

01_Épreuve QCM	2
02_DTB_01	17
03_DTB_02	20
04_DTB_03	23
05_DTB_04	26
06_DTB_05	29
07_EXO_01	33
08_EXO_02	36
09_EXO_03	40
10_EXO_04	44
11_EXO_05	48

Epreuve Q.C.M - Concours d'Internat en PHARMACIE

A - QUESTIONS A CHOIX SIMPLE : de 1 à 10

Question N°1 :

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

- A - Elle peut être à l'origine d'une néphrotoxicité
- B - Elle est bactéricide sur les bacilles Gram (-) aérobies
- C - Elle est éliminée sous forme active par voie rénale
- D - Elle peut être à l'origine d'une ototoxicité
- E - Elle agit par fixation sur la sous-unité 50S du ribosome

Question N°2 :

Parmi les propositions suivantes concernant l'acidose lactique, quelle est celle qui est fausse ?

- A - Elle s'accompagne d'une augmentation du trou anionique plasmatique
- B - Elle peut survenir chez le diabétique de type 2 traité par la metformine
- C - Elle s'accompagne d'une hypokaliémie
- D - Elle peut entraîner un coma
- E - Elle s'accompagne d'une hyperventilation

Question N°3 :

Chez un patient présentant une anémie mégalo-cytaire, quel est l'examen qui permet d'affirmer le diagnostic de maladie de Biermer ?

- A - Dosage plasmatique de la vitamine B12
- B - Myélogramme
- C - Recherche d'anticorps anti-facteur intrinsèque
- D - Mesure du pH gastrique
- E - Dosage de l'acide méthylmalonique urinaire

Question N°4 :

Parmi les propositions suivantes concernant le virus de l'hépatite C, une seule est fausse. Laquelle ?

- A - Il appartient à la famille des *Flaviviridae*
- B - Le diagnostic d'hépatite C chronique est sérologique
- C - Sa réplication est freinée par des inhibiteurs de la polymérase
- D - Le virion est enveloppé
- E - Sa transmission est parentérale

Question N°5 :

Parmi les propositions suivantes concernant la tuberculose pulmonaire, laquelle est exacte ?

- A - L'agent étiologique peut être cultivé sur gélose enrichie de sang

Epreuve Q.C.M - Concours d'Internat en PHARMACIE

- B - La rifampicine en monothérapie constitue l'antibiothérapie de 1^{ère} intention
- C - Il n'existe pas de prophylaxie vaccinale
- D - L'infection peut être d'origine nosocomiale
- E - L'agent étiologique survit dans l'environnement

Question N°6 :

Parmi les propositions suivantes concernant le mode de transmission des virus de l'immunodéficience humaine (VIH), laquelle est fautive ?

- A - Transmission par transfusion sanguine
- B - Transmission par usage de drogues par voie intraveineuse
- C - Transmission par ingestion d'eau contaminée
- D - Transmission par l'allaitement maternel
- E - Transmission sexuelle

Question N°7 :

Parmi les substances actives suivantes utilisées dans le traitement de la maladie de Parkinson, laquelle ne possède pas de propriétés inhibitrices enzymatiques ?

- A - Sélégiline
- B - Ropinirole
- C - Entacapone
- D - Carbidopa
- E - Bensérazide

Question N°8 :

Parmi les propositions suivantes concernant *Escherichia coli*, laquelle est fautive ?

- A - C'est l'espèce bactérienne la plus fréquemment responsable de cystites
- B - Les souches entérotoxigènes sont responsables de diarrhées du voyageur
- C - Les souches productrices de pénicillinase sont sensibles au céfotaxime
- D - La résistance à la ciprofloxacine peut être due à une mutation du gène de l'ADN-gyrase
- E - Les pyélonéphrites peuvent être traitées par la vancomycine

Question N°9 :

Parmi les propositions suivantes, indiquer celle qui est exacte.

Un sujet appartenant au groupe sanguin AB présente

- A - Aucun anticorps naturel régulier
- B - Des anticorps naturels anti-B
- C - Des anticorps naturels anti-H

Epreuve Q.C.M - Concours d'Internat en PHARMACIE

- D - Des anticorps naturels anti-A et anti-B
- E - Des anticorps naturels anti-A

Question N°10 :

Parmi les propositions suivantes concernant la surveillance biologique d'un traitement par antivitamine K, laquelle est exacte ?

- A - Elle est pratiquée sur un prélèvement sanguin réalisé sur un tube contenant de l'EDTA
- B - Le prélèvement sanguin doit être réalisé 4 heures après la prise
- C - L'INR est défini par le rapport (Temps de Quick du patient / Temps de Quick du témoin)
- D - Lors d'un relais héparine - AVK, l'héparine doit être arrêtée lorsque l'INR est dans la zone thérapeutique recherchée deux jours consécutifs
- E - Elle nécessite la surveillance de la numération plaquettaire deux fois par semaine

B - QUESTIONS A CHOIX MULTIPLE : de 11 à 60**Question N°11 :**

Parmi les méthodes suivantes, lesquelles permettent le dosage du sodium dans les liquides biologiques ?

- A - Potentiométrie
- B - Spectrophotométrie UV-visible
- C - Spectrophotométrie d'émission atomique
- D - Ampérométrie
- E - Complexométrie

Question N°12 :

Parmi les propositions suivantes concernant les antigènes T indépendants, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A - Ce sont des macromolécules à épitopes répétitifs
- B - Ils induisent essentiellement la production d'IgE
- C - Ils sont incapables de générer une mémoire immunitaire
- D - Ils induisent une maturation de la réponse immunitaire avec production d'Ig d'affinité de plus en plus élevée
- E - Ils entrent dans la composition des vaccins à antigènes conjugués

Question N°13 :

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

- A - L'insuline peut provoquer une hypokaliémie
- B - Les seringues à insuline sont graduées en unités de telle sorte que 100 UI = 1 mL
- C - Les lipodystrophies sont un effet indésirable de l'insuline
- D - Les insulines NPH sont parfois présentées en association avec une insuline rapide en solution

Epreuve Q.C.M - Concours d'Internat en PHARMACIE

- E - L'insuline glulisine est une insuline lente

Question N°14 :

Parmi les propositions suivantes concernant les comprimés, lesquelles sont exactes ?

- A - Le lactose est un des diluants les plus employés
- B - L'amidon peut être utilisé comme agent de désagrégation
- C - Le stéarate de magnésium est un agent d'enrobage
- D - Au contact de l'eau, le mélange acide citrique - bicarbonate de sodium permet la désagrégation
- E - La silice colloïdale est un liant

Question N°15 :

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

La conjugaison hépatique de la bilirubine

- A - S'effectue dans les cellules de Küppfer
- B - Est catalysée par l'uridine diphosphoglucuronosyltransférase (UDPGT)
- C - Est inhibée par le phénobarbital
- D - Conduit à la formation d'un composé hydrosoluble
- E - Permet son élimination par transport actif dans la bile

Question N°16 :

Parmi les composés suivants, quel(s) est (sont) celui (ceux) dont la concentration plasmatique augmente après 48 heures de jeûne chez un sujet au repos ?

- A - Les chylomicrons
- B - Les corps cétoniques
- C - Le lactate
- D - Le glucose
- E - Les acides gras non estérifiés

Question N°17 :

Parmi les protéines suivantes, quelle(s) est (sont) celle(s) qui peut (peuvent) être produite(s) par *Staphylococcus aureus* ?

- A - Une coagulase liée
- B - Une vérotoxine
- C - Une endotoxine
- D - Une pénicillinase
- E - Une désoxyribonucléase

Epreuve Q.C.M - Concours d'Internat en PHARMACIE

Question N°18 :

Parmi les propositions suivantes concernant les formes galéniques orales, laquelle (lesquelles) permet (permettent) une libération prolongée du principe actif ?

- A - Comprimés osmotiques
- B - Matrices érodables
- C - Matrices hydrophiles
- D - Capsules molles
- E - Matrices inertes

Question N°19 :

Parmi les propositions suivantes concernant les antibiotiques de la famille des bêta-lactamines, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A - Ils agissent par perturbation de la synthèse de la paroi bactérienne
- B - Ils agissent en se fixant au niveau des ribosomes bactériens
- C - Ils ne sont actifs que sur les bactéries à Gram négatif
- D - Ils peuvent être inactivés par des enzymes bactériennes appelées transpeptidases
- E - Ils sont susceptibles de provoquer des manifestations allergiques

Question N°20 :

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

- A - Cette infection peut avoir une localisation neuroméningée
- B - L'agent causal est isolé sur milieu de culture enrichi en facteurs de croissance
- C - Il existe une prophylaxie vaccinale
- D - C'est une infection transmissible de la mère à l'enfant
- E - La benzylpénicilline constitue un traitement de choix

Question N°21 :

Parmi les médicaments cytotoxiques suivants, quels sont ceux qui sont des antimétabolites ?

- A - Paclitaxel
- B - Fluorouracile
- C - Mercaptopurine
- D - Etoposide
- E - Cyclophosphamide

Question N°22 :

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

La paroi du tube digestif contient

Epreuve Q.C.M - Concours d'Internat en PHARMACIE

- A - Des fibres musculaires striées
- B - Des terminaisons du système nerveux autonome
- C - Des cellules exocrines
- D - Des cellules endocrines
- E - Des îlots lymphoïdes

Question N°23 :

Parmi les principes actifs médicamenteux suivants, quel(s) est (sont) celui (ceux) qui a (ont) une structure stéroïdienne ?

- A - Amiloride
- B - Spironolactone
- C - Digoxine
- D - Dexaméthasone
- E - Méthotrexate

Question N°24 :

Parmi les propositions suivantes concernant le mode d'action des antibiotiques sur les bactéries, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A - Les aminosides interagissent avec le ribosome
- B - Les glycopeptides se fixent sur l'ADN gyrase
- C - La rifamycine se fixe sur l'ARN polymérase
- D - Les cyclines bloquent la synthèse protéique
- E - Les macrolides bloquent la synthèse du peptidoglycane

Question N°25 :

Parmi les propositions suivantes concernant les cellules *Natural Killer* (NK), laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A - Elles expriment un récepteur de reconnaissance de l'antigène
- B - Elles ont une morphologie de grands lymphocytes granuleux
- C - Elles expriment le CD56
- D - Elles ont une activité phagocytaire médiée par le récepteur de Fc gamma R III (ou CD16)
- E - Elles expriment des récepteurs pour les molécules du CMH de classe I

Question N°26 :

Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ? Une hypercalcémie associée à une concentration d'hormone parathyroïdienne (1-84) diminuée se rencontre au cours

- A - D'une insuffisance rénale chronique

Epreuve Q.C.M - Concours d'Internat en PHARMACIE

- B - D'un rachitisme
- C - D'une pseudo-hyperparathyroïdie
- D - D'une intoxication par la vitamine D
- E - D'une hyperthyroïdie primitive

Question N°27 :

Quelle(s) est (sont) la (les) circonstance(s) d'apparition d'une polyglobulie ?

- A - Insuffisance respiratoire chronique
- B - Insuffisance rénale chronique
- C - Séjour prolongé en haute altitude
- D - Alcoolisme chronique
- E - Maladie de Vaquez

Question N°28 :

Quel(s) est (sont) le(s) signe(s) biologique(s) fréquemment rencontré(s) lors d'une cirrhose décompensée ?

- A - Augmentation de la transferrinémie
- B - Augmentation de l'albuminémie
- C - Formation de liquide d'ascite
- D - Diminution de l'activité du complexe prothrombinique
- E - Diminution de l'urée plasmatique

Question N°29 :

Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ? Au cours du syndrome néphrotique, est observée

- A - Une diminution de l'albuminémie
- B - Une augmentation de la pression oncotique plasmatique
- C - La présence d'œdèmes
- D - Une diminution de la synthèse hépatique des lipoprotéines
- E - Une protéinurie supérieure à 3 g / 24 h

Question N°30 :

Parmi les propositions suivantes, quelle(s) est (sont) la (les) contre-indication(s) à l'administration d'une Héparine de Bas Poids Moléculaire (HBPM) pour le traitement d'un épisode aigu de thrombose veineuse profonde ?

- A - Terrain atopique
- B - Antécédent récent d'hémorragie intracérébrale (moins de 6 jours)
- C - Antécédent de thrombopénie immuno-allergique induite par l'héparine
- D - Insuffisance rénale avec clairance de la créatinine inférieure à 15 mL/min (Cockcroft et Gault)

Epreuve Q.C.M - Concours d'Internat en PHARMACIE

- E - Traitement par un anti-agrégant plaquettaire

Question N°31 :

Parmi les bactéries suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) responsable(s) d'une méningite néonatale ?

- A - *Listeria monocytogenes*
- B - *Neisseria meningitidis*
- C - *Escherichia coli*
- D - *Streptococcus pyogenes*
- E - *Streptococcus agalactiae*

Question N°32 :

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

- A - Elle est souvent asymptomatique chez l'immunocompétent
- B - Elle se caractérise par des calcifications intracérébrales, dans sa forme congénitale
- C - Elle se contracte par ingestion de viande crue contenant des kystes tissulaires
- D - Elle se contracte par ingestion d'oocystes infectants
- E - Elle se traite par le flubendazole

Question N°33 :

Parmi les propositions suivantes concernant les établissements de santé privés, lesquelles sont exactes ?

- A - Ils doivent participer à l'aide médicale urgente
- B - Ils doivent contribuer à la recherche clinique
- C - Ils doivent mener une réflexion éthique liée à l'accueil et la prise en charge médicale
- D - Ils doivent participer à la mise en œuvre des dispositifs de vigilance des produits de santé
- E - Ils doivent participer à la formation initiale des professionnels de santé

Question N°34 :

Parmi les médicaments suivants, quel(s) est (sont) celui (ceux) indiqué(s) dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque ?

- A - Enalapril
- B - Nifédipine
- C - Carvédilol
- D - Spironolactone
- E - Furosémide

Question N°35 :

Epreuve Q.C.M - Concours d'Internat en PHARMACIE

Parmi les propositions suivantes concernant les dihydropyridines antagonistes calciques, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A - Elles sont responsables d'un effet inotrope négatif
- B - Elles ont un effet vasodilatateur
- C - Elles peuvent être associées aux bêta-bloquants
- D - Elles peuvent provoquer des céphalées
- E - Elles sont indiquées dans le traitement de l'hypertension artérielle

Question N°36 :

Parmi les propositions suivantes concernant la glucose-6-phosphatase, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A - C'est une enzyme de localisation musculaire
- B - Elle participe à la dernière étape de la gluconéogenèse
- C - Elle est activée en période de jeûne
- D - Elle intervient dans l'homéostasie de la glycémie
- E - Elle catalyse la phosphorylation du glucose intracellulaire

Question N°37 :

Parmi les propositions suivantes concernant les inhibiteurs physiologiques de la coagulation, quelle(s) est (sont) celle(s) qui est (sont) exacte(s) ?

- A - L'antithrombine inhibe le facteur Xa
- B - La protéine S est le cofacteur de la protéine C activée
- C - Le complexe thrombine-thrombomoduline active l'antithrombine
- D - La protéine C activée inactive les facteurs Va et VIIIa
- E - Un déficit en antithrombine est associé à une pathologie hémorragique

Question N°38 :

Parmi les propositions suivantes concernant les méthodes spectrales d'analyse, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A - Le coefficient d'absorption molaire dépend de la longueur d'onde du rayonnement incident
- B - La fluorescence est un phénomène plus rapide que la phosphorescence
- C - L'énergie des rayonnements infrarouges est supérieure à celle des rayonnements ultraviolets
- D - La longueur d'onde à laquelle l'absorption est maximale est indépendante du solvant
- E - Un spectrophotomètre double-faisceau permet de s'affranchir de l'absorption liée au solvant

Question N°39 :

Parmi les propositions suivantes, lesquelles sont exactes ?

La pharmacovigilance vise à identifier, évaluer, prévenir les risques liés

Epreuve Q.C.M - Concours d'Internat en PHARMACIE

- A - Aux vaccins
- B - Aux produits sanguins stables
- C - Aux produits sanguins labiles
- D - Aux médicaments en accès précoce
- E - Aux préparations magistrales

Question N°40 :

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

- A - Il est complètement résorbé au niveau gastrique
- B - Le pic plasmatique de l'éthanol est atteint en 30 à 90 min
- C - L'alcoolémie diminue plus rapidement chez l'alcoolodépendant que chez le buveur occasionnel
- D - 30 à 40 % de l'éthanol ingéré sont éliminés sous forme non métabolisée par voie respiratoire
- E - Il est transformé en acétaldéhyde par l'alcool déshydrogénase

Question N°41 :

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

- A - C'est un anticorps monoclonal humanisé
- B - Il empêche la libération des médiateurs préformés mastocytaires
- C - Il est indiqué dans l'asthme allergique sévère
- D - Sa posologie est adaptée en fonction de la concentration sérique initiale en immunoglobulines E
- E - Il est utilisable par voie orale

Question N°42 :

Parmi les propositions suivantes concernant le détecteur à barette de diodes (détecteur utilisé en chromatographie liquide), quelles sont celles qui sont exactes ?

- A - Son utilisation impose un traitement informatique du signal
- B - La cellule de détection reçoit une lumière monochromatique
- C - Il permet d'acquérir simultanément absorbance et longueur d'onde
- D - Il permet d'accéder au spectre d'absorbance de chaque pic chromatographique
- E - Un pic chromatographique correspond à un soluté unique si les spectres sont identiques à différents niveaux du pic

Question N°43 :

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

- A - Il est utilisé en prévention des lésions gastroduodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens
- B - Sa structure est modifiée en milieu acide

Epreuve Q.C.M - Concours d'Internat en PHARMACIE

- C - C'est un antagoniste des récepteurs H2
- D - C'est un dérivé du benzimidazole
- E - Il peut être utilisé dans l'éradication d'*Helicobacter pylori*

Question N°44 :

Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?

La vaccination contre la tuberculose est recommandée en France pour un enfant

- A - Né dans un pays de forte endémie tuberculeuse
- B - Dont l'un au moins des parents est originaire d'un pays de forte endémie tuberculeuse
- C - Devant séjourner au moins un mois d'affilée dans un pays de forte endémie tuberculeuse
- D - Résidant en milieu urbain
- E - Jugé à risque par le médecin en raison de conditions défavorables de logement

Question N°45 :

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

- A - Sa densité de vapeur est plus élevée que celle de l'air
- B - L'acide trans,trans-muconique est l'un de ses métabolites
- C - Il a une toxicité chronique voisine de celle du toluène
- D - C'est un inducteur enzymatique
- E - Sa mesure dans l'air expiré est un bon indicateur d'exposition récente

Question N°46 :

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

- A - La somme des masses des constituants d'un noyau pris séparément est plus importante que la masse de ce noyau
- B - L'instabilité d'un noyau due à un excès de neutrons peut se corriger par émission bêta plus
- C - Dans un mélange de deux radionucléides différents, il y a enrichissement progressif en radionucléide dont la période est la plus grande
- D - La trajectoire des particules bêta moins dans la matière est en ligne droite
- E - Le transfert d'énergie linéique est plus grand pour les particules bêta que pour les particules alpha

Question N°47 :

Parmi les examens biologiques suivants, quels sont ceux qui sont recommandés pour le diagnostic d'une polyarthrite rhumatoïde ?

- A - Le typage HLA de classe I
- B - Le dosage de la CRP
- C - La recherche des facteurs rhumatoïdes

Epreuve Q.C.M - Concours d'Internat en PHARMACIE

- D - La recherche d'anticorps anti-peptides citrullinés (CCP)
- E - Le dosage des IgE totales

Question N°48 :

Parmi les propositions suivantes concernant la préparation ophtalmique de ciclosporine à 1 mg/ml contenant les excipients ci-dessous, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

Triglycérides à chaîne moyenne, glycérol, chlorure de cétalkonium, poloxamère 188, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables

- A - Cette préparation est une solution aqueuse
- B - Le poloxamère 188 est un surfactant
- C - L'hydroxyde de sodium permet de tamponner la préparation
- D - Le glycérol est un isotonisant
- E - La concentration en principe actif est de 1 %

Question N°49 :

Parmi les mécanismes impliqués dans la régulation de l'expression des gènes, lequel (lesquels) peut (peuvent) intervenir dans la maturation des transcrits primaires ?

- A - Présence de promoteurs alternatifs
- B - Epissage alternatif
- C - Présence de régions régulatrices en "cis"
- D - Présence de sites multiples de poly-adénylation
- E - Modifications chimiques

Question N°50 :

Parmi les propositions suivantes concernant le séquençage des acides nucléiques par la méthode de Sanger, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A - Il permet de mettre en évidence des substitutions nucléotidiques de type SNP
- B - Il permet de mettre en évidence des mutations dues à des transitions
- C - Il permet de mettre en évidence des mutations dues à des délétions de quelques nucléotides
- D - Il permet la caractérisation de variations nucléotidiques au sein de la séquence d'un exon
- E - Il permet la caractérisation de variations nucléotidiques au sein de la séquence d'un intron

Question N°51 :

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

- A - Elle est organisée exclusivement pour les patients non hospitalisés, bénéficiaires de l'Aide Médicale d'Etat
- B - Elle est organisée dans toutes les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé

Epreuve Q.C.M - Concours d'Internat en PHARMACIE

- C - Elle constitue une dérogation au monopole pharmaceutique de distribution
- D - Elle doit être réalisée par un pharmacien ou par un préparateur sous le contrôle d'un pharmacien
- E - Elle ne concerne que des médicaments non disponibles en officine de ville

Question N°52 :

Parmi les propositions suivantes relatives à la présentation de l'antigène par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I, quelle(s) est (sont) celle(s) qui est (sont) exacte(s) ?

- A - Elle implique le clivage d'une protéine en peptides de petite taille
- B - Elle implique l'interaction avec les lymphocytes T CD4+
- C - Les complexes CMH - peptides sont exportés vers la membrane de la cellule présentatrice de l'antigène
- D - Le choix du peptide sélectionné dépend du variant allélique de la molécule de CMH
- E - Elle est réalisée uniquement par les cellules dendritiques

Question N°53 :

Quel(s) signe(s) clinique(s) peut-on observer lors d'une intoxication aiguë par les neuroleptiques ?

- A - Un syndrome extrapyramidal
- B - Un syndrome cholinergique
- C - Une mydriase
- D - Des myoclonies
- E - Une hyper-salivation

Question N°54 :

Parmi les propositions suivantes concernant l'accès palustre simple à *Plasmodium falciparum*, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A - Il se caractérise cliniquement par la triade frissons, fièvre, sueurs
- B - Il se traite en première intention par de l'artesunate
- C - Il peut se traiter par l'association arthéméter-luméfantrine
- D - Il peut se traiter par la doxycycline
- E - Il s'accompagne de troubles de la conscience

Question N°55 :

Parmi les propositions suivantes concernant l'évaluation réglementaire de la toxicité réitérée d'un médicament, quelle(s) est (sont) celle(s) qui est (sont) exacte(s) ?

- A - Les études sur animaux précèdent les essais cliniques chez l'Homme
- B - Elle a pour objectif de déterminer la NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) du produit testé
- C - Les études doivent être réalisées sur au moins 2 espèces de mammifères rongeurs

Epreuve Q.C.M - Concours d'Internat en PHARMACIE

- D - L'administration du produit testé doit se faire par la voie prévue chez l'Homme
- E - La durée de l'essai chez l'animal est fonction de la durée prévue d'administration chez l'Homme

Question N°56 :

Parmi les propositions suivantes concernant la sécurité virale des médicaments dérivés du sang, quelles sont les techniques utilisées ?

- A - La microfiltration
- B - L'autoclavage
- C - La pasteurisation
- D - La combinaison d'un solvant et d'un détergent
- E - L'ajout de conservateurs antimicrobiens

Question N°57 :

Parmi les propositions suivantes concernant la prise en charge de l'ostéoporose, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A - Le dénosumab inhibe sélectivement l'activation du récepteur RANK à la surface des ostéoclastes
- B - Le tériparatide est composé d'une séquence d'acides aminés de l'extrémité amino-terminale de la parathormone humaine
- C - Le raloxifène est un antagoniste pur des récepteurs œstrogéniques
- D - Les biphosphonates sont éliminés sous forme inchangée dans les urines
- E - Les biphosphonates doivent être administrés au milieu du repas

Question N°58 :

Concernant le mécanisme d'action des antidotes suivants, quelle(s) proposition(s) est (sont) exacte(s) ?

- A - Le fomépizole sature l'alcool déshydrogénase
- B - La pralidoxime réactive les cholinestérases
- C - La naloxone est un agoniste morphinique partiel
- D - La N-acétylcystéine reconstitue le stock de glutathion réduit
- E - L'acide dimercaptosuccinique chélate le mercure

Question N°59 :

Parmi les propositions suivantes concernant l'intérêt des peptides natriurétiques dans l'insuffisance cardiaque, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A - La valeur des peptides natriurétiques cardiaques est corrélée à la gravité de l'insuffisance cardiaque
- B - Le dosage des peptides natriurétiques cardiaques est indispensable au diagnostic
- C - Le NT-proBNP présente une valeur diagnostique supérieure au BNP
- D - Le dosage des peptides natriurétiques cardiaques est indispensable pour le suivi thérapeutique de l'insuffisant cardiaque

Epreuve Q.C.M - Concours d'Internat en PHARMACIE

- E - L'âge n'a pas d'influence sur les valeurs usuelles des peptides natriurétiques

Question N°60 :

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

- A - Le rendement quantique augmente avec la conjugaison électronique du fluorophore
- B - La durée de vie de fluorescence excède la seconde
- C - Le phénomène de fluorescence fait intervenir le niveau triplet excité (T1) du fluorophore
- D - L'intensité de fluorescence augmente avec la planéité du fluorophore
- E - En solution très diluée, l'intensité de fluorescence est directement proportionnelle à la concentration de la substance fluorescente

Enoncé

Madame D., 46 ans, sans domicile fixe, est hospitalisée aux urgences pour confusion mentale. Elle est alcoolo-tabagique. L'examen clinique met en évidence une discrète ascite, des œdèmes des membres inférieurs, une splénomégalie. Les examens biochimiques révèlent une augmentation importante de l'activité des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT et gamma-GT). Les résultats du bilan hématologique sont les suivants :

Hémogramme :

- Sg Erythrocytes : 3,20 T/L
- Sg Hémoglobine : 110 g/L
- Sg Hématocrite : 0,34
- Sg Leucocytes : 3,6 G/L
- Sg Plaquettes : 110 G/L
- Formule leucocytaire :
 - Polynucléaires neutrophiles : 50 %
 - Polynucléaires éosinophiles : 2 %
 - Polynucléaires basophiles : 1 %
 - Lymphocytes : 40 %
 - Monocytes : 7 %

Bilan d'hémostase :

- PI Activité du complexe prothrombinique (TP) : 40 %
- PI Temps de céphaline avec activateur : 52 s (Témoin = 38 s)
- PI Fibrinogène : 1,50 g/L
- PI Facteur V : 30 %
- PI Facteur VII : 38 %
- PI Facteur X : 38 %
- PI Facteur II : 40 %

Les sérologies virales pour les virus hépatotropes sont négatives.

Questions

QUESTION N° 1 :

Calculer les constantes érythrocytaires. Commenter les résultats de l'hémogramme et du bilan d'hémostase en rappelant les valeurs usuelles.

Proposition de réponse

Valeurs usuelles (VU) : GR : 4,2 - 5,2 T/L ; GB : 4 - 10 G/L ; Plaquettes : 150 - 450 G/L

Formule leucocytaire (VU) : Polynucléaires neutrophiles : 1,8 G/L (2 - 7,5), Polynucléaires éosinophiles : 0,07 G/L (0,04 - 0,5), Polynucléaires basophiles : 0,03 G/L (< 0,1), Lymphocytes : 1,4 G/L (1 - 4), Monocytes : 0,3 G/L (0,2 - 1).

Anémie modérée : Hb 110 g/L (VU : 120 - 160 g/L) avec macrocytose, VGM = 106 fL (VU : 80 - 100 fL), TCMH = 34,4 pg augmentée (VU : 27 - 32 pg) et CCMH = 32,4 % (VU : 32 - 35 %).

Leucopénie modérée avec neutropénie modérée - Thrombopénie modérée.

En conclusion, pancytopénie modérée portant sur les 3 lignées.

Diminution de l'activité du complexe prothrombinique (VU : 70 - 130 %) et allongement du TCA : le rapport malade/témoin est de 1,37 (VU : 0,8 et 1,2). Déficit combiné en facteurs du complexe prothrombinique (II, V, VII, X) et du fibrinogène (2 - 4 g/L).

QUESTION N° 2 :

Au vu des éléments cliniques et biologiques, quel est le diagnostic le plus probable ?
Comment expliquer les anomalies de l'hémogramme et du bilan d'hémostase ?

Proposition de réponse

Probable décompensation d'une cirrhose hépatique, chez une personne alcoolique avec ascite, sans contexte d'infection virale.

L'anémie modérée macrocytaire est liée à la consommation chronique d'alcool et à une carence potentielle en folates. L'hypersplénisme et/ou une carence vitaminique peuvent expliquer la pancytopénie modérée.

L'insuffisance hépatocellulaire (par diminution de la synthèse hépatique des facteurs de la coagulation) explique les anomalies de l'hémostase.

QUESTION N° 3 :

La patiente présentant une plaie récente, une dose d'immunoglobulines spécifiques antitétaniques est administrée par voie sous-cutanée. Pourquoi la voie sous-cutanée a-t-elle été choisie chez cette patiente de préférence à la voie intramusculaire ?
Quelle est l'obligation réglementaire liée à ce traitement ?

Proposition de réponse

La voie sous-cutanée est préférée à la voie intramusculaire en raison du risque d'hématome lié aux anomalies de l'hémostase.

La traçabilité spécifique est nécessaire puisqu'il s'agit d'un médicament dérivé du sang.

QUESTION N° 4 :

Quelle autre mesure prophylactique doit être systématiquement mise en place suite à l'administration des immunoglobulines antitétaniques ?

Proposition de réponse

Une vaccination antitétanique complète ou un simple rappel doit systématiquement être réalisé à la suite de l'administration des immunoglobulines antitétaniques.

QUESTION N° 5 :

La patiente sort de l'hôpital contre avis médical après quelques jours. Trois semaines plus tard, elle est hospitalisée pour hémorragie digestive importante, pour laquelle elle va recevoir en urgence cinq concentrés de globules rouges, en plus du traitement hémostatique local et des solutés de remplissage.

Le lendemain, elle a cessé de saigner ; son hémogramme est le suivant :

- Sg Erythrocytes : 3,0 T/L
- Sg Hémoglobine : 100 g/L
- Sg Hématocrite : 0,30
- Sg Leucocytes et formule leucocytaire similaires aux résultats antérieurs
- Sg Plaquettes : 60 G/L

Commenter l'évolution de l'hémogramme.

En plus de la surveillance de l'hémogramme, quel contrôle biologique devra réglementairement être réalisé dans les trois mois suivant la transfusion de concentrés de globules rouges ? Justifier.

Proposition de réponse

Le VGM (100 fL) a diminué car les érythrocytes transfusés sont normocytaires (double population).

L'aggravation de la thrombopénie peut être liée à la consommation durant l'hémorragie massive et à la dilution (solutés de remplissage et transfusion de concentrés érythrocytaires).

Une recherche des anticorps irréguliers (RAI) devra être réalisée dans les trois mois après la transfusion de concentrés érythrocytaires. Vérification de l'absence d'allo-immunisation.

QUESTION N° 6 :

La patiente est hospitalisée un an plus tard avec une importante altération de l'état général et décompensation œdémato-ascitique majeure qui va justifier l'administration d'albumine à 20 % et de furosémide.

A quelle classe thérapeutique appartient le furosémide ? Préciser son mécanisme d'action et la surveillance biologique de ce traitement.

Proposition de réponse

Le furosémide est un diurétique de l'anse (diurétique hypokaliémiant). Il agit au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé en inhibant le cotransport $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ et donc la réabsorption du sodium. En raison de ces effets indésirables potentiels, il est recommandé de réaliser une surveillance du bilan hydro-électrolytique (particulièrement natrémie, kaliémie).

Enoncé

A l'occasion d'une visite médicale, le bilan biologique de Monsieur A. D., 35 ans, toxicomane par voie intraveineuse, montre :

- Se ALAT : 160 UI/L
- Se ASAT : 120 UI/L

Les résultats des examens complémentaires sont :

- Ag HBs : positif
- Ag HBe : positif
- IgM anti-HBc : négatif
- Ac anti-HBc totaux : positif
- Ac anti-HBe : négatif

Questions

QUESTION N° 1 :

Commenter et interpréter les résultats biologiques. Quelle est l'hypothèse à évoquer ?

Proposition de réponse

Cytolyse hépatique avec des transaminases 3 à 4 fois la normale (ALAT>ASAT).

Présence d'Ag HBs et d'Ag HBe (marqueur de multiplication virale).

La présence d'IgG anti-HBc et l'absence d'IgM anti-HBc éliminent le diagnostic d'hépatite B aiguë ou récente et orientent vers un diagnostic d'hépatite B chronique active avec multiplication virale importante.

QUESTION N° 2 :

Quel examen virologique sanguin doit être effectué pour compléter le diagnostic ?

Proposition de réponse

La quantification de l'ADN du VHB dans le plasma ou le sérum permettra de confirmer la répllication virale et de la quantifier.

QUESTION N° 3 :

Sur quels éléments (biologiques et/ou d'exploration hépatique) repose l'indication du traitement antiviral ?

Proposition de réponse

* ALAT (cytolyse hépatique)

* Charge virale (plasmatique ou sérique) VHB

* Activité et fibrose hépatique : score biologique de fibrose (Actitest[®], Fibrotest[®] ou autre score de fibrose), élastométrie hépatique, éventuellement histologie sur biopsie hépatique.

QUESTION N° 4 :

Quels sont les antiviraux actifs contre le VHB et leurs mécanismes d'action ?

Proposition de réponse

- Inhibiteurs de la polymérase virale (transcriptase inverse) :

* ténofovir principalement

* entécavir

* (emtricitabine, lamivudine, adéfovir)

Ce sont des inhibiteurs nucléosidiques (emtricitabine, lamivudine, entécavir) ou nucléotidiques (ténofovir et adéfovir) agissant sous forme triphosphate par compétition avec les nucléotides naturels.

- PEG-Interféron alpha : indication restreinte

Action antivirale par destruction des ARNm et inhibition de la synthèse protéique, effet immunomodulateur.

QUESTION N° 5 :

Quels sont les marqueurs biologiques permettant le suivi de l'efficacité thérapeutique ? Préciser la cible attendue.

Proposition de réponse

- ALAT : normalisation

- ADN VHB : indétectabilité sous traitement

- Apparition des Ac anti-HBe puis des Ac anti-HBs : séroconversions ; Ac anti-HBs signifiant la guérison clinique

QUESTION N° 6 :

Quelles autres sérologies virales devraient être effectuées chez ce patient ? Justifier.

Proposition de réponse

Mr A. D. étant toxicomane par voie IV, il faudrait effectuer une recherche des marqueurs sériques de l'infection par le VHC et par le VIH, ces virus étant transmissibles par le sang.

(la recherche des marqueurs du virus de hépatite D n'est pas au programme).

QUESTION N° 7 :

Quels sont les moyens de prévention contre l'hépatite virale B ?

Proposition de réponse

* Vaccination par injection d'Ag HBs recombinant induisant la production d'Ac anti-HBs protecteurs.

* Rapports sexuels protégés (préservatifs)

* Utilisation de seringues à usage unique

* Ne pas échanger de matériels piquants, coupants, tranchants, ni le nécessaire de toilette (ex : brosse à dents...)

* Séroprophylaxie en post-exposition : injection d'immunoglobulines anti-HBs

* Dépistage et traitement des sujets infectés (dont la femme enceinte).

Enoncé

Un homme de 32 ans se présente aux urgences d'un centre hospitalier pour hyperthermie (39 °C) depuis 3 jours, résistante au paracétamol et accompagnée de frissons. Lors de l'interrogatoire, le patient, qui est conscient et dont l'état général est conservé, déclare avoir effectué un voyage de 2 mois au Burkina Faso dont il est revenu depuis 3 semaines. Ce voyage a eu lieu durant la saison des pluies. Comme le patient avoue n'avoir pris aucune mesure de protection contre le paludisme (bien que cela lui fût conseillé) le clinicien demande en urgence une recherche d'hématozoaires. Dans l'heure qui suit, les résultats sont rendus positifs : présence de *Plasmodium ovale*.

Questions

QUESTION N° 1 :

Sur quel prélèvement et par quelles techniques a-t-on mis en évidence le parasite ?

Proposition de réponse

Prélèvement : sang veineux

Techniques :

- frottis sanguin couplé à une technique sensible

- technique sensible = goutte épaisse ou QBC ou technique de biologie moléculaire rapide (LAMP ou PCR-LAMP).

QUESTION N° 2 :

Quels stades parasitaires ont permis de poser le diagnostic microscopique ?

Décrire pour chaque stade la morphologie pouvant être observée.

Proposition de réponse

Trophozoïtes : bague à chaton ou ring, 1 noyau

Schizontes : plusieurs noyaux, présence de granulations de Schüffner

Gamétocytes : un gros noyau, granulations de Schüffner.

QUESTION N° 3 :

Comment le parasite est-il transmis à l'Homme dans les conditions naturelles ?

Proposition de réponse

Piqûre vespéro-nocturne par une anophèle femelle (insecte solénoptère), injection de sporozoïtes

QUESTION N° 4 :

Quelle est la prise en charge thérapeutique de cet accès palustre (posologies non demandées) ?

Proposition de réponse

Combinaison thérapeutique à base d'artémisinine (CTA) : Arteméter-luméfantrine ou arteminol-pipéraquline, 3 jours par voie orale
ou chloroquine, 3 jours par voie orale.

A distance :

Primaquine, 14 jours.

(Remarque : Primaquine formellement contre-indiquée en cas de déficit en G6PD)

QUESTION N° 5 :

Quel(s) est (sont) le(s) stade(s) parasite(s) ciblé(s) par cette (ces) molécule(s) ?

Proposition de réponse

CTA et chloroquine : actives sur les formes intraérythrocytaires (trophozoïtes, schizontes).

Primaquine : active sur les formes quiescentes intrahépatiques (hypnozoïtes), qui sont responsables de rechutes pendant 3 à 5 ans après l'infestation.

QUESTION N° 6 :

Plasmodium ovale peut-il être responsable d'un neuropaludisme ? Commenter.

Proposition de réponse

Non.

Seul *Plasmodium falciparum* peut être responsable d'accès graves ou compliqués, avec coma fébrile d'évolution souvent fatale sans traitement (neuropaludisme).

QUESTION N° 7 :

Quels moyens de protection autres que la chimioprophylaxie peuvent être utilisés pour éviter de contracter cette maladie ?

Proposition de réponse

Protection mécanique, antivectorielle :

- Utilisation durant la nuit de moustiquaires imprégnées d'insecticide (perméthrine) rémanent
- Protection des fenêtres (grillagées)
- Utilisation de répulsifs cutanés type DEET 50 % sur les parties découvertes du corps
- Port de vêtements longs, clairs et couvrants.

1472

EPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

Dossier N°3

Mesures complémentaires : éviter de sortir le soir, utiliser des serpetins fumigènes, climatisation, utiliser des insecticides (perméthrine) sur les vêtements.

Enoncé

Mme L.P. est greffée cardiaque. Elle est âgée de 26 ans, pèse 41,6 kg et mesure 159 cm.

Un mois après la greffe, son traitement de sortie d'hospitalisation est le suivant :

- ciclosporine 350 mg x 2/j
- mycophénolate mofétil 1 g x 2/j
- prednisone 10 mg x 1/j
- isradipine 5 mg x 1/j
- sulfaméthoxazole 800 mg + triméthoprim 160 mg x 2/j
- valganciclovir 450 mg x 2/j

La valeur de la concentration sanguine résiduelle de ciclosporine à la sortie d'hospitalisation est de 324 ng/mL.

Questions

QUESTION N° 1 :

Dans l'ordonnance, quels sont les médicaments immunosuppresseurs ?

Justifier l'association de plusieurs immunosuppresseurs.

Proposition de réponse

Les médicaments immunosuppresseurs sont : la ciclosporine, le mycophénolate mofétil et la prednisone.

L'association de 3 immunosuppresseurs permet :

- d'améliorer l'efficacité en combinant des mécanismes d'action différents
- de réduire l'incidence des effets indésirables par l'utilisation de doses plus faibles.

QUESTION N° 2 :

Quelle est l'utilité de la mesure de la concentration sanguine de ciclosporine ?

Justifier le choix du sang total pour le dosage.

Proposition de réponse

La ciclosporine est un médicament à marge thérapeutique étroite.

La concentration sanguine de ciclosporine doit régulièrement être mesurée chez un patient greffé car :

- 1- une relation concentration / effet immunosuppresseur et surtout concentration / néphrotoxicité a été démontrée
- 2- il existe une importante variabilité inter- et intra- individuelle de la concentration sanguine.

Le dosage est effectué sur sang total du fait de la distribution intra-érythrocytaire importante de la ciclosporine.

QUESTION N° 3 :

Justifier les traitements associés aux immunosuppresseurs.
Préciser leur classe pharmacologique.

Proposition de réponse

- isradipine : bloqueur des canaux calciques de la classe des dihydropyridines, utilisé chez cette patiente pour corriger l'hypertension artérielle probablement liée à la prise de ciclosporine
- sulfaméthoxazole + triméthoprime : association synergique d'anti-infectieux (sulfamide + inhibiteur de la dihydrofolate réductase - DHFR) destinée à prévenir les infections chez cette patiente immunodéprimée (pneumocystose, toxoplasmose).
- valganciclovir : antiviral de la classe des analogues nucléosidiques, utilisé pour prévenir une infection symptomatique chez cette patiente immunodéprimée (cytomégalovirus).

QUESTION N° 4 :

Une infection à *Cryptococcus neoformans* est diagnostiquée le mois suivant la greffe. La patiente est traitée par fluconazole 400 mg/j.

Comment expliquer l'apparition de cet épisode infectieux ?

Quel est le mécanisme d'action du fluconazole ?

Proposition de réponse

Cet épisode infectieux peut s'expliquer par l'immunosuppression induite, favorisant une infection par un micro-organisme non couvert par la chimioprophylaxie anti-infectieuse.

Le fluconazole interfère avec la synthèse de l'ergostérol fongique via l'inhibition de la déméthylation en 14 alpha du lanostérol, médiée par le CYP 450.

QUESTION N° 5 :

Quelques jours après la première prise de fluconazole, la concentration sanguine résiduelle de ciclosporine est de 1800 ng/mL.

Comment expliquer l'augmentation de la ciclosporinémie résiduelle ?

Quelle est la conduite à tenir dans cette situation ?

Proposition de réponse

Le fluconazole inhibe le cytochrome CYP3A4 responsable du métabolisme de la ciclosporine, d'où l'augmentation de la ciclosporinémie.

Il faut diminuer la posologie de ciclosporine pendant la durée du traitement par fluconazole et contrôler la ciclosporinémie.

QUESTION N° 6 :

Six mois plus tard, une hypercholestérolémie est mise en évidence.

Quelle classe d'hypolipémiants est recommandée chez cette patiente ?

Parmi les médicaments de cette classe, lequel (lesquels) est (sont) à privilégier et pourquoi ?

Proposition de réponse

Les statines sont préférentiellement indiquées dans la prévention et le traitement de l'hypercholestérolémie induite par la ciclosporine.

Pravastatine et fluvastatine sont privilégiées car peu métabolisées par le CYP3A4 et donc ne présentent pas de risque de surdosage en présence de ciclosporine.

Enoncé

Monsieur R., 45 ans, 78 kg, consulte son médecin en raison de deux épisodes d'hématurie, indolores et non accompagnés de fièvre, survenus dans la semaine qui précède. Une urographie pratiquée 2 ans auparavant, dans les mêmes circonstances, avait révélé des images caractéristiques de polykystose rénale bilatérale.

Les résultats d'un bilan biologique prescrit sont les suivants :

Biochimie

- PI Créatinine : 510 $\mu\text{mol/L}$
- PI Urée : 25 mmol/L
- PI Sodium : 139 mmol/L
- PI Potassium : 5,5 mmol/L
- Se Protéines : 68 g/L
- PI Calcium : 2,00 mmol/L
- PI Phosphate : 1,50 mmol/L
- PI Bicarbonate : 17 mmol/L
- SgA pH (à 37 °C) : 7,32

Hématologie

- Sg Erythrocytes : 3,3 T/L
- Sg Hématocrite : 0,30
- Sg Hémoglobine : 100 g/L .

Questions

QUESTION N° 1 :

Commenter les résultats du bilan biologique et préciser l'état de la fonction rénale.

Proposition de réponse

- Augmentation de la créatinine et de l'urée plasmatiques

calcul de la clairance selon la formule de Cockcroft et Gault : $\text{Cl} = 18 \text{ mL/min}$

clairance de la créatinine diminuée, le sujet présente une insuffisance rénale sévère.

- Hypocalcémie, hyperphosphatémie et hyperkaliémie

- pH et bicarbonate diminués signent l'existence d'une acidose métabolique.

- Anémie (Hb = 100 g/L) normocytaire (VGM = 91 fL) normochrome (CCMH = 33,3 %, TCMH = 30 pg)

QUESTION N° 2 :

Au vu des résultats du bilan, quelles mesures diététiques seront préconisées ?

Quelle surveillance clinico-biologique est à instaurer ?

Proposition de réponse

- Mesures diététiques préconisées : réduire les apports protéiques ; éviter les aliments riches en potassium (chocolat, fruits, légumes...), jeter l'eau de cuisson des légumes ; conseiller les eaux de boisson alcalines ; augmenter les apports en calcium

- Surveiller le poids et la pression artérielle

- Surveiller régulièrement l'évolution de l'anémie, des désordres hydroélectrolytiques et de la fonction rénale (créatininémie et estimation du débit de filtration glomérulaire).

QUESTION N° 3 :

Six mois plus tard, le résultat de l'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) par la formule du CKD-EPI est de 6 mL/min/1,73 m².

Caractériser l'état de la fonction rénale. Quelle est la prise en charge à mettre en place en urgence ?

Proposition de réponse

Le sujet présente une insuffisance rénale chronique terminale (IRCT).

La prise en charge de l'IRCT, en attente de transplantation, est l'épuration extrarénale : hémodialyse, hémofiltration ou dialyse péritonéale.

QUESTION N° 4 :

Monsieur R. a été greffé d'un rein.

Quelles sont les stratégies thérapeutiques à mettre en place, chronologiquement par rapport à la greffe, pour prévenir le rejet de greffe ?

Proposition de réponse

On distingue 3 périodes de traitement :

1 - Une phase d'induction, pendant la 1^{ère} semaine de greffe, associe des Ac polyclonaux anti-lymphocytes T (patients à haut risque immunologique) ou des Ac monoclonaux anti-récepteur de l'IL-2 (patients à faible risque) à une trithérapie avec inhibiteur de la calcineurine, inhibiteur de mTOR ou antimétabolite ou antiprolifératif et glucocorticoïde.

2 - La période de maintenance associe des doses pleines d'inhibiteur de la calcineurine et d'antimétabolite ou d'antiprolifératif à une dose quotidienne plus faible de glucocorticoïde.

3 - La période d'entretien (après 6 mois) permet généralement une minimisation de l'immunosuppression à long terme avec une réduction des doses d'inhibiteur de la calcineurine et souvent un arrêt du traitement glucocorticoïde.

QUESTION N° 5 :

Quels sont les mécanismes d'action des 5 principales classes pharmacologiques utilisées en prévention du rejet de greffe ?

Proposition de réponse

- inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine et tacrolimus) : inhibent la transcription des gènes de cytokines et la prolifération des lymphocytes T.

- inhibiteurs de mTOR, kinase impliquée dans l'entrée en phase S (sirolimus et évérolimus) : bloquent les voies de signalisation activées par les cytokines (IL-2) et la prolifération des lymphocytes activés.

- antimétabolites analogues des bases puriques (azathioprine) ou inhibiteurs de l'IMPDH inosine monophosphate déshydrogénase (mycophénolate) : contrôlent la prolifération.

- glucocorticoïdes : stimulent la synthèse d'un inhibiteur de NF-KappaB, et inhibent l'expression des gènes codant les cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF), et de l'expression des molécules d'adhérence et des molécules de costimulation.

- anticorps anti-lymphocytes T polyclonaux (Lymphoglobulines[®], Thymoglobulines[®]) : entraînent une déplétion lymphocytaire ; ou monoclonaux, inhibent de fonctions, par exemple : transmission du signal de l'IL-2 par les anti-récepteurs de l'IL-2 (basiliximab/Simulect[®]).

Recommandation

MAJ décembre 2020

QUESTION N° 6 :

Quelles sont les bases immunopathologiques du rejet aigu de greffe en transplantation d'organe ?

Proposition de réponse

Réaction immunitaire cellulaire à des antigènes du donneur : allo-antigènes (HLA)

- présentation directe : antigènes exposés par les cellules dendritiques du donneur

- présentation indirecte : antigènes de la greffe (tissus lésés, débris...) pris en charge par des cellules présentatrices d'antigènes du receveur (CPA autologues)

- activation des lymphocytes T, production de cytokines (IL-2, interféron gamma)

- génération d'effecteurs cytotoxiques

- activation (et entretien) d'une réaction inflammatoire.

QUESTION N° 7 :

Le patient sort de l'hôpital deux semaines après sa transplantation et des bilans biologiques sont réalisés régulièrement.

A la suite de l'un d'eux, il est ré-hospitalisé.

Les résultats sont les suivants :

- Se Créatinine : 250 $\mu\text{mol/L}$ (résultat mesuré à la sortie de l'hôpital 14 jours après la greffe : 145 $\mu\text{mol/L}$)
- Se Protéine C réactive (CRP) : 15 mg/L
- Protéinurie : 0,40 g/24 h.

Interpréter les résultats biologiques et conclure.

Quelles mesures sont à prendre avant de proposer un traitement ?

Proposition de réponse

La créatininémie a augmenté par rapport à la valeur précédente. Une protéinurie est observée. La CRP est légèrement au-dessus des valeurs usuelles.

Les résultats du bilan témoignent d'une altération de la fonction rénale, qui peut être de plusieurs origines.

Chez un patient traité par ciclosporine (ou par tacrolimus), on peut craindre une néphrotoxicité par surdosage, aiguë et réversible : doser la ciclosporinémie et réduire les doses si nécessaire.

(NB : Une toxicité chronique, dans le cas de la ciclosporine serait liée à une atteinte microvasculaire spécifique).

Un rejet aigu peut être évoqué : à confirmer sur une biopsie (examen histologique) avant d'entreprendre un traitement spécifique : glucocorticoïdes à forte dose (bolus IV, 0,5 à 1 g/j pendant 3 jours), sérum anti-lymphocytaire.

Une cause infectieuse doit aussi être recherchée, bien que la CRP soit peu augmentée.

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 1 (40 points)

Enoncé

Dans le but de déterminer la teneur en principes actifs X et Y dans un comprimé, on broie 10 comprimés que l'on met en solution dans 500 mL d'eau distillée pour obtenir la dissolution complète des principes actifs.

(masse molaire de X = 337,3 g/mol et masse molaire de Y = 205,7 g/mol)

Cette solution est diluée au 1/50 avec une solution de tampon pH = 7,0.

On mesure l'absorbance (A) à deux longueurs d'onde : $\lambda_1 = 274$ nm et $\lambda_2 = 324$ nm, dans une cuve de 1 cm d'épaisseur en réglant le zéro d'absorbance avec la solution tampon.

On suppose que l'absorbance des excipients à ces deux longueurs d'onde est nulle.

On obtient les valeurs suivantes en présence de la solution diluée :

$$\text{à } 274 \text{ nm : } A_1 = 0,375 \quad ; \quad \text{à } 324 \text{ nm : } A_2 = 0,350$$

Questions

QUESTION N° 1 :

Calculer les coefficients d'absorption molaire à λ_1 et λ_2 de X et Y, sachant que les solutions étalons de X et Y dans la solution tampon présentent, en cuve de 1 cm d'épaisseur, les absorbances suivantes :

Solution étalon à 10 mg.L ⁻¹	λ_1	λ_2
X	0,240	0,000
Y	0,256	0,426

Proposition de réponse

$$\epsilon = A / (l \times C) \text{ avec } C \text{ en mol.L}^{-1}$$

Coefficient d'absorption molaire de X en L.mol⁻¹.cm⁻¹

$$\epsilon_{(X,\lambda_1)} = 0,24 \times (337,3 / 10 \cdot 10^{-3}) = 8095$$

$$\epsilon_{(X,\lambda_2)} = 0$$

Coefficient d'absorption molaire de Y en L.mol⁻¹.cm⁻¹

$$\epsilon_{(Y,\lambda_1)} = 0,256 \times (205,7 / 10 \cdot 10^{-3}) = 5266$$

$$\epsilon_{(Y,\lambda_2)} = 0,426 \times (205,7 / 10 \cdot 10^{-3}) = 8763$$

QUESTION N° 2 :

Calculer la concentration de Y en mol.L⁻¹ dans la solution diluée, à partir de l'absorbance à λ_2 .

Proposition de réponse

$$C_Y = A_{\lambda_2} / (\epsilon_Y \times l) = 0,350 / 8763 = 3,99 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$$

QUESTION N° 3 :

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 1 (40 points)

En déduire la concentration de X en mol.L⁻¹ dans la solution diluée, à partir de l'absorbance à λ_1 .

Proposition de réponse

En considérant l'additivité des absorbances,

$$A_{\lambda_1} = A_{(X, \lambda_1)} + A_{(Y, \lambda_1)} = \epsilon_{(X, \lambda_1)} \times l \times C_X + \epsilon_{(Y, \lambda_1)} \times l \times C_Y$$

$$C_X = [A_{\lambda_1} - \epsilon_{(Y, \lambda_1)} \times l \times C_Y] / [\epsilon_{(X, \lambda_1)} \times l] = [0,375 - 5266 \times 3,99 \cdot 10^{-5}] / 8095$$

$$C_X = 2,03 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$$

QUESTION N° 4 :

Calculer les quantités (en mg) en X et Y dans un comprimé.

Proposition de réponse

Soit Q_X la quantité du principe actif X en g dans 1 comprimé

$$Q_X = C_X \times 337,3 \times 50 \times (500/1000) / 10$$

$$Q_X = 17,1 \cdot 10^{-3} \text{ g, soit } 17,1 \text{ mg}$$

Soit Q_Y la quantité du principe actif Y en g dans 1 comprimé

$$Q_Y = C_Y \times 205,7 \times 50 \times (500/1000) / 10$$

$$Q_Y = 20,5 \cdot 10^{-3} \text{ g, soit } 20,5 \text{ mg}$$

QUESTION N° 5 :

La quantité théorique pour un comprimé est de 15 mg de principe actif X et de 20 mg de principe actif Y.

La spécification sur les quantités des principes actifs X et Y est de $\pm 5,0 \%$.

Conclure sur la conformité de ce lot de comprimés.

Proposition de réponse

Proposition 1 :

La quantité de X doit être comprise entre $\pm 5,0 \%$ de la valeur nominale, soit [14,25 mg - 15,75 mg].

La quantité de Y doit être comprise entre $\pm 5,0 \%$ de la valeur nominale, soit [19,0 mg - 21,0 mg].

La quantité de X est hors spécifications et la quantité de Y est dans les spécifications.

Le lot est donc non-conforme.

Proposition 2 :

$$Er \% (X) = 100 \times (17,1 - 15) / 15 = 14,0 \%$$

$$Er \% (Y) = 100 \times (20,5 - 20) / 20 = 2,5 \%$$

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 1 (40 points)

La quantité de X est hors spécifications et la quantité de Y est dans les spécifications.

Le lot est donc non-conforme.

Les 2 parties A et B sont indépendantes

Partie A

Énoncé

Pour doser le pyruvate sérique, on le transforme totalement en lactate par réduction par la lactate déshydrogénase (LDH) en présence de NADH, H^+ à pH 7,0.

On introduit dans la cuve d'un spectrophotomètre :

- sérum dilué au 1/10 : 1,3 mL
- solution de NADH, H^+ : 0,1 mL

L'absorbance initiale du mélange à 340 nm est de 0,300 pour un trajet optique de 0,5 cm.

On ajoute 0,1 mL de solution de LDH. Après 5 min d'incubation, l'absorbance mesurée en point final est de 0,225.

NB : L'absorbance de la solution de LDH à 340 nm est de 0,000.

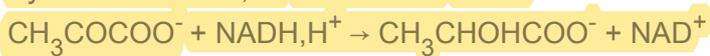
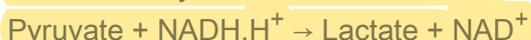
Questions

QUESTION N° 1 :

Ecrire la réaction catalysée par la LDH dans ce dosage.

Proposition de réponse

La LDH catalyse la réaction suivante :



QUESTION N° 2 :

Quelles sont les conditions à respecter concernant les concentrations en enzyme et en cofacteur dans ce dosage ?

Proposition de réponse

La concentration en LDH doit être largement excédentaire.

La concentration en NADH, H^+ doit être saturante pour l'enzyme (en pratique supérieure à 10 Km).

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 2 (40 points)

QUESTION N° 3 :

Calculer la concentration en acide pyruvique dans le sérum en $\mu\text{mol.L}^{-1}$ et en mg.L^{-1} .

Données :

Masse molaire de l'acide pyruvique = 88 g.mol^{-1}

Coefficient d'absorbance molaire du NADH,H^+ à 340 nm = $6300 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$

Proposition de réponse

Dans les conditions du dosage (point final), le pyruvate est totalement consommé et ce de façon équimolaire à celle en NADH,H^+ .

Selon la loi de Beer-Lambert et en tenant compte de la dilution de l'échantillon dans le milieu réactionnel, de la dilution initiale et des volumes initiaux et finaux :

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

ϵ = coefficient d'absorbance molaire

l = largeur de la cuve

c = concentration

$$C = (\Delta A / \epsilon \cdot l) \times (\text{volume total} / \text{volume échantillon}) \times 10$$

Absorbance initiale corrigée de l'ajout de 0,1 mL de LDH = $0,300 \times (1,4 / 1,5) = 0,280$

Absorbance finale = 0,225

$A = 0,280 - 0,225 = 0,055$

$$C = (0,055 / 6300 \cdot 0,5) \times (1,5 / 1,3) \cdot 10 = 200 \times 10^{-6} \text{ mol/L soit } 200 \mu\text{mol.L}^{-1}$$

$$\text{soit } 200 \times 88 \times 10^{-3} = 17,6 \text{ mg/L}^{-1}$$

Les deux parties A et B sont indépendantes

Partie B

Enoncé

Les caractéristiques cinétiques d'une enzyme en présence de son substrat dans des conditions opératoires définies sont les suivantes :

$$K_m = 2,50 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$$

$$k_{\text{cat}} = 1,50 \times 10^3 \text{ min}^{-1}$$

On étudie successivement l'activité de cette enzyme en présence de deux effecteurs A et B et dans les mêmes conditions opératoires.

Les caractéristiques cinétiques de l'enzyme en présence de l'effecteur A sont les suivantes :

$$K_m = 2,50 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$$

$$k_{\text{cat}} = 0,50 \times 10^3 \text{ min}^{-1}$$

Les caractéristiques cinétiques de l'enzyme en présence de l'effecteur B sont les suivantes :

$$K_m = 5,00 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$$

$$k_{\text{cat}} = 1,50 \times 10^3 \text{ min}^{-1}$$

Questions

QUESTION N° 1 :

Donner la définition de k_{cat} .

Proposition de réponse

k_{cat} ou constante catalytique (aussi dénommée activité moléculaire spécifique ou nombre de turn over) correspond au nombre de molécules de substrat transformées par molécule d'enzyme et par unité de temps (ici la minute).

QUESTION N° 2 :

Interpréter les effets provoqués par les substances A et B sur la cinétique enzymatique. Justifier.

Proposition de réponse

- La substance A agit comme un inhibiteur non compétitif puisque K_m est inchangé et la constante catalytique diminuée ($V_m \text{ app} = K_{\text{cat}} \text{ app} \times E_t$)

- La substance B agit comme un inhibiteur compétitif puisque K_m est augmenté et la constante

catalytique inchangée

Enoncé

Un médicament est administré à un patient par voie intraveineuse en bolus à la dose de 200 mg. Les concentrations plasmatiques (Conc.) mesurées en fonction du temps sont :

Temps (h)	Conc. (mg.L ⁻¹)
0	38,0
2	25,6
4	19,3
16	11,6
24	10,5
48	7,9
72	5,9
96	4,4

(N.B. Papier semi-log inséré dans le cahier)

Questions

QUESTION N° 1 :

Quelle est l'équation qui décrit l'évolution des concentrations plasmatiques en fonction du temps ?

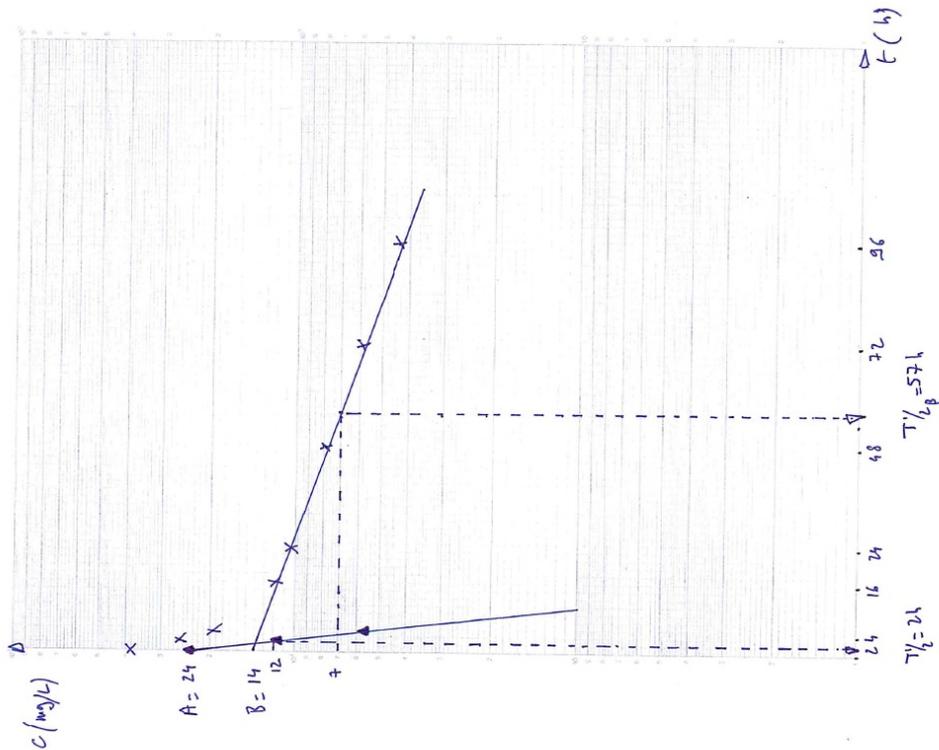
Proposition de réponse

L'équation est du type : $c = A \times e^{-\beta t} + B \times e^{-\beta t}$

Le graphe (logarithme des concentrations versus temps) met en évidence une pente terminale : B est la valeur de l'intersection à l'origine = 14 mg.L⁻¹ ; à laquelle correspond la $T_{1/2 \beta}$ que l'on peut déterminer graphiquement : $B / 2 = 7 \text{ mg.L}^{-1}$ correspond au temps $\approx 57 \text{ h} = T_{1/2 \beta}$
d'où $\beta = \text{Ln}2 / T_{1/2} = 0,012 \text{ h}^{-1}$

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 3 (40 points)



En appliquant la méthode des résidus (Concentration mesurée – concentration sur la droite correspondant à cette pente terminale) appliquée aux 3 premiers prélèvements :

Temps (h)	Conc. mesurée – $B \times e^{-\beta t}$
0	$38,0 - 14,0 = 24,0$
2	$25,6 - 13,7 = 11,9$
4	$19,3 - 13,3 = 5,90$

A étant l'intersection de la droite à l'origine = 24 mg.L^{-1}

$A / 2 = 12 \text{ mg.L}^{-1}$ correspond au temps $2 \text{ h} = T_{1/2 \alpha}$ soit :

$$\alpha = \text{Ln}2 / T_{1/2 \alpha} = 0,35 \text{ h}^{-1}$$

L'équation est donc :

$$c = A \times e^{-\alpha t} + B \times e^{-\beta t} = 24 \times e^{-0,35t} + 14 \times e^{-0,012t}$$

QUESTION N° 2 :

Durant quel intervalle de temps le phénomène de distribution peut-il être considéré comme terminé ?

Proposition de réponse

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 3 (40 points)

Au temps 16 h, la concentration mesurée se trouve sur la pente terminale ; ce n'est pas le cas au temps 4 h. C'est donc durant l'intervalle 4h – 16h que l'équilibre des concentrations entre compartiment central et périphérique est atteint.

QUESTION N° 3 :

En intégrant du temps 0 à l'infini l'équation décrivant l'évolution des concentrations en fonction du temps, calculer l'aire sous la courbe des concentrations et la clairance d'élimination plasmatique.

Proposition de réponse

$$AUC = A / \alpha + B / \beta = 24 / 0,35 + 14 / 0,012 = 1235 \text{ mg.L}^{-1} \cdot \text{h}$$

$$\text{Clairance} = \text{Dose} / AUC = 0,162 \text{ L.h}^{-1}$$

QUESTION N° 4 :

Calculer le volume de distribution initial Vd_i (également appelé le Vd_{central}) et le volume de distribution βVd_{β} (également appelé Vd_{area}).

Proposition de réponse

$$\text{Volume de distribution initial } Vd_i = \text{Dose} / (A + B) = \text{Dose} / C_0 = 200 / 38 = 5,26 \text{ L}$$

$$Vd_{\beta} = CL / \beta = 0,162 / 0,012 = 13,5 \text{ L}$$

QUESTION N° 5 :

Quelle serait la concentration plasmatique moyenne à l'équilibre si le médicament était injecté à ce patient à la dose de 200 mg une fois par jour ?

Proposition de réponse

$$\tau = 24 \text{ h, intervalle entre les injections}$$

$$C_{\text{ss,moyenne}} = D / \tau / CL = 200 \text{ mg} / 24\text{h} / 0,162 \text{ L.h}^{-1} = 51,4 \text{ mg.L}^{-1}$$

QUESTION N° 6 :

Calculer le facteur d'accumulation (R) correspondant à ce schéma d'administration (injection quotidienne de 200 mg) à partir de l'aire sous la courbe des concentrations du temps 0 au temps 24 h, correspondant à la 1^{ère} injection, et de l'aire sous la courbe des concentrations correspondant à une injection à l'état d'équilibre. Utiliser ce facteur d'accumulation pour calculer la concentration minimale à l'état d'équilibre (immédiatement avant l'injection).

Proposition de réponse

$$1^{\text{ère}} \text{ injection : } AUC_{0-24\text{h}} = AUC_{\text{totale}} - C_{24\text{h}} / \beta = 1235 - 10,5 / 0,012 = 360 \text{ mg.L}^{-1} \cdot \text{h}$$

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 3 (40 points)

$$\text{A l'état d'équilibre : } AUC_{T,ss} = C_{ss,moyenne} \times \tau = 51,4 \times 24 = 1234 \text{ mg.L}^{-1} \cdot \text{h}$$

$$\text{Facteur d'accumulation } R = AUC_{T,ss} / AUC_{0-24h} = 1234 / 360 = 3,4$$

$$C_{\min,ss} = R \times C_{24h} = 3,4 \times 10,5 = 35,7 \text{ mg.L}^{-1}$$

Enoncé

La polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD) est une maladie génétique qui se manifeste par l'apparition lente et progressive de kystes, principalement au niveau des reins. Un médicament, le Tolvaptan, a été testé contre placebo dans une étude randomisée incluant 300 patients.

N.B. : Les questions peuvent être traitées séparément.

Questions

QUESTION N° 1 :

Le volume rénal total augmente à un rythme constant propre à chaque patient atteint de PKRAD. Une augmentation plus rapide du volume rénal total est associée à un déclin plus rapide du débit de filtration glomérulaire. Le taux de variation du volume rénal est utilisé ici comme critère de jugement de l'efficacité thérapeutique.

Le tableau ci-dessous présente les résultats d'une étude menée avec le Tolvaptan chez des patients atteints de PKRAD avec une insuffisance rénale modérée.

	Groupe Tolvaptan	Groupe Placebo
Nombre de patients (n)	150	150
Moyenne annuelle du taux de variation du volume rénal*	4,3 %	7,3 %
Ecart type du taux de variation du volume rénal	7,5 %	7,0 %

* Le taux de variation (exprimé en %) du volume rénal est égal au rapport :
(différence entre le volume mesuré à t_{0+1an} et le volume mesuré à t_0) / (volume mesuré à t_0).

Le taux de variation du volume rénal est-il significativement réduit en moyenne par l'administration de Tolvaptan dans cette étude, au risque de 5 % ?

Proposition de réponse

Test de comparaison de deux moyennes observées, grands échantillons indépendants ($n > 30$)

$$H_0: \mu_T = \mu_P \quad H_1: \mu_T < \mu_P$$

$$n_T = 150, \bar{x}_T = 4,3, s_T = 7,5 \quad n_P = 150, \bar{x}_P = 7,3, s_P = 7,0$$

$$\varepsilon_c = \frac{\bar{x}_T - \bar{x}_P}{\sqrt{\frac{s_T^2}{n_T} + \frac{s_P^2}{n_P}}} = -3,581$$

$$|\varepsilon_c| = 3,581 > 1,645 = \varepsilon_{10\%} \Rightarrow \text{Rejet de } H_0 \text{ à } 5\%$$

Dans cette étude, le taux de variation du volume rénal est significativement réduit par l'administration de

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N°4 (40 points)

Tolvaptan, au risque de 5 %. On observe une diminution plus importante dans le groupe traité par Tolvaptan.

QUESTION N° 2 :

Le Tolvaptan peut provoquer des effets indésirables liés à la perte d'eau. La sensation de soif a été rapportée comme effet indésirable chez 81 des 150 patients traités par Tolvaptan et chez 30 des 150 patients recevant le placebo.

Comparer les proportions de patients avec sensation de soif dans le groupe traité par Tolvaptan et dans le groupe témoin (risque de 5 %).

Proposition de réponse

Test de comparaison de deux proportions observées, échantillons indépendants.

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

$$n_T = 150, f_T = \frac{81}{150} = 0,54 \quad n_P = 150, f_P = \frac{30}{150} = 0,20$$

$$f = \frac{n_T f_T + n_P f_P}{n_T + n_P} = \frac{111}{300} = 0,37 \quad \varepsilon_c = \frac{f_T - f_P}{\sqrt{f(1-f) \times \left(\frac{1}{n_T} + \frac{1}{n_P}\right)}} = 6,099$$

$$|\varepsilon_c| = 6,099 > 1,96 = \varepsilon_{5\%} \Rightarrow \text{Rejet de } H_0 \text{ à } 5\%$$

Les proportions de patients avec sensation de soif dans le groupe traité par Tolvaptan et dans le groupe témoin sont significativement différentes, au risque de 5 %.

QUESTION N° 3 :

Dans une autre étude, 50 patients atteints de PKRAD avec insuffisance rénale terminale font l'objet d'un suivi. Parmi eux, 20 patients avaient eu un diagnostic d'hypertension artérielle avant l'âge de 35 ans. Ces 20 patients ont atteint le stade d'insuffisance rénale terminale à un âge moyen de 49 ans (écart type $s = 10$ ans), alors que les 30 patients sans diagnostic d'hypertension artérielle avant l'âge de 35 ans ont atteint le stade d'insuffisance rénale terminale en moyenne à 56 ans (écart type $s = 10$ ans).

On admet que l'âge d'apparition de l'insuffisance rénale suit dans ces deux populations une distribution Normale.

a) Parmi les patients atteints de PKRAD avec insuffisance rénale terminale, déterminer l'intervalle de confiance à 95 % du pourcentage de patients ayant eu un diagnostic d'hypertension artérielle avant l'âge de 35 ans. Vérifier la validité de l'intervalle de confiance estimé.

b) Comparer l'âge moyen de survenue de l'insuffisance rénale terminale dans les deux groupes de patients (risque de 5 %).

Proposition de réponse

a) Intervalle de confiance

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 4 (40 points)

$$n = 50 \quad f = \frac{20}{50} = 0,40$$

$$ic_{95\%}(\pi) = f \pm \varepsilon_{5\%} \sqrt{\frac{f(1-f)}{n}} =]0,26 ; 0,54[$$

Intervalle de confiance valide car la plus petite des 4 expressions à comparer à 5 ($0,26 \times 50 = 13$) est bien supérieure ou égale à 5.

b) Test de comparaison de deux moyennes observées, petits échantillons indépendants ($n < 30$)

$$n_1 = 20, \bar{x}_1 = 49, s_1 = 10 \quad n_2 = 30, \bar{x}_2 = 56, s_2 = 10$$

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

$$s_c^2 = 10^2 \quad t_c = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{s_c^2}{n_1} + \frac{s_c^2}{n_2}}} = -2,425$$

$$|t_c| = 2,425 > 2,042 = t_{(5\%, 30 \text{ ddl})} > t_{(5\%, 48 \text{ ddl})} \Leftrightarrow \text{Rejet de } H_0 \text{ au risque } 5\%$$

L'âge moyen de survenue de l'insuffisance rénale terminale dans ces deux groupes de patients diffère significativement, au risque de 5 %.

QUESTION N° 4 :

Le volume du rein est obtenu par deux méthodes : un volume mesuré et un volume calculé. Un coefficient de corrélation $r = 0,9899$ a été déterminé entre les volumes rénaux mesurés et les volumes calculés, chez 24 patients.

a) L'écart type de l'estimateur du coefficient de corrélation est $s_R = 0,0302$.

La valeur de ce coefficient de corrélation diffère-t-elle significativement de la valeur zéro, au risque de 0,001 ?

b) Au vu du résultat de cette comparaison, peut-on conclure que les deux méthodes de détermination du volume rénal conduisent à des résultats similaires ?

Proposition de réponse

a) Test du coefficient de corrélation linéaire de Pearson

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

$$n = 24 \quad r = 0,9899 \quad s_R = 0,0302 \quad t_c = \frac{r}{s_R} = 32,8$$

$$|t_c| = 32,8 > 3,792 = t_{\alpha=0,001; 22 \text{ ddl}} \Leftrightarrow \text{Rejet de } H_0 \text{ au risque } 0,001$$

Le coefficient de corrélation r obtenu entre le volume mesuré et le volume calculé est significativement différent de zéro, au risque de 0,001.

b) Non. La corrélation linéaire entre le volume mesuré et le volume calculé est forte mais il n'est pas possible d'en déduire que les volumes mesurés et calculés sont similaires.

QUESTION N° 5 :

Chez les patients atteints de PKRAD, un score prédictif d'apparition d'insuffisance rénale terminale avant l'âge de 60 ans a été construit, en prenant en compte l'existence de mutations sur les 2 gènes impliqués, le genre, la survenue d'hypertension artérielle avant 35 ans et la survenue de complications urologiques avant 35 ans.

Ce score varie de 0 à 9. La probabilité d'apparition d'une insuffisance rénale terminale avant 60 ans augmente avec le score.

- a) En considérant qu'un test est positif pour un score ≥ 6 , une valeur prédictive positive (VPP) égale à 91 % a été obtenue. Que signifie ce résultat ?
- b) En considérant qu'un test est positif pour un score ≥ 3 , une valeur prédictive négative (VPN) égale à 85 % a été obtenue. Que signifie ce résultat ?

Proposition de réponse

- a) La probabilité d'apparition d'une insuffisance rénale terminale avant 60 ans chez un patient avec un score ≥ 6 est de 91 %.
- b) La probabilité d'apparition d'une insuffisance rénale terminale avant 60 ans chez un patient avec un score < 3 est de 15 %.

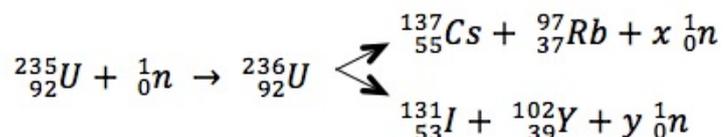
Enoncé

Le 11 mars 2011, un séisme suivi d'un tsunami a dévasté la centrale électrique japonaise de Fukushima-Daiichi. Ces événements naturels ont été à l'origine, à partir du 12 mars, de la fusion de 3 des 6 cœurs de réacteurs nucléaires sur le site de la centrale. Cet accident a conduit à d'importants rejets radioactifs dans l'environnement parmi lesquels on peut noter la présence d'iode-131 ($Z = 53$) et de césium-137 ($Z = 55$) qui présentent une période radioactive de $T_{1/2} = 8,02$ jours pour l'iode-131 et de $T_{1/2} = 30,08$ ans pour le césium-137.

Questions

QUESTION N° 1 :

Dans une centrale nucléaire, les réactions de fission de l'uranium-236 peuvent être les suivantes :



Calculer le nombre de neutrons x et y émis lors de ces deux réactions de fission.

Proposition de réponse

$$x = 2$$

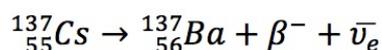
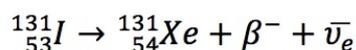
$$y = 3$$

QUESTION N° 2 :

L'iode-131 et le césium-137 sont 2 émetteurs bêta moins formant respectivement du xénon ($Z = 54$) et du baryum ($Z = 56$).

Ecrire les équations de désintégration de ces 2 éléments.

Proposition de réponse



QUESTION N° 3 :

Afin de protéger la population japonaise des conséquences thyroïdiennes de la libération d'iode-131 dans l'atmosphère, les autorités nipponnes se sont intéressées particulièrement aux propriétés physiques de l'iode-131.

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 5 (40 points)

Calculer la constante radioactive de l'iode-131 (en s^{-1}).

Proposition de réponse

$$\text{iode-131 : } T_{1/2} = 8,02 \text{ jours} = 692\,928 \text{ secondes donc } \lambda = 1,00 \cdot 10^{-6} \text{ s}^{-1}$$

QUESTION N° 4 :

Les premières données sur la contamination de l'air en date du 22 mars 2011 à 18 h font état de la présence de $9 \cdot 10^{16}$ Bq d'iode-131. L'iode-131 étant volatil on suppose que la totalité de l'iode-131 libéré lors de l'explosion se retrouve dans l'atmosphère.

Calculer l'activité en iode-131 produite le 12 mars 2011 à 18 h lors la fusion des cœurs des réacteurs.

Proposition de réponse

$$A = A_0 \cdot e^{\frac{-\ln 2}{T} \cdot t}$$

$$t = 10 \text{ jours}$$

$$\text{Activité} = 1,44 \cdot 10^{17} \text{ Bq le 12 mars 2011 à 18 h}$$

QUESTION N° 5 :

Calculer le nombre de noyaux radioactifs d'iode-131 libérés le 12 mars 2011 à 18 h dans l'atmosphère autour de la centrale ($N_{\text{avogadro}} = 6,02 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$), ainsi que la masse correspondante.

Proposition de réponse

$$A = \lambda \cdot N$$

$$N_{\text{iode-131}} = 1,44 \cdot 10^{23} \text{ atomes} = 0,239 \text{ moles} = 31,3 \text{ grammes}$$

QUESTION N° 6 :

A partir du 14 mars 2011, des vents de sud ont orienté le panache de rejets radioactifs vers Tokyo. Les autorités ont mesuré sur une période de 7 jours une contamination atmosphérique moyenne par l'iode-131 de 55 Bq/m^3 .

Sachant que le débit horaire pulmonaire est de $1,2 \text{ m}^3/\text{h}$, calculer la contamination (en Bq) par inhalation de la population de Tokyo sur cette période.

Proposition de réponse

$$\text{Sur 7 jours} = 168 \text{ heures soient } 201,6 \text{ m}^3 \text{ d'air respiré}$$

$$\text{iode-131 : } 11\,088 \text{ Bq sur 7 jours}$$

QUESTION N° 7 :

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 5 (40 points)

Sachant que la dose efficace engagée par unité d'incorporation est de $2 \cdot 10^{-8}$ Sv/Bq pour l'iode-131, calculer la dose totale d'exposition des habitants de Tokyo sur 7 jours.

Proposition de réponse

Iode-131 : 11 088 Bq sur 7 jours, soit 0,22 mSv.

QUESTION N° 8 :

Pour prévenir le risque d'irradiation thyroïdienne, la population vivant autour de la centrale a ingéré de l'iode stable pour diminuer la période biologique de l'iode-131 par saturation de la thyroïde. Sachant qu'après ingestion de 100 mg d'iode stable, la période biologique de l'iode est de 6 h, calculer le temps nécessaire pour que la population vivant autour de la centrale élimine la moitié de l'activité de l'iode-131 inhalé.

Proposition de réponse

$$\frac{1}{T_{effective}} = \frac{1}{T_{biologique}} + \frac{1}{T_{physique}}$$

$$T_{biol} = 6 h$$

$$T_{phys} = 8,02 J$$

$$T_{eff} = 5,8 heures$$