

# Corrigé internat pharmacie 2015 : exercices d'application

**Proposition de corrigé — non officielle.** Internat en pharmacie, décembre 2015 : les cinq exercices d'application du recueil, pages physiques 31 à 47 avec les propositions indicatives de réponse. Le QCM et les dossiers thérapeutiques et biologiques du même recueil ne sont pas corrigés ici.

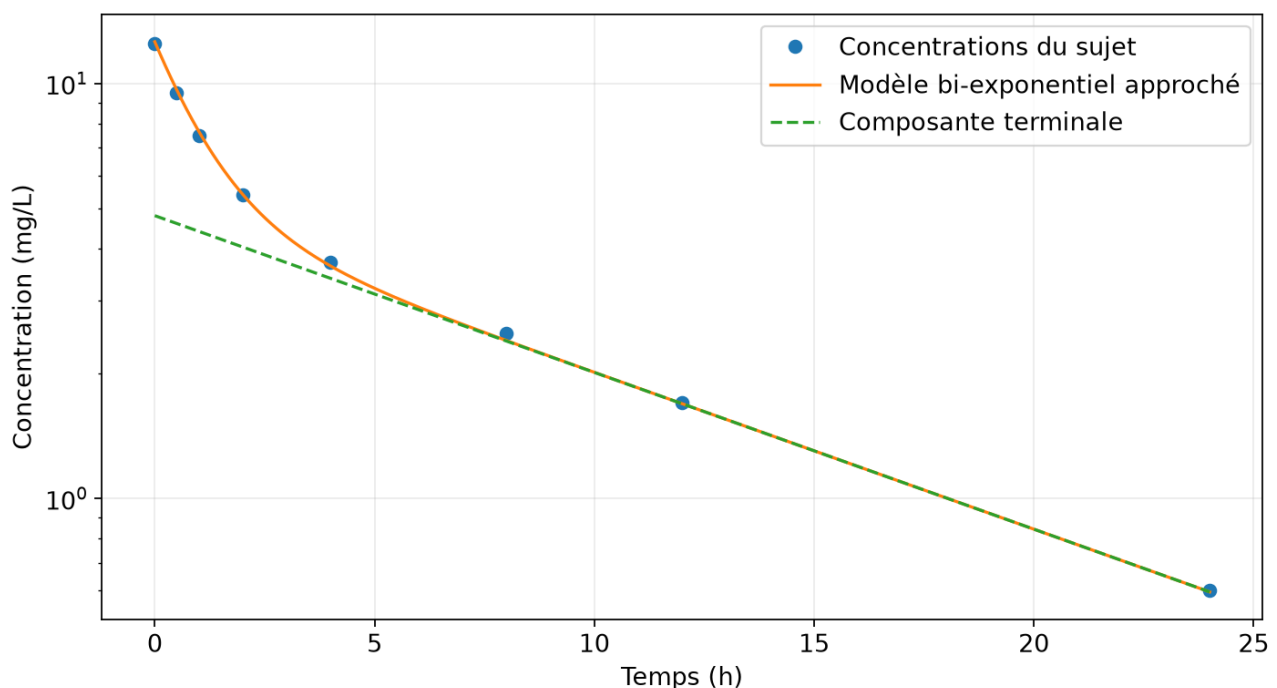
[Sujet officiel](#) · [Annales de ce concours ou examen](#)

## Exercice 1 — Pharmacocinétique

### 1. Équation de la concentration plasmatique

Une droite en coordonnées semi-logarithmiques caractériserait une seule exponentielle. Ici, la pente initiale est plus forte que la pente terminale : un modèle bi-exponentiel convient. La droite ajustée aux derniers points donne approximativement  $B = 4,8 \text{ mg/L}$  et  $\beta = 0,087 \text{ h}^{-1}$ . On soustrait ensuite  $B \exp(-\beta t)$  aux concentrations précoces ; les résidus suivent une autre droite semi-logarithmique, avec  $A \approx 7,8 \text{ mg/L}$  et  $\alpha \approx 0,87 \text{ h}^{-1}$ .

$C(t) \approx 7,8 \exp(-0,87t) + 4,8 \exp(-0,087t)$ , en mg/L pour  $t$  en heures.



Concentrations mesurées et modèle bi-exponentiel approché

À  $t = 0$ , le modèle donne 12,6 mg/L contre 12,5 mesurés. Ce petit écart résulte de l'ajustement graphique et des arrondis : les paramètres ne doivent pas être présentés comme des constantes

déterminées exactement par toutes les mesures. La première composante disparaît rapidement ; la seconde gouverne la décroissance terminale.

## 2. Demi-vies, clairance et volume terminal

Les deux demi-vies valent  $\ln(2)/\alpha \approx 0,80$  h et  $\ln(2)/\beta \approx 7,97$  h. L'aire totale sous la courbe est :

$$AUC_{0-\infty} = A/\alpha + B/\beta \approx 7,8/0,87 + 4,8/0,087 = 64,14 \text{ mg}\cdot\text{h/L}.$$

Après un bolus intraveineux,  $CL = \text{dose}/AUC \approx 250/64,14 = 3,90$  L/h. Le volume demandé est le volume associé à la phase terminale :  $Vd\beta = CL/\beta \approx 44,8$  L. Ce volume apparent n'est pas le volume central  $\text{dose}/C(0)$ , qui serait voisin de 19,8 L ; les deux grandeurs ne répondent pas à la même définition.

## 3. Clairance rénale et durée du recueil

En rapportant les 33 mg recueillis en 24 h à l'AUC totale, on obtient **CLr apparente =  $33/64,14 \approx 0,515$  L/h**. Ce calcul sous-estime la clairance rénale : le numérateur ne comprend pas la quantité éliminée après 24 h, alors que le dénominateur comprend l'exposition jusqu'à l'infini.

Pour employer des périodes concordantes, on calcule  $AUC_{0-24} = A(1 - \exp(-24\alpha))/\alpha + B(1 - \exp(-24\beta))/\beta \approx 57,3 \text{ mg}\cdot\text{h/L}$ . Le rapport  $33/AUC_{0-24}$  donne alors **0,576 L/h**, sous l'hypothèse d'une clairance rénale constante et d'un recueil complet sur ces 24 heures. On ne peut pas déduire une fraction totale excrétée de 33/250 sans signaler que le recueil est tronqué.

## 4. Biodisponibilité et premier passage

$F = (AUC \text{ orale}/\text{dose orale})/(AUC \text{ IV}/\text{dose IV}) = (61/500)/(64,14/250) \approx 0,476$ , soit 47,6 %. La comparaison suppose une pharmacocinétique linéaire entre les doses.

Si l'on assimile, pour le calcul demandé, la clairance non rénale à une clairance hépatique et la clairance plasmatique à la clairance sanguine,  $CL_h \approx 3,90 - 0,58 = 3,32$  L/h. Avec un débit hépatique de 90 L/h,  $E_h \approx 3,32/90 = 0,037$ . Une extraction hépatique aussi faible ne suffit pas à expliquer, dans ce modèle, une disponibilité limitée à 47,6 % : une absorption incomplète ou un premier passage intestinal peuvent intervenir.

La conclusion reste conditionnelle : le rapport sang/plasma n'est pas donné, et toute élimination non rénale n'est pas nécessairement hépatique. Le dossier ne permet pas de chiffrer séparément absorption et métabolisme intestinal. Ces limites évitent de transformer une approximation d'exercice en mesure physiologique certaine.

## Exercice 2 — Statistiques

Les données concernent une étude historique de 2015 du traitement de l'hépatite C, avec 30 patients. Les calculs ci-dessous portent sur ce jeu de données, sans constituer une recommandation thérapeutique actuelle.

## 1. Association entre réponse virologique rapide et soutenue

| Résultat                | Réponse soutenue présente | Réponse soutenue absente | Total |
|-------------------------|---------------------------|--------------------------|-------|
| Réponse rapide présente | 9                         | 4                        | 13    |
| Réponse rapide absente  | 6                         | 11                       | 17    |
| Total                   | 15                        | 15                       | 30    |

Sous l'hypothèse d'indépendance, les effectifs théoriques sont 6,5 ; 6,5 ; 8,5 ; 8,5. Ils sont tous supérieurs à 5. Le  $\chi^2$  de Pearson sans correction de continuité vaut  $\sum(O - E)^2/E \approx 3,394$ , avec un degré de liberté. Au seuil de 5 %, la valeur critique est 3,841 : **on ne rejette pas l'hypothèse d'indépendance**. Cela ne démontre pas l'absence d'association ; ce petit échantillon peut manquer de puissance.

## 2. Sensibilité et spécificité

En prenant la réponse rapide comme test prédictif de la réponse soutenue, la sensibilité est  $9/15 = 60\%$  et la spécificité est  $11/15 = 73,3\%$ . La sensibilité conditionne le calcul aux patients présentant le résultat cible ; la spécificité aux patients qui ne le présentent pas.

Ces deux probabilités conditionnelles ne dépendent pas algébriquement de la prévalence, contrairement aux valeurs prédictives. Elles peuvent néanmoins varier entre populations si le recrutement, le spectre clinique ou les modalités du test changent. Les pourcentages observés ici ne sont pas des performances universelles.

## 3. Intervalle de confiance de la moyenne

Pour les 15 patients avec réponse soutenue, la moyenne est 4 350 et l'écart-type estimé 1 300. Sous l'hypothèse de normalité, avec une variance inconnue, on utilise Student à 14 degrés de liberté :

**IC à 95 % =  $4\,350 \pm 2,145 \times 1\,300/\sqrt{15} \approx [3\,630 ; 5\,070]$ .**

L'unité est celle de la variable mesurée dans le tableau du sujet. Cet intervalle estime une moyenne de population ; il ne contient pas nécessairement 95 % des mesures individuelles.

## 4. Comparaison des deux moyennes

Les groupes comptent chacun 15 patients, avec moyennes 4 350 et 3 025, écarts-types 1 300 et 1 000. Le rapport des variances, en plaçant la plus grande au numérateur, est  $F = 1\,300^2/1\,000^2 = 1,69$ . Pour un test bilatéral d'égalité des variances au seuil de 5 %, les degrés de liberté sont 14 et 14 ; la borne supérieure est voisine de 3,05. On ne rejette pas l'égalité des variances. Là encore, ce résultat ne prouve pas leur égalité exacte.

La variance commune estimée est  $s^2_p = (14 \times 1\,300^2 + 14 \times 1\,000^2)/28 = 1\,345\,000$ . La statistique de Student est :

**$t = (4\,350 - 3\,025)/\sqrt{(1\,345\,000 \times (1/15 + 1/15))} \approx 3,13$ , avec 28 degrés de liberté.**

Elle dépasse le seuil bilatéral d'environ 2,048. Les moyennes diffèrent significativement au seuil de 5 % dans les conditions du test ; cela ne démontre pas une relation causale entre la variable et la réponse au traitement.

## 5. Corrélation linéaire

Avec  $r = 0,10$  et  $n = 30$ ,  $t = r\sqrt{(n-2)/(1-r^2)} \approx \mathbf{0,532}$ , à 28 degrés de liberté. On ne rejette pas l'hypothèse d'une corrélation linéaire nulle au seuil de 5 %. Une corrélation non significative ne prouve ni l'indépendance des variables, ni l'absence d'une relation non linéaire.

# Exercice 3 — Chromatographie liquide

## 1. Nature du système

La colonne C18 est une phase stationnaire hydrophobe ; l'éluant eau/méthanol est plus polaire. Il s'agit d'une **chromatographie en phase inverse**. La séparation dépend des interactions avec la phase stationnaire, de la composition de l'éluant et de la nature des analytes.

## 2. Plateaux et hauteur équivalente

La colonne mesure 15 cm, soit 0,15 m, et fournit 15 000 plateaux par mètre.  $N = 15\,000 \times 0,15 = \mathbf{2\,250}$ .  
 $H = L/N = 150\text{ mm}/2\,250 = \mathbf{0,0667\text{ mm}}$ , soit 66,7  $\mu\text{m}$ .

## 3. Remplacement du méthanol par l'acétonitrile

À fraction volumique organique comparable, l'acétonitrile possède généralement une force éluante plus élevée en phase inverse : les composés tendent à sortir plus tôt. La sélectivité peut aussi changer ; les valeurs exactes des nouveaux temps de rétention ne se déduisent pas des seules données.

Les indices de force éluante fournis sur alumine décrivent un autre système chromatographique : on ne peut pas les appliquer directement à une phase C18. Cette distinction complète l'explication qualitative. Le fabricant Waters confirme le comportement généralement observé en phase inverse.

## 4. Résolution des deux pics

Pour des pics gaussiens de même efficacité  $N$ , la largeur à la base est  $w \approx 4tR/\sqrt{N}$ . Avec  $t_A = 10,5\text{ min}$  et  $t_B = 14,8\text{ min}$  :  $w_A \approx 0,885\text{ min}$  et  $w_B \approx 1,248\text{ min}$ . Ainsi :

$$R_s = 2(t_B - t_A)/(w_A + w_B) = \sqrt{N}(t_B - t_A)/(2(t_A + t_B)) \approx \mathbf{4,03}.$$

La résolution dépasse largement le repère usuel de 1,5 pour une séparation à la ligne de base.

L'expression simplifiée repose sur les largeurs gaussiennes et l'efficacité commune données ; elle ne remplace pas une mesure de largeur réelle sur un chromatogramme expérimental.

## 5. Augmentation de la pression

À colonne et viscosité constantes, la perte de charge est proportionnelle au débit. Le facteur est  $20,1/12,9 \approx \mathbf{1,558}$ . Le débit passe de 0,8 à **1,25 mL/min** ; les temps de rétention sont divisés par ce facteur :  $t_A \approx \mathbf{6,74\text{ min}}$ ,  $t_B \approx \mathbf{9,50\text{ min}}$ .

En conservant  $N = 2\,250$ , l'écart-type temporel du dernier pic est  $\sigma_B = t_B/\sqrt{N} \approx 0,200\text{ min}$ . Si l'on définit la fin de l'analyse à  $t_B + 4\sigma_B$ , la durée vaut **10,30 min**. Une autre convention de fin de pic donnerait

une durée légèrement différente. Les valeurs calculées ici utilisent 12,9 et 20,1 MPa, tels qu'ils figurent dans l'énoncé ; les arrondis 12,8 et 20 des propositions indicatives expliquent leurs petites différences numériques.

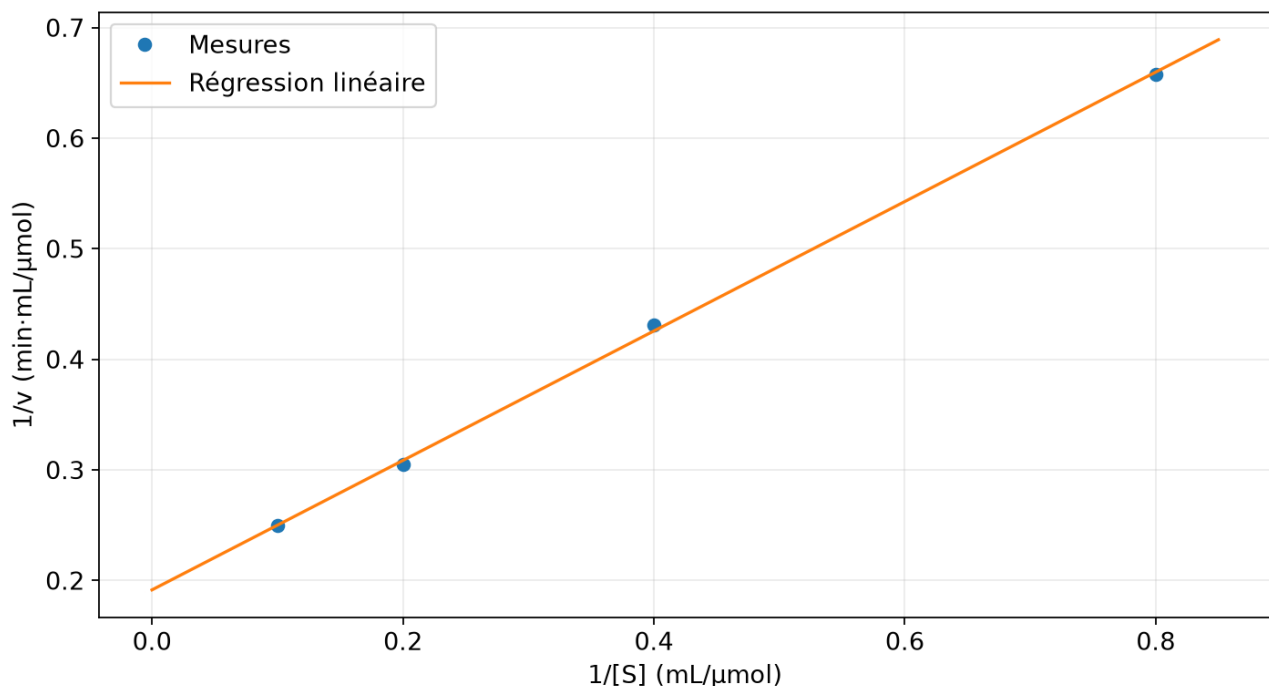
## Exercice 4 — Cinétique enzymatique

### 1. Réaction catalysée

La glucose-6-phosphatase catalyse l'hydrolyse : **glucose-6-phosphate + H<sub>2</sub>O → glucose + phosphate inorganique**. Cette étape permet la libération de glucose à partir du glucose-6-phosphate, au terme de la glycogénolyse ou de la néoglucogenèse dans les tissus qui possèdent l'activité nécessaire, notamment les hépatocytes et, au cours du jeûne établi, le rein.

### 2a. Vitesse maximale et constante de Michaelis

Le mélange de 50 µL de solution A avec 450 µL de tampon donne une solution B dix fois moins concentrée. Les quatre vitesses expérimentales sont ajustées avec la relation de Lineweaver-Burk :  $1/v = (K_m/V_{\max})(1/[S]) + 1/V_{\max}$ .



Représentation de Lineweaver-Burk et ajustement des quatre mesures

Les axes sont  $1/[S]$  en mL/μmol et  $1/v$  en min·mL/μmol. L'intersection avec l'axe vertical vaut  $1/V_{\max}$  ; celle avec l'axe horizontal vaut  $-1/K_m$ , soit environ  $-0,327$  mL/μmol. La régression linéaire des valeurs du sujet donne une pente proche de 0,585 et une ordonnée à l'origine proche de 0,1915. On obtient  **$V_{\max} \approx 5,22 \mu\text{mol} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$**  et  **$K_m \approx 3,06 \mu\text{mol/mL}$** , soit 3,06 mmol/L. Un ajustement graphique raisonnable peut donner environ 5,2 et 3,1 ; les mesures arrondies ne justifient pas une précision excessive. La vitesse spécifique rapportée à la quantité d'enzyme demanderait une conversion supplémentaire ;  $V_{\max}$  désigne ici la vitesse dans le milieu de mesure.

## 2b. Solution A' deux fois moins concentrée

La solution A' contient la moitié de la concentration de A, mais elle est utilisée directement au lieu de la solution B diluée au dixième. A' est donc **cinq fois plus concentrée que B**.  $V_{\max}$  est multipliée par cinq, soit environ  **$26,1 \mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$** .  $K_m$  reste identique si les autres conditions et l'enzyme ne changent pas. Diviser la  $V_{\max}$  précédente par deux confondrait les solutions de départ et celles effectivement mesurées.

## 3. Fraction des sites occupés

À  $[S] = 0,2 \text{ mmol/L}$ , la fraction d'enzyme liée au substrat dans le modèle de Michaelis-Menten vaut  $[S]/(K_m + [S]) \approx 0,2/(3,06 + 0,2) = \mathbf{0,061}$ , soit 6,1 %.

## 4. Inhibiteur compétitif

Avec un inhibiteur compétitif tel que  $[I] = 3K_i$ ,  $K_m \text{ apparent} = K_m(1 + [I]/K_i) = \mathbf{4K_m \approx 12,2 \text{ mmol/L}}$ .  $V_{\max}$  ne change pas : un excès suffisant de substrat peut surmonter la compétition. Si l'on demande la fraction liée au substrat dans cette condition à  $0,2 \text{ mmol/L}$ , elle tombe à  $0,2/(12,2 + 0,2)$ , soit environ 1,6 %.

# Exercice 5 — Radioactivité du molybdène et du technétium

## 1. Transformation nucléaire

Le molybdène 99, de numéro atomique 42, se transforme par émission  $\beta^-$  en technétium 99m, de numéro atomique 43 :  ${}^{99}_{42}\text{Mo} \rightarrow {}^{99\text{m}}_{43}\text{Tc} + e^- + \text{antineutrino électronique}$ . Le nombre de masse reste 99 ; le numéro atomique augmente d'une unité. La désexcitation ultérieure du technétium métastable est une transformation distincte.

## 2. Maximum d'activité du descendant

Avec  $T_1 = 66 \text{ h}$  et  $T_2 = 6 \text{ h}$ ,  $\lambda_1 = \ln(2)/66 \approx 0,01050 \text{ h}^{-1}$  et  $\lambda_2 = \ln(2)/6 \approx 0,11552 \text{ h}^{-1}$ . Pour un descendant initialement absent, son activité est proportionnelle à  $\exp(-\lambda_1 t) - \exp(-\lambda_2 t)$ . Annuler sa dérivée donne :

$$t_{\max} = \ln(\lambda_2/\lambda_1)/(\lambda_2 - \lambda_1) \approx \mathbf{22,8 \text{ h}}.$$

## 3. Décroissance après séparation

Une solution séparée de technétium a une activité de 30 MBq à 18 h. Six heures auparavant, à midi, son activité était **60 MBq**. À midi le lendemain, soit 18 h après la mesure initiale, trois demi-vies se sont écoulées : **3,75 MBq**. À 18 h le lendemain, après quatre demi-vies : **1,875 MBq**. Ces calculs supposent l'absence de molybdène dans la solution séparée.

## 4. Équilibre entre parent et descendant

Les demi-vies diffèrent d'un facteur 11 : il s'agit d'un équilibre transitoire. Lorsque le terme transitoire est négligeable,  $A_2/A_1 \approx \lambda_2/(\lambda_2 - \lambda_1) = T_1/(T_1 - T_2) = \mathbf{1,10}$ . Si l'activité du molybdène est 30 MBq, celle du technétium tend donc vers **33 MBq**, et non exactement 30. L'égalité des activités serait l'approximation d'un équilibre séculaire avec une différence de demi-vies beaucoup plus grande.

## 5. Générateur puis éluat

Une activité de 3 200 MBq de technétium à l'équilibre décroît, tant que le parent et le descendant restent associés à l'équilibre, selon la demi-vie du molybdène. En 198 h, trois périodes de 66 h se sont écoulées : elle devient **400 MBq**. Après séparation du technétium, la demi-vie pertinente devient 6 h : après 24 h supplémentaires, quatre périodes, l'activité de l'éluat vaut **25 MBq**. Les deux phases ne doivent pas être traitées avec une seule constante radioactive.

## 6. Atténuation dans l'écran

Une atténuation de 52 % laisse passer 48 %, soit  $I/I_0 = 0,48$ . L'épaisseur de 0,2 mm est **0,020 cm**. Avec  $I/I_0 = \exp(-\mu x)$ , on obtient  $\mu = -\ln(0,48)/0,020 \approx 36,7 \text{ cm}^{-1}$ . Utiliser 0,52 comme transmission inverserait le sens de la donnée.

Les raisonnements de cette épreuve servent l'entraînement aux calculs. Les durées, activités et écrans réels d'une procédure de médecine nucléaire relèvent de ses protocoles professionnels, pas d'une transposition de ces valeurs d'exercice.