiant sur des données cliniques et biologiques ?

**QUESTION n°: 2**

Quel est le mode de contamination probable de cette patiente ?

**QUESTION n°: 3**

Quelle(s) mesure(s) prophylactique(s) aurait-elle dû utiliser ?

**QUESTION n°: 4**

Quelles sont les caractéristiques évolutives de cette pathologie ?

**QUESTION n°: 5**

Actuellement, Mlle A. poursuit une chimioprophylaxie antimalarique prescrite avant le départ pour le séjour dans cette région classée en zone de chloroquinorésistance (ex zone 2). Indiquer la prophylaxie suivie et ses modalités.

**QUESTION n°: 6**

Quelles autres mesures prophylactiques antimalariques ont pu être conseillées ?

**QUESTION n°: 7**

Dans le cadre d'un bilan parasitologique, l'examen coprologique met en évidence des kystes d'*Entamoeba histolytica* ou *Entamoeba dispar*. Décrire le kyste d'*Entamoeba histolytica*.

**QUESTION n°: 8**

Quel amoebicide peut être proposé ?

## ÉPREUVE DE DOSSIERS THÉRAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES - Décembre 2015 –

**DOSSIER N°1**

## PROPOSITIONS DE REPONSES \*

\*Important : Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent. Les éléments de réponses doivent être considérés pour l'année du concours auxquels ils se rapportent.

**REPONSES QUESTION n°: 1**

Le contexte épidémiologique (retour d'Inde depuis 2 semaines, délai compatible avec une incubation d'une hépatite virale A), les signes cliniques (nausées, vomissements, asthénie, fièvre et ictère cutanéomuqueux), biochimiques (hyperbilirubinémie, cytolyse hépatique avec augmentation prédominante des ALAT évoquant une hépatite infectieuse) et la positivité des IgM anti-VHA permettent de diagnostiquer une hépatite A aiguë.

Les résultats des marqueurs sériques des hépatites B et C sont négatifs, indiquant que Mlle A. n'a pas été en contact avec le VHB ou le VHC et n'a pas été vaccinée contre l'hépatite B.

**REPONSES QUESTION n°: 2**

La patiente a été probablement contaminée lors de son séjour en Inde, par voie féco-orale, par ingestion d'eau ou d'aliments contaminés par le VHA.

**REPONSES QUESTION n°: 3**

Les mesures de prévention vis-à-vis du VHA sont de 2 ordres :

- Vaccination :

Mlle A. aurait dû être vaccinée contre l'hépatite A avant son départ pour l'Inde.

- Mesures d'hygiène :

Le virus ayant une transmission féco-orale, elle aurait dû respecter certaines mesures d'hygiène, en particulier éviter la consommation d'eau non capsulée et d'aliments contaminés.

**REPONSES QUESTION n°: 4**

Le VHA est responsable d'hépatite aiguë avec guérison spontanée. Il n'y a jamais d'évolution vers l'hépatite chronique. Le risque d'hépatite fulminante est faible.

**REPONSES QUESTION n°: 5**

NB : Dans les recommandations du BEH de juin 2015, les zones de chimiorésistances ont disparu au profit d'une recommandation prophylactique par pays et par zone géographique.

La chimioprophylaxie recommandée dans les zones de chloroquinorésistance (ex-zone 2) est :

- mefloquine : prise hebdomadaire, 10 à 21 jours avant le départ (pour mieux évaluer si le médicament est bien toléré et l'apparition d'éventuels effets secondaires), pendant la durée du séjour et 3 semaines après avoir quitté la zone d'endémie palustre
- doxycycline : traitement quotidien, au moins une heure avant le coucher, la veille du départ, pendant le séjour et 4 semaines après avoir quitté la zone d'endémie palustre (NB : CI chez la femme enceinte)
- (- proguanil + atovaquone: traitement quotidien 24-48h avant le jour d'arrivée, pendant le séjour et 1 semaine après avoir quitté la zone d'endémie palustre).

### **REPONSES QUESTION n°: 6**

Eviter les piqûres de moustiques par l'utilisation de :

- moustiquaire et vêtements imprégnés d'insecticide
- application de répulsif à la bonne concentration sur les zones découvertes de la peau

### **REPONSES QUESTION n°: 7**

Kyste sphérique, 10 - 15 µm de diamètre, 4 noyaux à chromatine périphérique et caryosome punctiforme, éventuellement chromidium (= corps sidérophile = corps chromatoïde) en bâtonnet à bout arrondi.

### **REPONSES QUESTION n°: 8**

Un amoebicide de contact tiliquinol + tilbroquinol (INTETRIX®).

Selon son A.M.M., le secnidazole (SECNOL®) est aussi actif sur les formes kystiques de l'amibiase asymptomatique.

**DOSSIER N°2****ENONCE**

Monsieur G., 79 ans, vit seul dans son appartement, au 3ème étage, sans ascenseur. Ses voisins s'inquiètent de son état de plus en plus asthénique et de sa forte dyspnée et appellent un médecin qui le fait hospitaliser. Un bilan biologique est pratiqué à l'entrée.

Le laboratoire d'hématologie transmet rapidement les résultats de l'hémogramme :

Sg Erythrocytes.....	0,89 T/L
Sg Hématocrite.....	0,11
Sg Hémoglobine.....	38 g/L
Sg Leucocytes.....	2,1 G/L
Sg Plaquettes.....	90 G/L
Sg Réticulocytes.....	18 G/L

Formule leucocytaire (valeurs relatives) :

Polynucléaires neutrophiles.....	0,62
Polynucléaires éosinophiles.....	0,01
Polynucléaires basophiles.....	0,00
Lymphocytes.....	0,36
Monocytes.....	0,01

Sur le frottis, on note la présence de polynucléaires hypersegmentés.

**QUESTION n°: 1**

Analyser les résultats de l'hémogramme en précisant les valeurs usuelles. Calculer les constantes érythrocytaires. Quels premiers commentaires vous suggèrent ces résultats ?

**QUESTION n°: 2**

Un myélogramme est réalisé chez Monsieur G. montrant un aspect pouvant évoquer une carence vitaminique. Sur quels arguments cytologiques s'est appuyé le biologiste pour parvenir à cette conclusion ?

**QUESTION n°: 3**

Devant les résultats du myélogramme, des dosages de vitamine B12 (plasma) et de folates (plasma et érythrocytes) sont effectués, montrant l'existence d'une carence en vitamine B12. Par ailleurs, l'interrogatoire de Monsieur G révèle, dans ses antécédents, l'ingestion accidentelle, 20 ans auparavant, d'un produit ménager toxique ayant conduit à une gastrectomie subtotale. Quelle relation peut être faite entre cet accident et la pathologie carencielle présentée actuellement par le patient ?

**QUESTION n°: 4**

Décrire brièvement le mécanisme physiopathologique des anomalies observées sur l'hémogramme et le myélogramme en cas de carence en vitamine B12.

**QUESTION n°: 5**

Quel traitement va être proposé à ce patient ?

**DOSSIER N°2****PROPOSITIONS DE REPONSES \***

\*Important : Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent. Les éléments de réponses doivent être considérés pour l'année du concours auxquels ils se rapportent.

**REPONSES QUESTION n°: 1**

On note une diminution nette :

- du nombre d'érythrocytes : 0,89 T/L (valeurs usuelles : 4,5 - 5,7 T/L)
- de l'hématocrite : 0,11 (valeurs usuelles : 0,42 - 0,54)
- de l'hémoglobine : 38 g/L (valeurs usuelles : 130 - 170 g/L)
- du nombre de leucocytes : 2,1 G/L (valeurs usuelles : 4 - 10 G/L)
- du nombre de plaquettes : 90 G/L (valeurs usuelles : 150 - 450 G/L)
- du nombre de réticulocytes : 18 G/L (valeurs usuelles : 20 - 80 G/L)

\* La formule leucocytaire exprimée en concentration absolue montre une diminution nette des polynucléaires neutrophiles (1,30 G/L) et des lymphocytes (0,75 G/L).

- Le calcul des indices érythrocytaires montre :

- \* CCMH : 34,5 % (valeurs usuelles : 32 - 35 %)
- \* TCMH : 42,7 pg (valeurs usuelles : 27 - 32 pg)
- \* VGM : 123,6 fL (valeurs usuelles : 80 - 100 fL)

- Il s'agit d'une anémie sévère (hémoglobine < 120 g/L), macrocytaire (VGM élevée), normochrome (CCMH normale), la macrocytose induisant l'augmentation de la TCMH. Cette anémie s'accompagne d'une leucopénie avec forte neutropénie, lymphopénie et thrombopénie ; il y a donc pancytopénie.

**REPONSES QUESTION n°: 2**

Une carence vitaminique (folates B9 et/ou vitamine B12) induit une anémie mégalo-blastique. Au niveau de la moelle, riche, on observe une hyperplasie érythroblastique (> 30 %) avec éléments de grande taille (mégalo-blastes) souvent avec un excès de formes jeunes, basophiles présentant un asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique. Il existe en outre des métamyélocytes géants et des anomalies morphologiques de la lignée mégacaryocytaire.

**REPONSES QUESTION n°: 3**

Normalement la vitamine B12 d'origine alimentaire se lie au facteur intrinsèque (FI) sécrété par la muqueuse gastrique ; le complexe FI-vitamine B12 est ensuite absorbé au niveau de l'iléon. La gastrectomie entraîne un défaut de sécrétion du FI gastrique et donc une non-absorption de vitamine B12. Grâce aux réserves importantes de l'organisme en vitamine B12, l'anémie ne se développe que plusieurs années après.

**REPONSES QUESTION n°: 4**

La carence en vitamine B12 entraîne une anomalie de la synthèse de l'ADN par trouble de synthèse de la thymidine. Le trouble de synthèse de l'ADN se traduit morphologiquement par une mégalo-blastose médullaire et entraîne un défaut de maturation qui s'étend aux autres lignées.

**REPONSES QUESTION n°: 5**

Un traitement substitutif, à vie, par voie parentérale (IM) va être proposé à Monsieur G. Il s'agit d'un traitement à base de cyanocobalamine comportant :

- un traitement d'attaque : pendant 10 jours
- un traitement d'entretien : à poursuivre à vie.

## ÉPREUVE DE DOSSIERS THÉRAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES - Décembre 2015 –

**DOSSIER 3****ENONCE**

Monsieur D, 53 ans, éthylique chronique, est admis en réanimation à la 10<sup>ème</sup> heure d'une intoxication médicamenteuse volontaire par 40 comprimés de Doliprane®, dosés à 1 g de paracétamol par comprimé.

Le patient présente à l'admission des nausées, une asthénie et une sensibilité de l'hypocondre droit à la palpation abdominale.

Il n'existe aucun signe alarmant, ni hémorragie, ni encéphalopathie hépatique.

Le bilan biologique est le suivant :

Pl Chlorure	98 mmol/L
Pl Sodium	135 mmol/L
Pl Potassium	3,7 mmol/L
Pl Glucose	3,2 mmol/L
Se ALAT	7040 UI/L
Se ASAT	9546 UI/L
Se LDH	565 UI/L (valeur usuelle : 150 - 300 UI/L)

Pl Activité du complexe prothrombinique 35 %

La paracétamolémie à la 10<sup>ème</sup> heure est de 80 mg/L (concentration thérapeutique usuelle : 10 à 20 mg/L). Par ailleurs, le dépistage HIV est négatif ainsi que l'antigène HBs.

L'ECG est normal.

**QUESTION n°: 1**

Commenter ce bilan, en rappelant les valeurs usuelles.

**QUESTION n°: 2**

Quel est le mécanisme d'action toxique du paracétamol ?

**QUESTION n°: 3**

Chez ce sujet, l'éthylisme chronique modifie-t-il la toxicité du paracétamol ? Justifier votre réponse.

**QUESTION n°: 4**

Quels sont les traitements à mettre en œuvre ? Quels en sont les effets secondaires éventuels ?

**QUESTION n°: 5**

Quels sont les examens à pratiquer dans le cadre du suivi du malade ?

## ÉPREUVE DE DOSSIERS THÉRAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES - Décembre 2015 –

**DOSSIER N°3**

## PROPOSITIONS DE REPONSES \*

\*Important : Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent. Les éléments de réponses doivent être considérés pour l'année du concours auxquels ils se rapportent.

**REPONSES QUESTION n°: 1**

Le bilan biochimique est perturbé : hypoglycémie (N : 3,9 - 5,5 mmol/L) ; aminotransférases très augmentées (ALAT N : < 45 UI/L ; ASAT N : < 35 UI/L) témoignant d'une cytolysé hépatique (même si la LDH est modérément augmentée) (N : < 248 UI/L). La diminution de l'activité du complexe prothrombinique (TP) (N : 70 - 130%) est le signe d'une insuffisance hépatocellulaire sévère. La paracétamolémie à la 10<sup>ème</sup> heure est élevée ; elle indique une intoxication aiguë au paracétamol.

Pas d'anomalie sur le bilan ionique (sodium (N : 135 - 14,5 mmol/L), potassium (N : 3,5 - 4,5 mmol/L) et chlorure ( N : 95 - 105 mmol/L) ).

L'absence d'Ag HBs permet d'éliminer une hépatite B aiguë sévère ou fulminante.

Le dépistage HIV négatif n'est pas en faveur d'une infection, sauf contamination récente.

Le risque d'hépatotoxicité est important compte tenu de la paracétamolémie à la 10<sup>ème</sup> heure (80 mg/L). En effet, il existe un risque hépatotoxique pour des paracétamolémies supérieures à 200, 100, 50 mg/L respectivement aux 4<sup>ème</sup>, 8<sup>ème</sup> et 12<sup>ème</sup> heure. La clinique est en accord avec l'intoxication : nausées, asthénie, sensibilité de l'hypocondre droit à la palpation abdominale.

**REPONSES QUESTION n°: 2**

En cas de surdosage par le paracétamol, les processus habituels de conjugaison de la molécule (glucuroconjugaison 70 % et sulfoconjugaison 25 %) sont saturés, alors que l'élimination sous forme libre ne représente que 5 %. Le paracétamol en excès va être oxydé par les hépatocytes en N-hydroxyparacétamol, lui-même transformé en N-acétyl-parabenzoinone-imine (NAPBQI) fortement électrophile. Cette réaction est cytochrome P450 dépendante (1A2, 2E1, 3A4). Ce métabolite toxique subit normalement une détoxification par le glutathion réduit (GSH) pour être éliminé dans les urines sous forme d'acide mercapturique. Cependant en cas de surdosage, les réserves de GSH sont rapidement épuisées et la NAPBQI se lie de manière covalente sur les fonctions SH des protéines hépatocytaires provoquant la cytolysé et une dégénérescence centrolobulaire.

**REPONSES QUESTION n°: 3**

Chez l'éthylique chronique, la toxicité du paracétamol est profondément modifiée. Chez ce patient, la forte élévation des aminotransférases et la baisse de l'activité du complexe prothrombinique sont particulièrement précoces, elles s'expliquent par plusieurs mécanismes :

- la toxicité du paracétamol est augmentée par la déplétion en glutathion. Les sujets éthyliques chroniques ont souvent un apport protéique insuffisant qui affecte la concentration hépatique en glutathion ;

- la toxicité du paracétamol est également augmentée par les inducteurs enzymatiques

(éthanol, barbituriques), enzymes microsomales hépatiques P450 dépendantes qui interviennent dans le métabolisme des médicaments ; ici, elles majorent la production du métabolite toxique, la NAPBQI ;

- les sujets éthyliques chroniques peuvent avoir des concentrations plasmatiques abaissées de sélénium (cofacteur de la glutathion peroxydase) et de vitamine E (anti-oxydante).

#### **REPONSES QUESTION n°: 4**

Le traitement fait appel à la N-acétylcystéine (NAC) qui peut diffuser facilement vers l'hépatocyte pour servir de précurseur à la synthèse hépatique du glutathion réduit (GSH). Le GSH peut capter le métabolite toxique du paracétamol (N-acétyl-parabenzoinoneimine NAPBQI). Ce traitement peut être donné par voie orale ou par voie IV. La voie IV s'impose en cas de vomissements. Le traitement doit être initié le plus rapidement possible (en principe avant la 10ème heure après la prise) mais il s'est montré efficace même en cas d'instauration plus tardive. Il est noter de rares réactions allergiques comme effets secondaires du traitement par cet antidote.

Les traitements associés pour ce malade doivent corriger l'hypoglycémie et la diminution du TP, respectivement par mise en place d'une perfusion de sérum glucosé et apport de vitamine K.

#### **REPONSES QUESTION n°: 5**

Dans le cadre du suivi du malade, les examens doivent comporter :

- le dosage régulier du paracétamol dans le sang pour suivre sa décroissance et calculer sa demi-vie, mais aussi comparer les résultats obtenus avec les nomogrammes, en raison du contexte clinique (atteinte hépatique chez un éthylique chronique) ;

- le suivi du TP et le dosage sanguin de l'ion ammonium (pour évaluer l'encéphalopathie) afin d'envisager une greffe hépatique en urgence si aggravation de l'insuffisance hépato cellulaire.

- le contrôle quotidien de la glycémie, des enzymes de la cytolysse hépatique (ASAT, ALAT), du TP et de l'équilibre hydro-électrolytique.

## ÉPREUVE DE DOSSIERS THÉRAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES - Décembre 2015 –

**DOSSIER N°4****ENONCE**

Une femme de 58 ans - 1,68 m - 72 kg - mariée, 2 enfants, consulte son médecin traitant. Depuis environ 3 semaines elle se sent fatiguée, sans beaucoup d'appétit, a quelques nausées, boit et urine plus que d'habitude et a quelques épisodes inhabituels de confusion mentale qui inquiètent son entourage. Son médecin l'examine, lui trouve un rythme cardiaque à 50 pulsations/min, une tension artérielle à 115/65 mm Hg et un discret pli cutané persistant.

Dans les antécédents de cette femme, il est noté une insuffisance cardiaque gauche traitée entre autres depuis 2 ans par digoxine 500 µg/j. Un bilan biologique sanguin est réalisé (à jeun) et donne les résultats suivants :

Pl Sodium.....	144 mmol/L
Pl Potassium.....	3,4 mmol/L
Pl Calcium.....	3,7 mmol/L
Pl Phosphate (inorganique).....	0,56 mmol/L
Pl Bicarbonate.....	24 mmol/L
Se Protéines.....	83 g/L
Se Albumine.....	52 g/L
Pl Créatinine.....	125 µmol/L
Sg Erythrocytes.....	5,6 T/L
Sg Hémoglobine.....	168 g/L
Sg Hématocrite.....	0,51
Sg Leucocytes.....	5,3 G/L
Sg Thrombocytes.....	315 G/L

**QUESTION n°: 1**

Commenter les résultats du bilan biologique en rappelant les valeurs usuelles. Quelle en est la principale anomalie ?

**QUESTION n°: 2**

Calculer le débit de filtration glomérulaire (DFG) selon la formule de Cockcroft-Gault et l'interpréter.

**QUESTION n°: 3**

Commenter les signes clinico-biologiques liés à la variation de la calcémie.

**QUESTION n°: 4**

Citer les principales causes d'hypercalcémie. Discuter de l'étiologie la plus probable chez cette patiente.

**QUESTION n°: 5**

Le médecin suspecte un adénome parathyroïdien.

Quel(s) examen(s) biologique(s) complémentaire(s) apporterai(en)t une preuve formelle ?

**QUESTION n°: 6**

Quel(s) est (sont) le(s) risque(s) lié(s) au traitement actuel de cette patiente ?

Quel(s) examen(s) complémentaire(s) pourrait (pourraient) être réalisé(s) ?

**QUESTION n°: 7**

Le diagnostic d'adénome parathyroïdien est confirmé.

Donner les grandes lignes du traitement à instaurer chez cette femme en justifiant le(s) choix proposé(s).

## ÉPREUVE DE DOSSIERS THÉRAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES - Décembre 2015 –

**DOSSIER N°4****PROPOSITIONS DE REPONSES \***

\*Important : Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent. Les éléments de réponses doivent être considérés pour l'année du concours auxquels ils se rapportent.

**REPONSES QUESTION n°: 1**

Les valeurs augmentées par rapport aux valeurs usuelles concernent les paramètres suivants : calcium (2,20 - 2,60 mmol/L), protéines (65 - 80 g/L), albumine (38 - 48 g/L), créatinine (45 - 105 µmol/L), érythrocytes (4,2 - 5,2 T/L), hémoglobine (120 - 160 g/L), hémocrite (0,37 - 0,47). Les valeurs des ions potassium (3,5 - 4,5 mmol/L) et phosphate (0,80 - 1,40 mmol/L) sont inférieures aux valeurs usuelles. Celles des autres paramètres (leucocytes (4,0 - 10,0 G/L), thrombocytes (150 - 450 G/L), sodium (135 - 145 mmol/L) sont dans les valeurs usuelles. L'hypercalcémie représente la principale anomalie.

**REPONSES QUESTION n°: 2**

Formule de Cockcroft et Gault

$$\text{DFG} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{Poids}}{\text{créatinine plasmatique}} \times 1,04 = 49 \text{ mL/min}$$

Cette patiente présente une insuffisance rénale modérée (30 - 59 mL/min) selon la classification HAS.

**REPONSES QUESTION n°: 3**

L'hypercalcémie entraîne une augmentation de la diurèse d'où une polydipsie insuffisante pour compenser les pertes, conduisant à une déshydratation extra-cellulaire (DEC) : augmentation de Protéines Totales, Albumine, Erythrocytes, Hématocrite, Hémoglobine et présence d'un pli cutané persistant.

**REPONSES QUESTION n°: 4**

Etiologies les plus fréquentes : pathologies tumorales :

- Tumeurs osseuses
- Métastases osseuses
- Localisation osseuse d'hémopathies
- Sécrétion de PTH-rp par une tumeur extra-osseuse (pseudohyperparathyroïdie)
- Adénome parathyroïdien

Autres causes :

- Intoxication à la vitamine D
- Immobilisation prolongée

L'hypercalcémie et l'hypophosphatémie sont les signes biologiques classiques de l'adénome parathyroïdien.

Parmi les causes d'hypercalcémies précédemment citées, certaines peuvent être faciles

à éliminer : apport de Ca élevé (interrogatoire), immobilisation prolongée (qui est surtout hypercalcémiant chez le sujet jeune), pathologies cancéreuses et paranéoplasiques (perte de poids, altération de l'état général, examen clinique), intoxication à la vitamine D.

**REPONSES QUESTION n°: 5**

Un résultat de dosage de PTH sérique élevé confirmera le diagnostic.

**REPONSES QUESTION n°: 6**

Le traitement à la digoxine doit être surveillé en raison de l'hypercalcémie et de l'hypokaliémie qui augmentent la toxicité des digitaliques, d'autant plus que la digoxine a une élimination rénale pratiquement sans métabolisation et que le débit de filtration glomérulaire de cette femme est diminué. Un dosage sanguin de la digoxine pourrait permettre une adaptation posologique.

**REPONSES QUESTION n°: 7**

- Favoriser l'élimination urinaire du calcium (diurétique de l'anse + réhydratation IV)
- Diminuer l'ostéolyse induite par l'augmentation de la PTH : biphosphonates
- Traitement étiologique : exérèse chirurgicale après exploration et localisation anatomique.

## ÉPREUVE DE DOSSIERS THÉRAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES - Décembre 2015 –

**DOSSIER N°5****ENONCE**

Madame B., 73 ans, 55 kg, présente un angor d'effort depuis 5 ans.

Elle est suivie pour hypertension artérielle et hypercholestérolémie. Elle n'a jamais fumé. Elle suit des règles hygiéno-diététiques adaptées.

Son traitement habituel est :

Acétylsalicylate de lysine (Kardégic®) 75 mg : 1/jour

Acébutolol 200 mg : 1/2 matin et soir

Atorvastatine 20 mg : 1/jour

Clopidogrel 75 mg : 1/jour

Trinitrine (Discotrine®) 10 mg : 12 h sur 24 h

Elle est amenée par le SMUR aux urgences du centre hospitalier pour douleur thoracique constrictive irradiant au bras gauche malgré de la trinitrine en sublingual, sans malaise.

L'examen clinique ne révèle ni palpitation, ni dyspnée. La tension artérielle est de 115/60 mmHg ; les bruits du cœur sont irréguliers.

L'électrocardiogramme réalisé aux urgences ne montre pas de sus-décalage ST.

Les dosages biologiques réalisés montrent :

- à l'entrée (2 h du matin) :

Troponine Ic : < 0,02 µg/L (valeur de référence : < 0,10 µg/L)

Myoglobine : 72 µg/L (valeur de référence : < 75 µg/L)

- en unité de surveillance continue (7 h du matin) :

Troponine Ic : 2,76 µg/L

Myoglobine : 400 µg/L

Cette personne est admise en salle d'angioplastie pour pose de deux stents.

Une scintigraphie d'effort avec dipyridamole (Persantine®) réalisée une semaine plus tard montre une ischémie limitée de la jonction antérolatérale.

A la sortie, le traitement d'entrée est reconduit hormis la trinitrine patch remplacée par une forme spray et le péridopril 2 mg (Coversyl®) qui est introduit à la posologie de 1 par jour le matin.

Un bilan biologique réalisé trois semaines après son hospitalisation montre :

Glycémie à jeun	6,67 mmol/L	1,20 g/L
Créatininémie	56 µmol/L	6,3 mg/L
Cholestérol	6,45 mmol/L	2,50 g/L
Triglycérides	2,00 mmol/L	1,75 g/L
HDL Cholestérol	1,16 mmol/L	0,45 g/L

**QUESTION n°: 1**

Commenter le traitement habituel en indiquant la classe pharmacologique, le mécanisme d'action et l'indication thérapeutique retenue chez cette patiente.

**QUESTION n°: 2**

Commenter les examens biologiques à l'entrée à l'hôpital. Quel est le diagnostic pouvant être évoqué ? Justifier.

Indiquer les éléments caractéristiques de la cinétique de chacun des marqueurs.

**QUESTION n°: 3**

Justifier l'introduction du périndopril.

**QUESTION n°: 4**

Calculer le Cholestérol LDL de cette patiente. Commenter les résultats du bilan lipidique par rapport aux valeurs usuelles. Compte tenu de ses antécédents, l'objectif thérapeutique hypolipémiant est-il atteint ? Que peut-on proposer ?

**QUESTION n°: 5**

De ce fait, on peut doubler la dose d'atorvastatine et vérifier les règles hygiéno-diététiques puis refaire un bilan lipidique à distance.

Que pensez-vous des autres paramètres du bilan réalisé à distance de son hospitalisation ?

Quels examens complémentaires doivent être prescrits ?

**QUESTION n°: 6**

Compte tenu de son traitement médicamenteux, quels autres paramètres biologiques auraient pu être évalués ?



## ÉPREUVE DE DOSSIERS THÉRAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES - Décembre 2015 –

**DOSSIER N°5**

## PROPOSITIONS DE REPONSES \*

\*Important : Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent. Les éléments de réponses doivent être considérés pour l'année du concours auxquels ils se rapportent.

**REPONSES QUESTION n°: 1**

acétylsalicylate de lysine : anti-agrégant plaquettaire par inhibition de la formation de thromboxane A<sub>2</sub>, ayant une efficacité démontrée à faible dose dans la prévention primaire des accidents cardiovasculaires chez cette patiente angoreuse

clopidogrel : anti-agrégant plaquettaire, antagoniste de l'ADP inhibant la liaison de l'ADP avec le récepteur plaquettaire, indiqué dans la prévention primaire des accidents cardiovasculaires chez cette patiente angoreuse

acébutolol : bêta-bloquant cardiosélectif diminue la consommation en oxygène du myocarde, traitement de fond de l'angor stable

atorvastatine : inhibiteur de l'HMG-CoA réductase, enzyme de l'étape précoce de la synthèse du cholestérol, ayant un puissant effet hypocholestérolémiant pour prévention primaire des accidents cardiovasculaires chez cette patiente angoreuse

trinitrine Discotrine® 10 mg : 12 h/24 h : trinitrine percutanée en dispositif transdermique adhésif, augmente les apports en oxygène au myocarde ; traitement de fond de l'angor stable.

**REPONSES QUESTION n°: 2**

Commentaire :

A l'entrée : marqueurs de diagnostic de Syndrome Coronarien Aigu (SCA) : normaux

5 h après : augmentation significative de la troponine (Ic) = marqueur spécifique et de la myoglobine = marqueur non spécifique

Intérêt d'un suivi en différé par rapport à l'hospitalisation, par des dosages successifs de la troponine dans la mesure où le diagnostic n'a pas été fait dès l'entrée sur 2 des critères de la définition des SCA par l'OMS (douleur + ECG)

Diagnostic évoqué :

SCA car douleur sans ECG significatif mais avec augmentation de la troponine (et myoglobine)

Nécessité de prise en charge rapide pour efficacité optimale du traitement (avant la 6<sup>ème</sup> heure après le début des symptômes)

Variation de la troponine :

Début de l'augmentation : 3<sup>ème</sup> à 6<sup>ème</sup> heure.

Maximum : 10<sup>ème</sup> à 24<sup>ème</sup> heure

Retour à la normale : 7 à 10 j

Variation de la myoglobine :

Début de l'augmentation : 2<sup>ème</sup> à 3<sup>ème</sup> heure.

Maximum : 6<sup>ème</sup> à 9<sup>ème</sup> heure

Retour à la normale : 1 à 2 j

**REPONSES QUESTION n°: 3**

Le périndopril, inhibiteur de l'enzyme de conversion, est utilisé pour réduire le risque d'insuffisance cardiaque en post-infarctus.

**REPONSES QUESTION n°: 4**

- Calcul du Cholestérol LDL : selon la formule de Friedewald puisque TG < 3,9 mmol/L (3,4 g/L)

LDL cholestérol = CT - HDL chol - TG/2,2 = 6,45 - 1,16 - 2,00/2,2 = 4,38 mmol/L

LDL cholestérol = CT - HDL chol - TG/5 = 2,5 - 0,45 - 1,75/5 = 1,7 g/L

- Commentaires du bilan :

\* Cholestérol total : élevé (malgré le traitement hypocholestérolémiant) (4,1 - 5,2 mmol/L) ou (1,6 - 2,0 g/L)

\* Cholestérol HDL : normal (> 1 mmol/L) ou (> 0,4 g/L)

\* Cholestérol LDL : élevé compte tenu que cette patiente est à haut risque cardiovasculaire, malgré le traitement hypocholestérolémiant (< 4,1 mmol/L) ou (< 1,60 g/L)

\* Triglycérides : légèrement augmentés (0,4 - 1,7 mmol/L) ou (0,35 - 1,50 g/L).

- Objectif thérapeutique hypocholestérolémiant non atteint selon les recommandations ANAES 2005 :

LDL pas assez diminué du fait de ses antécédents de SCA : objectif LDL chol < 2,6 mmol/L ou < 1,00 g/L.

**REPONSES QUESTION n°: 5**

Glycémie à jeun : légèrement élevée sans toutefois pouvoir considérer la patiente comme diabétique (< 7,0 mmol/L) ; à vérifier par une 2<sup>ème</sup> glycémie à jeun, éventuellement un test de charge en glucose : glycémie post-prandiale ou HGPO.

Créatininémie : normale

Clairance selon Cockcroft = [(140 - âge) x poids] x 1.03 (femme) / créatininémie (µmol/L) chez cette patiente de 73 ans = 68 mL/min : donc insuffisance rénale débutante à surveiller (cf classification HAS des IRC) du fait des ATCD (facteurs de risque de maladie rénale) donc recherche de protéinurie (micro-albuminurie), hématurie, leucocyturie.

**REPONSES QUESTION n°: 6**

- surveillance du traitement par les statines : CK, transaminases
- surveillance du traitement par IEC : ionogramme (Kaliémie notamment)

## ÉPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION – Décembre 2015

EXERCICE N° 1  
ÉNONCÉ

Un médicament a été administré à un sujet sain par voie intraveineuse bolus à la dose 250 mg. Les concentrations suivantes ont été déterminées (avec  $t = 0$  pour le moment de l'injection) :

Temps (h)	Conc ( $\text{mg.L}^{-1}$ )
0	12,5
0,5	9,5
1	7,5
2	5,4
4	3,7
8	2,5
12	1,7
24	0,6

**QUESTION N° 1 :**

Représenter les concentrations (C) en fonction du temps (t) sur la feuille semi-logarithmique ci-jointe et déterminer l'équation  $C = f(t)$

(PAPIER SEMILOGARITHMIQUE)

**QUESTION N° 2 :**

A partir de cette équation, déterminer les paramètres suivants : demi-vie(s), clairance et volume de distribution ( $V_d\beta$ ).

**QUESTION N° 3 :**

Trente trois mg de ce médicament (sous forme inchangée) ont été retrouvés dans les urines de 24 heures suivant l'injection. Calculer la clairance rénale d'élimination de ce médicament en indiquant si la valeur obtenue sur-estime ou sous-estime la véritable clairance rénale.

**QUESTION N° 4 :**

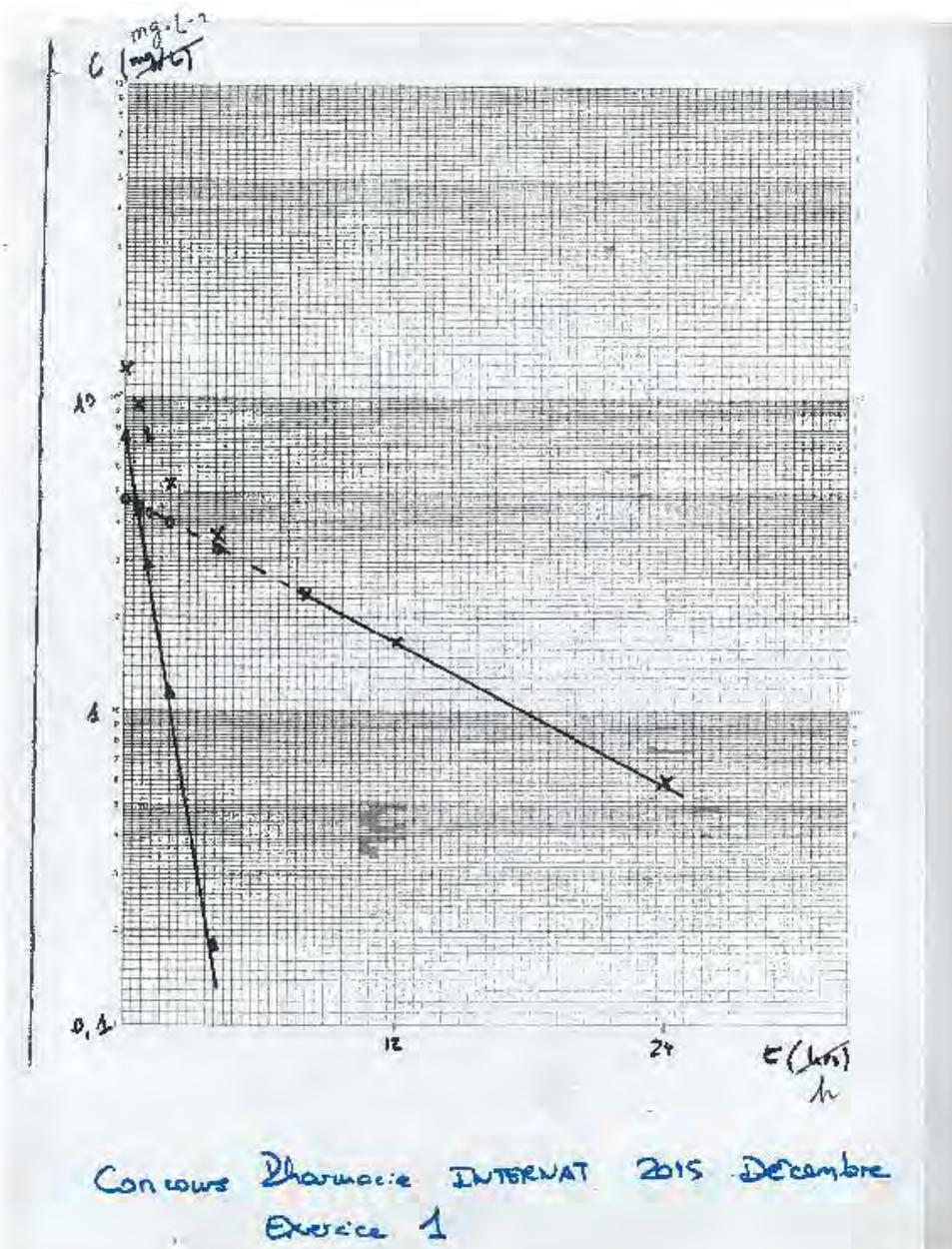
Le même médicament a été administré au même sujet par voie orale à la dose de 500 mg : l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (de 0 à l'infini) est de  $61 \text{ mg.h.L}^{-1}$ . Calculer le coefficient de biodisponibilité par voie orale de ce médicament. L'effet de premier passage hépatique peut-il expliquer cette valeur de biodisponibilité ?

(On prendra  $90 \text{ L.h}^{-1}$  comme valeur du débit sanguin hépatique)

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION – Décembre 2015  
 EXERCICE N° 1  
 PROPOSITIONS DE REPONSES\*

\*Important : Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent. Les éléments de réponses doivent être considérés pour l'année du concours auxquels ils se rapportent.

REPONSES QUESTION N° 1



En appliquant la méthode des « résidus », on voit que :  $C = A e^{-\alpha t} + B e^{-\beta t}$

D'après le graphique  $B = 4,8 \text{ mg.L}^{-1}$

$$t_{1/2}\beta = 8 \text{ h} \quad \beta = 0,693/8 = 0,087 \text{ h}^{-1}$$

en soustrayant aux concentrations observées entre  $t_0$  et  $t + 4 \text{ h}$  les valeurs  $B e^{-\beta t}$  pour chaque  $t$ , on obtient :

Temps (h)	$A e^{-\alpha t} = C(t) - B e^{-\beta t}$
0 h	$7,7 = 12,5 - 4,8$
0,5 h	$4,9 = 9,5 - 4,6$
1 h	$3,0 = 7,5 - 4,5$
2 h	$1,2 = 5,4 - 4,2$
4 h	$0,2 = 3,7 - 3,5$

$$\text{Donc } C = 7,8 e^{-0,87+t} + 4,8 e^{-0,087t}$$

$$A = 7,8 \text{ mg.L}^{-1} \quad t_{1/2} \alpha = 0,8 \text{ h} \quad \alpha = \frac{0,693}{0,8} = 0,87 \text{ h}^{-1}$$

## REPONSES QUESTION N° 2

Demi-vie d'élimination :

$$T_{1/2\beta} = \text{Ln}2/0,087 \approx 8,0 \text{ h}$$

Demi-vie de distribution :

$$T_{1/2\alpha} = \text{Ln}2/0,87 = 0,8 \text{ h}$$

$$\text{ASC (aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps)} = B/\beta + A/\alpha = 55,17 + 8,96 = 64,13 \text{ mg.L}^{-1} \cdot \text{h}$$

$$\text{Cl} = \text{Dose} / \text{ASC} = 3,9 \text{ L.h}^{-1}$$

$$(\text{Vd}\beta \text{ ou } \text{Varea}) = \text{Cl} / \beta = 44,8 \text{ L}$$

## REPONSES QUESTION N° 3

Cl rénale =  $f_e \times \text{Cl}$  (où  $f_e$  est la fraction de la dose IV éliminée inchangée dans les urines à l' « infini »)

Ici, les urines ont été recueillies pendant 24 heures

$$\text{Si on considère que } f_e = 33 \text{ mg}/250 \text{ mg} = 0,13, \text{ Cl rénale} = 0,13 \times 3,9 = 0,51 \text{ L.h}^{-1}$$

La clairance rénale est en fait un peu plus élevée car au temps 24 h, les concentrations dans l'organisme ne sont pas encore complètement négligeables ( $C_{t=24\text{h}} = 0,6 \text{ mg.L}^{-1}$ ) et donc  $f_e$  sera  $> 0,13$

Ici, les urines ont été recueillies pendant 24 heures avec concentration à 24 h << concentration initiale

Autre calcul possible :

$$\text{ASC}_{0 \rightarrow 24\text{h}} = \text{ASC} - C_{24\text{h}}/\beta = 57,0 \text{ mg.L}^{-1} \cdot \text{h} ; A_{e24\text{h}} \text{ quantité éliminée dans les urines durant 24 h}$$

$$\text{Cl}_{\text{rénale}} = A_{e24\text{h}} / \text{ASC}_{0 \rightarrow 24\text{h}} = 0,58 \text{ L.h}^{-1} ; \text{ valeur "exacte" (ni sur-, ni sous-estimation)}$$

## REPNSES QUESTION N° 4

$$F = (ASC_{\text{oral}}/ASC_{\text{IV}}) \times D_{\text{IV}}/D_{\text{orale}} = 61/64,1 \times 250/500 = 0,47 = 47 \%$$

$$Cl \text{ non rénale} = Cl - Cl_{\text{rénale}} = 3,9 - 0,5 = 3,4 \text{ L.h}^{-1}$$

(En faisant l'hypothèse que cette clairance non rénale correspond à la clairance hépatique) le coefficient d'extraction hépatique,  $E_H$ , est égal à  $Cl_{\text{non rénale}} / Q_H$  où  $Q_H$  représente le débit sanguin hépatique ( $90 \text{ L.h}^{-1}$ ) soit 4 %. Cette valeur est très inférieure à ce qui n'a pas été absorbé ( $1 - F = 53 \%$ ) ; l'effet de 1<sup>er</sup> passage hépatique, très faible pour ce médicament, n'explique donc pas la valeur incomplète de biodisponibilité par voie orale.

Autre réponse possible :

Le coefficient d'extraction hépatique ne peut pas être calculé car les concentrations sanguines ne sont pas indiquées, or :  $E_H = Cl_{\text{sanguine}} / Q_H$

(commentaire additionnel non attendu : en considérant l'hématocrite proche de 50%, les concentrations érythrocytaires en médicament ne pouvant pas être inférieures à 0, valeur minimale de  $ASC_{\text{sanguine}}$  est  $ASC_{\text{(plasmatique)}}/2$  ; donc valeur maximale de  $Cl_{\text{sanguine}}$  est  $2 \times Cl$  ; donc  $E_H < 8\%$  ; donc l'effet de 1<sup>er</sup> passage hépatique n'explique pas la valeur incomplète de la biodisponibilité par voie orale).

## ÉPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION – Décembre 2015

EXERCICE N° 2  
ÉNONCÉ

Pour tous les tests statistiques, on retiendra le risque  $\alpha=0,05$

Une étude clinique observationnelle, prospective a été réalisée chez 30 patients atteints d'hépatite C qui reçoivent une bithérapie PEG-interféron et ribavirine. Douze prélèvements sanguins étaient réalisés après la première dose de ribavirine de façon à déterminer, par la méthode des trapèzes, l'aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps entre les deux premières administrations de ribavirine ( $ASC_{0-12h}$  à J1). La charge virale était déterminée par PCR Taqman avant traitement, 4 et 72 semaines après le début du traitement.

Le tableau de contingence suivant (tableau 1) rapporte les effectifs de patients correspondant à chaque situation définie par l'existence ou non d'une réponse virologique rapide (RVR) mesurée après 4 semaines de traitement et par l'existence ou non d'une réponse virologique soutenue (RVS) mesurée après 72 semaines de traitement.

Tableau 1

	RVS	Pas RVS
RVR	9	4
Pas RVR	6	11

**Question N°1** : Existe-t-il une relation entre la RVR et la RVS ?

**Question N°2** : Calculer la sensibilité et la spécificité de la RVR pour prédire la RVS.

**Question N°3** : La sensibilité et la spécificité dépendent-elles théoriquement du pourcentage de patients présentant une RVS dans la population étudiée ?

**Question N°4** : A partir des résultats présentés dans le tableau 2 :

Tableau 2

	RVS	Pas RVS
Nombre de patients	15	15
Moyenne de l' $ASC_{0-12h}$ estimée ( $\mu\text{g.h.L}^{-1}$ )	4350	3025
Ecart type estimé de l' $ASC_{0-12h}$ ( $\mu\text{g.h.L}^{-1}$ )	1300	1000

a) Calculer l'intervalle de confiance à 95% de l' $ASC_{0-12h}$  chez les patients avec RVS

b) Comparer les variances et les moyennes d' $ASC_{0-12h}$  chez les patients avec et sans RVS

**Question N°5** : Dans cette étude, le coefficient de corrélation linéaire entre la réduction relative de la charge virale après 4 semaines de traitement et l' $ASC_{0-12h}$  est égal à  $r = 0,10$ . La réduction de la charge virale pendant les 4 premières semaines de traitement est-elle linéairement corrélée à la valeur de l' $ASC_{0-12h}$  ?

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION – Décembre 2015  
EXERCICE N° 2  
PROPOSITIONS DE REPONSES\*

\*Important : Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent. Les éléments de réponses doivent être considérés pour l'année du concours auxquels ils se rapportent.

### REPONSES QUESTION N° 1

H0 : la RVS est indépendante de la RVR

H1 : la RVS dépend de la RVR

	RVS	Pas RVS
RVR	9/6,5	4/6,5
Pas RVR	6/8,5	11/8,5

$\chi^2=3,39 < 3,84$  (ddl=1) donc la RVS ne dépend pas de la RVR

### REPONSES QUESTION N° 2

$$Se = \frac{VP}{(VP + FN)} = \frac{9}{9 + 6} = 0,6$$

$$Sp = \frac{VN}{(VN + FP)} = \frac{11}{11 + 4} = 0,73$$

### REPONSES QUESTION N° 3

Non, car la sensibilité et la spécificité sont des caractéristiques intrinsèques des tests diagnostiques qui, par définition, ne dépendent pas de la prévalence dans la population.

### REPONSES QUESTION N° 4

$$IC_{1-\alpha} = (m - t_{(n-1, \alpha)} \sqrt{s^2/n} ; m + t_{(n-1, \alpha)} \sqrt{s^2/n})$$

Ici  $t_{(n-1, \text{ddl}, \alpha)} = t_{14, 5\%} = 2,145$

$$IC_{0,95} = 4350 \pm 2,145 * \sqrt{1300^2 / 15} = ]3630 ; 5070[$$

Comparaison des variances :

$$H0 : \sigma^2_1 = \sigma^2_2 \quad H1 : \sigma^2_1 \neq \sigma^2_2$$

$$F = 1300^2 / 1000^2 = 1,69 < F_{\text{seuil}} \text{ à } 14 \text{ et } 14 \text{ ddl}$$

$F_{\text{seuil}}$  est compris entre 2,95 et 3,05

Comparaison des moyennes

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

$$s^2 = \frac{(n_1 - 1) \cdot s_1^2 + (n_2 - 1) \cdot s_2^2}{n_1 + n_2 - 2} = 1345000$$

$$ddl = n_1 + n_2 - 2 = 28$$

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{s^2}{n_1} + \frac{s^2}{n_2}}} = 3,12 > t_{\text{seuil}} = 2,048$$

Les ASC<sub>0-12h</sub> moyennes sont significativement différentes dans ces 2 groupes de patients

## REPONSES QUESTION N° 5

H0 : la réduction de la charge virale après 4 semaines de traitement est indépendante de l'ASC<sub>0-12h</sub>

H1 : la réduction de la charge virale après 4 semaines de traitement et l'ASC<sub>0-12h</sub> sont linéairement corrélées

$$t = \frac{r}{\sqrt{1-r^2}} \sqrt{n-2} = 0,53 < t_{\text{seuil}} = 2,048$$

$$ddl = 30 - 2 = 28$$

On ne montre pas de corrélation linéaire entre la charge virale après 4 semaines de traitement et l'ASC<sub>0-12h</sub>.

## ÉPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION – Décembre 2015

EXERCICE N° 3  
ÉNONCÉ

On dispose d'une colonne de chromatographie de silice greffée octadécyle  $C_{18}$  : de diamètre intérieur = 4 mm, de longueur = 15 cm, remplie de particules de 5  $\mu\text{m}$ . La colonne offre 15 000 plateaux au mètre. La phase mobile est constituée d'un mélange eau/méthanol (70/30 v/v).

Lorsque le débit de la phase mobile est de  $0,80 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ , la pression en tête de colonne est de 12,9 MégaPascals (MPa), les temps de rétention de deux solutés A et B sont respectivement  $t_{\text{RA}} = 10,5 \text{ min}$  et  $t_{\text{RB}} = 14,8 \text{ min}$ .

**Question N°1**

Quel est le type de chromatographie mise en jeu ? Expliquer.

**Question N°2**

Définir l'efficacité d'une colonne chromatographique. Quelle est l'efficacité de la colonne ?

**Question N°3**

Sachant que les forces éluantes  $\epsilon_0$  (mesurées sur alumine en comparaison avec le pentane) sont respectivement pour le méthanol  $\epsilon_0 = 0,70$  et pour l'acétonitrile  $\epsilon_0 = 0,51$ , le remplacement dans la phase mobile du méthanol par l'acétonitrile aura-t-elle une conséquence ? Si oui, laquelle ?

**Question N°4**

Quelle est la résolution entre les deux pics A et B ? Préciser l'hypothèse faite. Que pensez-vous de cette valeur ? Expliciter votre réponse.

**Question N°5**

Le débit est modifié, la nouvelle pression affichée en tête de colonne est de 20,1 MPa. Quelle est la durée de l'analyse (on supposera que l'efficacité de la colonne ne change pas) ?

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION – Décembre 2015  
EXERCICE N° 3  
PROPOSITIONS DE REPONSES\*

\*Important : Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent. Les éléments de réponses doivent être considérés pour l'année du concours auxquels ils se rapportent.

### REPONSES QUESTION N° 1

Il s'agit d'une chromatographie liquide à polarité de phases inversée : chromatographie sur phase stationnaire apolaire, avec phase mobile polaire.

### REPONSES QUESTION N° 2

L'efficacité d'une colonne se définit comme le nombre **N** de plateaux théoriques contenus sur la colonne :  $N = \text{longueur de la colonne} / \text{hauteur équivalente à un plateau théorique}$  ( $L = NH$ )

Longueur de la colonne = 15 cm offrant 15 000 plateaux au mètre, **N = 2250** ;

### REPONSES QUESTION N° 3

Le méthanol a pour force éluante  $\epsilon_0 = 0,70$ , l'acétonitrile  $\epsilon_0 = 0,51$ .

Le méthanol est plus polaire que l'acétonitrile.

Substituer le méthanol par l'acétonitrile conduit à une phase mobile moins polaire (plus apolaire).

Les interactions entre solutés et phase stationnaire apolaire s'en trouvent diminuées, les temps de rétention diminuent.

### REPONSES QUESTION N° 4

La résolution entre deux pics consécutifs est par définition géométrique =

$$R = \frac{(t_{RB} - t_{RA})}{(\omega_A/2 + \omega_B/2)}$$

$\omega$  : largeur à la base du pic extrapolée par les tangentes aux points d'inflexion.

les deux pics sont supposés gaussiens  $\omega_A/2 = 2 \sigma_A$  ;  $\omega_B/2 = 2 \sigma_B$

or dans les théories chromatographiques  $(t_{RA} / \sigma_A)^2 = N$

$$\text{ainsi } (\omega_A/2 + \omega_B/2) = 2 \sigma_A + 2 \sigma_B = 2 (t_{RA} + t_{RB})/\sqrt{N}$$

$$\sqrt{N} = 47.43$$

$$t_{RB} - t_{RA} = 14,8 - 10,5 = 4,3 \text{ min ; } \quad t_{RA} + t_{RB} = 14,8 + 10,5 = 25,3 \text{ min}$$

$$R = \frac{\sqrt{N} (t_{RB} - t_{RA})}{2 (t_{RA} + t_{RB})} = 4,03$$

Les deux pics sont très bien résolus s'ils sont gaussiens et d'égale importance.

Dans ce cas, la résolution est acceptable pour  $R > 1.5$  car 99,7 % de la surface d'un pic gaussien est compris entre  $\max. \pm 3 \sigma$ .

Le chevauchement de 0,15 % de chacun des solutés l'un par l'autre est analogue donc acceptable.

$$R = 3(\sigma_A + \sigma_B) : 2 (\sigma_A + \sigma_B) = 1,5$$

## REPONSES QUESTION N° 5

Nouveau débit :  $\Delta P$  passe de 12.8 MPa à 20 MPa.

Le débit, comme la vitesse de la phase mobile, sont proportionnels à la perte de charge sur la colonne.

$$D = 0,8 \times 20 : 12,8 = 1,25 \text{ mL.min}^{-1}$$

D est multiplié par 1,562 ; le temps mort est divisé par 1,562.

$$t_{RA} \text{ et } t_{RB} \text{ deviennent } \quad t_{RA} = 6,72 \text{ min}$$

$$t_{RB} = 9,47 \text{ min.}$$

$$\sigma_B = t_{RB} / \sqrt{N} \quad \sigma_B = 9,47 / 47,43 = 0,20 \text{ min}$$

$$\text{Durée de l'analyse} = t_{RB} + 4 \sigma_B = 9,47 + 0,8 = 10,27 \text{ min.}$$

## ÉPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION – Décembre 2015

EXERCICE N° 4  
ÉNONCÉ

On veut déterminer la constante de Michaelis  $K_M$  et la vitesse maximale  $V_{max}$  d'une préparation purifiée **A** de glucose-6-phosphatase (EC 3.1.3.9) contenant  $8 \text{ mg.L}^{-1}$  de protéines totales.

Dans ce but quatre cinétiques sont effectuées sur un mélange **B** réalisé à partir de  $50 \mu\text{L}$  de **A** et de  $450 \mu\text{L}$  d'un tampon contenant des concentrations variables de glucose-6-phosphate. La vitesse initiale  $V_0$  est exprimée par la concentration en glucose libéré par unité de temps. Les concentrations en substrat et les vitesses initiales mesurées dans chaque mélange sont reportées dans le tableau ci-dessous.

S ( $\mu\text{mol.mL}^{-1}$ )	$V_0$ ( $\mu\text{mol.mL}^{-1}.\text{min}^{-1}$ )
1,25	1,52
2,5	2,32
5	3,28
10	4,00

**Question N°1**

Quels sont chez l'Homme, le rôle métabolique de la glucose-6-phosphatase et les localisations tissulaires de l'enzyme ?

**Question N°2**

a) Déterminer par une représentation graphique linéaire (Lineweaver-Burk ou Eadie-Hofstee)  $K_M$  et  $V_{max}$  dans le mélange **B** en précisant les unités des axes des abscisses et des ordonnées ainsi que les expressions des intersections avec les axes des x et des y. Les concentrations seront exprimées par mL et les temps en min.

b) Quelles seraient les valeurs de  $K_M$  et  $V_{max}$  mesurées directement dans une préparation purifiée **A'** obtenue à partir de **A** diluée au demi ?

**Question N°3**

La concentration cellulaire en glucose-6-phosphate est d'environ  $0,2 \text{ mM}$ . Quel serait le pourcentage des sites actifs de l'enzyme occupés par le glucose-6-phosphate (on suppose que l'on est dans des conditions de vitesse initiale) ?

**Question N°4**

Le phosphate est un inhibiteur compétitif de l'enzyme. Quelles seraient les valeurs attendues pour  $K_M$  et  $V_{max}$  dans le mélange **B** de l'énoncé contenant une concentration finale en phosphate égale à  $3 k_i$  ?

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION – Décembre 2015  
EXERCICE N° 4  
PROPOSITIONS DE REPONSES\*

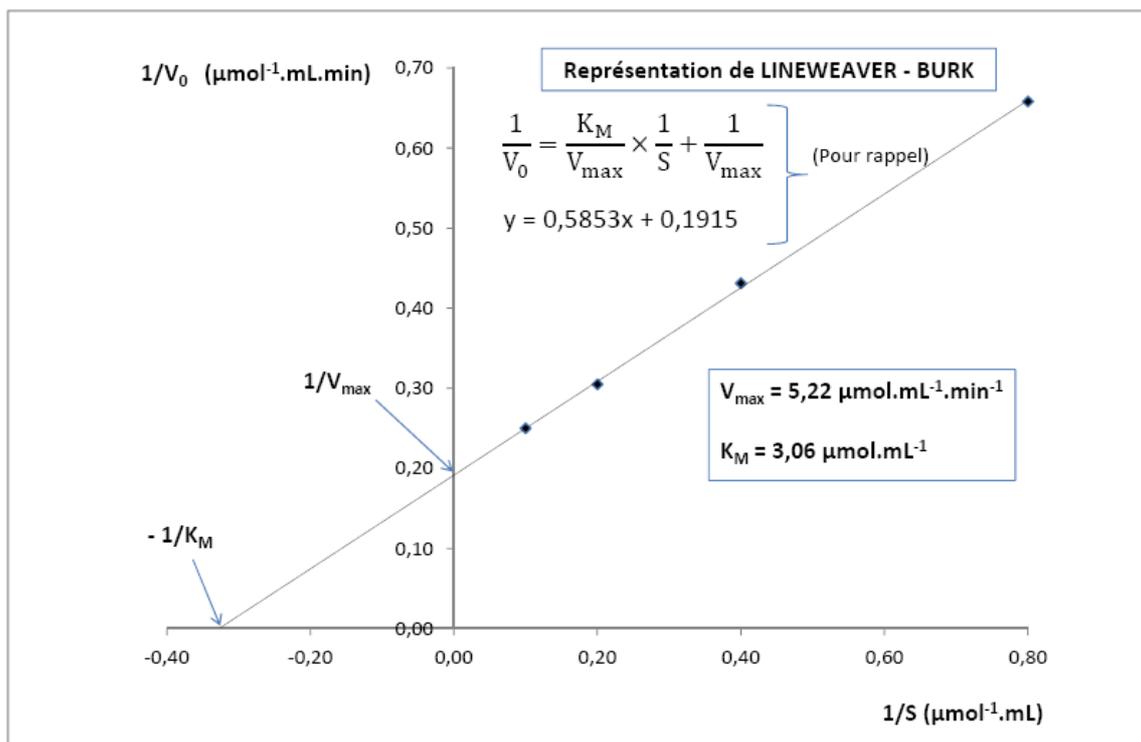
\*Important : Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent. Les éléments de réponses doivent être considérés pour l'année du concours auxquels ils se rapportent.

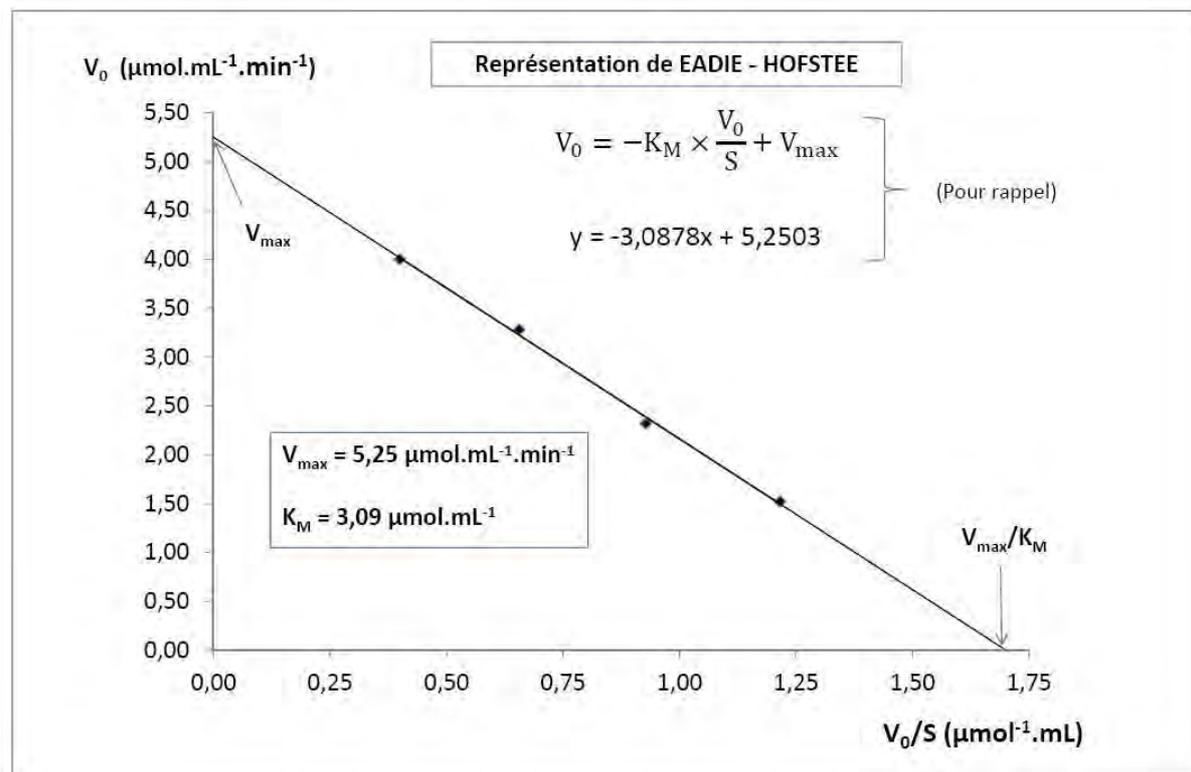
### REPONSES QUESTION N° 1

Enzyme permettant la sortie vers le secteur extracellulaire du glucose produit à partir du glucose-6-phosphate lors de la glycogénolyse et de la gluconéogenèse dans l'hépatocyte.  
Localisation : foie (hépatocyte), rein dans le jeune établi.

### REPONSES QUESTION N° 2

a)





b) Dans la préparation A',  $V_{\max} = (5,25 \times 10) / 2 = 26,3 \mu\text{mol.mL}^{-1}.\text{min}^{-1}$   
 ou  $(5,22 \times 10) / 2 = 26,1 \mu\text{mol.mL}^{-1}.\text{min}^{-1}$

$K_M$  ne change pas.

### REPONSES QUESTION N° 3

Pourcentage d'enzyme occupée par S dans la cellule

$$= (V_0/V_{\max}) \times 100 = [(ES) / (E)_t] \times 100 = [0,2 / (3,06 + 0,2)] \times 100 = 6,1 \%$$

Ou  $[0,2 / (3,09 + 0,2)] \times 100 = 6,1 \%$

### REPONSES QUESTION N° 4

$V_{\max}$  ne change pas #  $5,25 \mu\text{mol.mL}^{-1}.\text{min}^{-1}$  (calcul pouvant être effectué avec 5,22)

$K_M$  apparent =  $K_M [1 + (I) / k_i] = 4 K_M$  #  $12,2 \mu\text{mol.mL}^{-1}$

## ÉPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION – Décembre 2015

EXERCICE N° 5  
ÉNONCÉ

Le générateur de  $^{99m}_{43}\text{Tc}$  représente une solution intéressante pour produire, dans un service de Médecine nucléaire, un radionucléide très utilisé pour la réalisation de scintigraphies.

Le radionucléide  $^{99m}_{43}\text{Tc}$  est obtenu par filiation radioactive à partir du radionucléide parent  $^{99}_{42}\text{Mo}$ .

Les périodes sont  $T_1 = 66 \text{ h}$  pour  $^{99}_{42}\text{Mo}$  et  $T_2 = 6,0 \text{ h}$  pour  $^{99m}_{43}\text{Tc}$ .

L'activité  $A_2$  de  $^{99m}_{43}\text{Tc}$  à l'instant  $t$  est donnée par :

$$A_2 = \frac{\lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1} A_{10} (e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t})$$

Avec :  $A_{10}$  activité de  $^{99}_{42}\text{Mo}$  à l'instant  $t = 0$

$\lambda_1$  constante radioactive de  $^{99}_{42}\text{Mo}$

$\lambda_2$  constante radioactive de  $^{99m}_{43}\text{Tc}$

(Les questions 1, 2, 3, 4, 5 et 6 sont indépendantes)

**Question 1**

Ecrire l'équation de désintégration radioactive de  $^{99}_{42}\text{Mo}$  en  $^{99m}_{43}\text{Tc}$ . Préciser le type de désintégration et les particules émises.

**Question 2**

Calculer le temps  $t_M$  au bout duquel l'activité  $A_2$  de  $^{99m}_{43}\text{Tc}$  est maximale.

**Question 3**

Un flacon contenant une solution de  $^{99m}_{43}\text{Tc}$  a une activité  $A_{20} = 30 \text{ MBq}$  un jour donné à 18 heures.

Calculer l'activité  $A_2$  contenue dans ce flacon :

- le même jour à 12 heures ;
- le lendemain à 12 heures puis à 18 heures.

**Question 4**

- Pour un temps  $t > 10 T_1$ , les deux radionucléides  $^{99}_{42}\text{Mo}$  et  $^{99m}_{43}\text{Tc}$  sont en équilibre de régime.

Le terme  $e^{-\lambda_2 t}$  devient alors négligeable dans l'expression de  $A_2$ . Quelle est l'expression du rapport de leurs activités  $A_2/A_1$ , à l'instant  $t$ , en fonction des périodes radioactives  $T_1$  et  $T_2$  ?

- Quelle est, pour un temps  $t > 10 T_1$ , l'activité  $A_2$  (en MBq) d'un échantillon de  $^{99m}_{43}\text{Tc}$  en équilibre de régime avec le radionucléide parent  $^{99}_{42}\text{Mo}$  d'activité  $A_1 = 30 \text{ MBq}$  ?

**Question 5**

On considère une activité initiale  $A_{20} = 3200 \text{ MBq}$  de  $^{99m}_{43}\text{Tc}$  en équilibre de régime avec  $^{99}_{42}\text{Mo}$ . Au bout de 198 heures, on sépare les deux radionucléides. Calculer l'activité (en MBq) de  $^{99m}_{43}\text{Tc}$

- au moment de la séparation ;
- 24 heures après cette séparation.

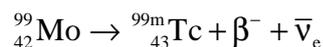
**Question 6**

Sachant que les tabliers plombés d'épaisseur 0,2 mm utilisés dans le service de Médecine nucléaire par les manipulateurs d'électroradiologie atténuent de 52% les rayonnements  $\gamma$  de 140 keV émis par  $^{99m}_{43}\text{Tc}$ . Calculer le coefficient d'atténuation linéaire (en  $\text{cm}^{-1}$ ) du matériau utilisé pour confectionner ces tabliers.

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION – Décembre 2015  
EXERCICE N° 5  
PROPOSITIONS DE REPONSES\*

\*Important : Les propositions de réponses sont données à titre indicatif. Elles n'ont rien d'impératif pour les jurys des concours d'internat en pharmacie qui restent souverains et libres d'établir les grilles de correction et de cotation comme ils le souhaitent. Les éléments de réponses doivent être considérés pour l'année du concours auxquels ils se rapportent.

### REPONSES QUESTION N° 1



Désintégration  $\beta^-$  avec émission d'un électron par le noyau ( $\beta^-$ ) et d'un antineutrino (électronique)

### REPONSES QUESTION N° 2

L'activité  $A_2$  est maximale à l'instant  $t_M$  tel que la dérivée  $dA_2/dt = 0$

$$\frac{dA_2}{dt} = \frac{\lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1} A_{10} \frac{d(e^{-\lambda_1 t_M} - e^{-\lambda_2 t_M})}{dt} = 0 \quad \Leftrightarrow \quad \lambda_1 e^{-\lambda_1 t_M} = \lambda_2 e^{-\lambda_2 t_M}$$

$$\Leftrightarrow t_M = \frac{\ln(\lambda_1 / \lambda_2)}{\lambda_1 - \lambda_2} = \frac{\ln(1,05 \cdot 10^{-2} / 11,6 \cdot 10^{-2})}{1,05 \cdot 10^{-2} - 11,6 \cdot 10^{-2}} = 22,8 \text{ h}$$

Avec  $\lambda_1 = \frac{\ln 2}{T_1} = 1,05 \cdot 10^{-2} \text{ h}^{-1}$  et  $\lambda_2 = \frac{\ln 2}{T_2} = 11,6 \cdot 10^{-2} \text{ h}^{-1}$

### REPONSES QUESTION N° 3

a) Loi de décroissance radioactive :  $A = A_0 \exp(-\lambda t)$  avec  $\lambda = \ln 2 / T$   
ou  $A = A_0 / 2^n$  avec n nombre de périodes radioactives

L'activité  $A_0$  est donnée le jour J à 18 heures. A 12 heures le même jour, soit 6 heures avant, l'activité était de :  $A_2 = 30 \exp[-(-6 \cdot \ln 2 / 6)]$  soit  $A_2 = 60 \text{ MBq}$

b) A 12 heures le lendemain, soit au bout de 3 périodes après le temps de référence  $t_0$ , l'activité sera égale à  $A_0 / 2^3 = A_0 / 8$  soit  $A_2 = 30 / 8 = 3,75 \text{ MBq}$ .

A 18 heures,  $A = 30 / 16 = 3,75 / 2 = 1,87 \text{ MBq}$

### REPONSES QUESTION N° 4

$$\text{a) } A_2 = A_1 \frac{\lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1} = A_1 \frac{\frac{\ln 2}{T_2}}{\frac{\ln 2}{T_2} - \frac{\ln 2}{T_1}} = A_1 \frac{\frac{1}{T_2}}{\frac{1}{T_2} - \frac{1}{T_1}} = A_1 \frac{T_1}{T_1 - T_2}$$

$$\text{b) } A_2 = A_1 \frac{66}{66 - 6,0} = 1,1 \cdot A_1 = 33 \text{ MBq}$$

## REPONSES QUESTION N° 5

a) Tant que  $^{99m}_{43}\text{Tc}$  est en équilibre de régime avec son père  $^{99}_{42}\text{Mo}$ , il décroît avec la période de  $^{99}_{42}\text{Mo}$ .

La séparation ayant lieu au bout de 198 heures soit  $\Delta t = 3 * 66 \text{ h} = 3$  périodes, la radioactivité au moment de la séparation est :

$$A_2 = A_{20} / 2^3 = 3200/8 = 400 \text{ MBq}$$

b) Après la séparation,  $^{99m}_{43}\text{Tc}$  décroît avec sa propre période qui est de 6 h, donc au bout de 24 heures, il s'est écoulé  $t = 4 * 6 \text{ h} = 4$  périodes. Soit  $A_2 = A_{20} / 2^4 = 400 / 16 = 25 \text{ MBq}$ .

## REPONSES QUESTION N° 6

$$\varphi = \varphi_0 \cdot \exp(-\mu x) \text{ et } x = 0,02 \text{ cm}$$

$$\mu = \frac{1}{x} \ln(\varphi_0/\varphi) = \frac{1}{0,02} \ln(100/48) = 36,7 \text{ cm}^{-1}$$