

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

On prépare un litre d'une solution aqueuse (tampon A) contenant :

- 9,4 g de monohydrogénophosphate de sodium
- 41,2 g de dihydrogénophosphate de sodium

Données :

Masse molaire de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 = 141,98 \text{ g.mol}^{-1}$

Masse molaire de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 = 119,98 \text{ g.mol}^{-1}$

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

Questions**QUESTION N° 1 :**

Calculer le pH.

QUESTION N° 2 :

Quelle est la molarité de ce tampon ?

QUESTION N° 3 :

Comment préparer 250 mL de tampon B phosphorique 0,10 M par simple dilution de la solution de tampon A dans de l'eau distillée ?

QUESTION N° 4 :

Quel est le pH du tampon B ?

QUESTION N° 5 :

On dispose uniquement du tampon A, d'une solution de HCl 0,50 M ou d'une solution d'hydroxyde de sodium 0,50 M.
Comment préparer 500 mL de tampon phosphorique de pH = 7,40 iso-osmotique au plasma sanguin ?

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 2 (40 points)

Enoncé

500 mg du médicament M sont administrés par voie intraveineuse à Monsieur G.

Ce médicament est éliminé essentiellement par métabolisme hépatique et son pourcentage de fixation à l'albumine est de 80 %.

Le tableau correspondant aux concentrations plasmatiques en fonction du temps est donné ci-dessous :

Temps (h)	Concentrations ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)
0,083	59,0
0,25	40,0
0,5	25,0
0,75	18,6
1,0	15,1
1,5	10,0
2,0	8,0
2,5	6,6
3,0	5,2
3,5	4,2
4,0	3,4

Questions**QUESTION N° 1 :**

A partir du graphique reliant concentration plasmatique et temps, déterminer la demi-vie terminale d'élimination ($t_{1/2\beta}$) et la demi-vie de distribution ($t_{1/2\alpha}$).

QUESTION N° 2 :

Calculer l'aire sous la courbe.

QUESTION N° 3 :

Sachant que la clairance d'élimination correspondant à ces données est de $8,7 \text{ L.h}^{-1}$, calculer le volume de distribution correspondant à la phase d'élimination.

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION**Exercice N° 2 (40 points)****QUESTION N° 4 :**

Monsieur G est admis en réanimation. Les cliniciens souhaitent administrer le médicament M de façon réitérée. En ne tenant compte que de la demi-vie terminale d'élimination, quel est l'intervalle de temps maximal entre deux administrations, sachant que les concentrations thérapeutiques sont comprises entre 10 et $64 \mu\text{g.mL}^{-1}$?

QUESTION N° 5 :

Quelle serait la vitesse de perfusion continue nécessaire pour obtenir une concentration moyenne de $30 \mu\text{g.mL}^{-1}$?

QUESTION N° 6 :

Sachant que le débit sanguin hépatique est égal à 90 L.h^{-1} , calculer le coefficient d'extraction hépatique du médicament M.

QUESTION N° 7 :

Un médicament B administré de façon concomitante au médicament M, entraîne une diminution du débit sanguin cardiaque. Quelles sont les conséquences sur la clairance totale et la demi-vie d'élimination du médicament M ?

QUESTION N° 8 :

Lors du séjour de Monsieur G en réanimation, une diminution de l'albuminémie est observée. Quelles sont les conséquences sur la clairance et le volume de distribution du médicament M ?

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 3 (40 points)

Enoncé

On étudie une solution partiellement purifiée d'uréase (EC 3.5.1.5) contenant 12 mg.mL^{-1} de protéines totales.

Questions**QUESTION N° 1 :**

Sachant que la formule de l'urée est $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$, écrire la réaction catalysée par cette enzyme.

QUESTION N° 2 :

On veut déterminer K_m et $V_{\max}$ de cette enzyme sur une dilution au $1/10^{\text{ème}}$ de la solution initiale.

- a) Indiquer le(s) paramètre(s) qui doit (doivent) varier et celui (ceux) qui doit (doivent) être préalablement défini(s) et maintenu(s) constant(s).
- b) La vitesse est mesurée en conditions de vitesse initiale. Indiquer pourquoi et préciser comment la mesurer.

QUESTION N° 3 :

La $V_{\max}$ mesurée dans le milieu réactionnel sur la solution purifiée diluée au $1/10^{\text{ème}}$ est de : $96 \text{ } \mu\text{mol.mL}^{-1}.\text{min}^{-1}$ de produit formé.

Par ailleurs, on constate que pour une concentration en urée dans le milieu réactionnel de $5,6 \text{ mmol.L}^{-1}$, la vitesse mesurée est de $76,8 \text{ } \mu\text{mol.mL}^{-1}.\text{min}^{-1}$.

Calculez K_m et $V_{\max}$ de l'uréase dans la solution purifiée.

QUESTION N° 4 :

Déterminer la pureté (en %) de la préparation purifiée, sachant que la masse moléculaire de l'uréase est de 224 kDa et que $k_{\text{kat}} = 240\,000 \text{ min}^{-1}$

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 4 (40 points)

Enoncé

Une équipe médicale développe une nouvelle technique d'imagerie : l'IRM en opposition de phase. Il s'agit d'évaluer les performances de cette technique (simple et non invasive) pour le diagnostic de stéatose hépatique.

L'équipe a expérimenté l'IRM sur une population de 360 patients hospitalisés pour hépatopathie chronique non alcoolique et a comparé les résultats obtenus avec ceux de l'examen anatomopathologique d'une biopsie hépatique (PBH) (examen de référence).

On cherche à fixer une valeur seuil du signal obtenu en IRM au-dessus de laquelle le sujet sera considéré comme atteint de stéatose et suivi en conséquence.

L'IRM est dite positive si la valeur du signal est supérieure ou égale au seuil fixé et négative dans le cas contraire.

Valeur seuil du signal	Résultat de l'IRM	Résultat de la PBH	Nombre de patients
40	+	+	190
	+	-	80
	-	+	0
	-	-	90
80	+	+	188
	+	-	42
	-	+	2
	-	-	128
120	+	+	173
	+	-	25
	-	+	17
	-	-	145
240	+	+	95
	+	-	0
	-	+	95
	-	-	170

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION**Exercice N° 4 (40 points)****Questions****QUESTION N° 1 :**

La population étudiée reflète-t-elle toutes les situations cliniques pour lesquelles l'IRM sera utilisée en pratique courante ?

QUESTION N° 2 :

Lors de l'interprétation de l'IRM, les résultats de la PBH étaient connus des radiologues. Que pensez-vous de la méthodologie employée ?

QUESTION N° 3 :

Calculer les résultats de sensibilité et spécificité de l'IRM pour les quatre valeurs seuils présentées dans le tableau.

QUESTION N° 4 :

A la lecture des valeurs de sensibilité et de spécificité calculées en question 3, quel outil va permettre de choisir la valeur seuil permettant d'utiliser l'IRM comme test diagnostique de la stéatose hépatique ? Expliquer sa construction et son principe d'interprétation.

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 5 (40 points)

Enoncé

Le gallium 68 (^{68}Ga) est un radionucléide émetteur de positons, utilisé dans le marquage de peptides pour l'imagerie tumorale en médecine nucléaire. Il est obtenu à l'aide d'un générateur d'isotope par filiation radioactive à partir du germanium 68 (^{68}Ge). On considère que les conditions d'équilibre séculaire sont satisfaites : constante radioactive du ^{68}Ge négligeable devant celle du ^{68}Ga ($\lambda_1 \ll \lambda_2$).

Données :

- constante d'Avogadro : $N_A = 6,02 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$
- équivalent énergétique de l'unité de masse atomique : $1 \text{ u} = 931,5 \text{ MeV}/c^2$
- masse des atomes : $M(^{68}_{31}\text{Ga}) = 67,927980 \text{ u}$ et $M(^{68}_{30}\text{Zn}) = 67,924848 \text{ u}$
- masse de l'électron : $m_e = 0,511 \text{ MeV}/c^2$
- périodes radioactives : $T_1 = 271 \text{ jours}$ pour ^{68}Ge et $T_2 = 68 \text{ min}$ pour ^{68}Ga

Questions**QUESTION N° 1 :**

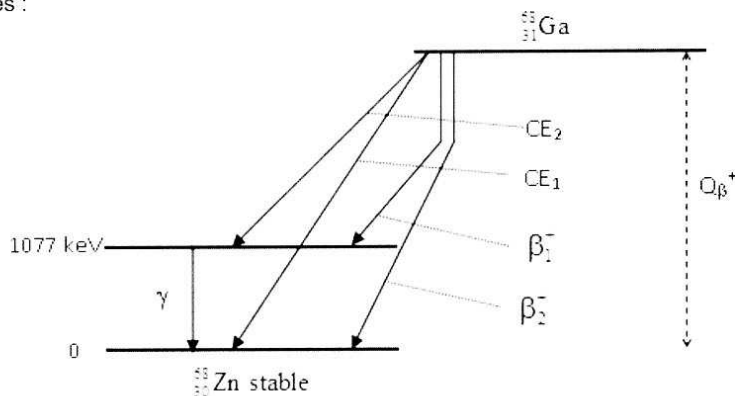
- Le germanium 68 est préparé par bombardement d'une cible par des particules alpha selon la réaction suivante : $^A_Z\text{X} + \alpha \longrightarrow ^{68}_{32}\text{Ge} + 2^1_0\text{n}$. Déterminer le nombre de masse A et le numéro atomique Z du noyau X.
- Le germanium 68 se désintègre en gallium 68 par capture électronique dans 100% des cas. Ecrire la réaction de transformation nucléaire en précisant le numéro atomique et le nombre de masse des différents nucléides ainsi que la (les) particule(s) émise(s).

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 5 (40 points)

QUESTION N° 2 :

Le gallium 68 se désintègre soit par capture électronique (CE), soit par émission β^+ selon le schéma simplifié ci-après :



- Ecrire l'équation de désintégration β_1^+ du ^{68}Ga , en précisant le numéro atomique et le nombre de masse des différents nucléides ainsi que la (les) particule(s) et rayonnement(s) émis.
- Calculer, en MeV, l'énergie Q_{β^+} mise en jeu lors de la désintégration β^+ .
- Calculer, en MeV, l'énergie cinétique maximale $E_{\beta_1^+ \text{ max}}$ des positons β_1^+ émis.

QUESTION N° 3 :

La radiopharmacie reçoit un générateur $^{68}\text{Ge} / ^{68}\text{Ga}$ dont l'activité en ^{68}Ge est de 1850 MBq au (t_0) temps initial.

On considère qu'à t_0 , seul ^{68}Ge est présent.

On donne le temps au bout duquel l'activité en ^{68}Ga est maximale $t_M = 14,2$ h.

- Calculer la masse de ^{68}Ge fixée sur la colonne du générateur au temps t_0 .
- Quelle est l'activité maximale théorique en ^{68}Ga qu'il est possible d'éluer au bout d'un intervalle de temps $\Delta t = 14,2$ h ?
- Calculer le rendement d'élution R du générateur (rapport de l'activité en ^{68}Ga réellement éluee à l'activité en ^{68}Ga disponible) si l'activité en ^{68}Ga éluee est de 1200 MBq.
- L'activité en ^{68}Ga au temps t , $A_2(t)$, peut s'exprimer en fonction de l'activité en ^{68}Ge au temps t_0 , A_{10} , par la relation $A_2(t) \approx A_{10} \cdot (1 - e^{-\lambda_2 t})$. Calculer les rendements d'élution en ^{68}Ga , R_1 et R_2 , qu'il est possible d'obtenir au bout d'un intervalle de temps $\Delta t_1 = T_2$ (T_2 étant la période radioactive du ^{68}Ga) et au bout d'un intervalle de temps $\Delta t_2 = 2T_2$?

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 1 (40 points)

Enoncé

On prépare un litre d'une solution aqueuse (tampon A) contenant :

- 9,4 g de monohydrogénophosphate de sodium
- 41,2 g de dihydrogénophosphate de sodium

Données :

Masse molaire de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 = 141,98 \text{ g.mol}^{-1}$

Masse molaire de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 = 119,98 \text{ g.mol}^{-1}$

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

Questions**QUESTION N° 1 :**

Calculer le pH.

Proposition de réponse

$$9,4 \text{ g de } \text{Na}_2\text{HPO}_4 = \frac{9,4}{141,98} = 0,0662 \text{ mol}$$

$$41,2 \text{ g de } \text{NaH}_2\text{PO}_4 = \frac{41,2}{119,98} = 0,343 \text{ mol}$$

HPO_4^{2-} et H_2PO_4^- appartiennent au même couple de pKa = 7,21

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{[\text{HPO}_4^{2-}]}{[\text{H}_2\text{PO}_4^-]}$$

$$\text{pH} = 7,21 + \log \frac{0,0662}{0,343} = 6,495 \text{ soit } \text{pH} = 6,50$$

QUESTION N° 2 :

Quelle est la molarité de ce tampon ?

Proposition de réponse

La molarité du tampon est la somme des concentrations :

$$(\text{H}_2\text{PO}_4^-) + (\text{HPO}_4^{2-}) = 0,0662 + 0,343 = 0,409 \text{ M}$$

$$\text{Molarité} = 0,409 \text{ M} \approx 0,41 \text{ M}$$

QUESTION N° 3 :

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 1 (40 points)

Comment préparer 250 mL de tampon B phosphorique 0,10 M par simple dilution de la solution de tampon A dans de l'eau distillée ?

Proposition de réponse

Tampon B est une dilution dans l'eau du tampon A.
soit 25 mmol de composés phosphoriques

- volume du tampon A = $\frac{1000 \times 25}{409} = 61,12 \text{ mL}$ soit 61 mL
- complété avec de l'eau distillée à 250 mL (soit environ $250 - 61 = 189 \text{ mL}$)

QUESTION N° 4 :

Quel est le pH du tampon B ?

Proposition de réponse

Le pH du tampon B est égal à celui du tampon A = 6,50

QUESTION N° 5 :

On dispose uniquement du tampon A, d'une solution de HCl 0,50M ou d'une solution d'hydroxyde sodium 0,50M.

Comment préparer 500 mL de tampon phosphorique de pH = 7,40 iso-osmotique au plasma sanguin ?

Proposition de réponse

Le pH sera de 7,40 si dans le mélange,

$$\log \frac{\text{qté HPO}_4^{2-}}{\text{qté H}_2\text{PO}_4^-} = 7,40 - 7,21 = 0,19$$

soit x la quantité de HPO_4^{2-} et y la quantité de H_2PO_4^- $\frac{x}{y} = 1,55$

Les 500 mL de mélange tampon doivent contenir 150 mosmoles.

L'osmolarité du mélange de x mmoles de Na_2HPO_4 et de y mmoles de NaH_2PO_4 est de $3x + 2y : 150 \text{ mOsmol}$.

$$x = 1,55 y$$

$3(1,55y) + 2y = 150$ soit $y = 22,55 \text{ mmoles de NaH}_2\text{PO}_4$ et $x = 34,95 \text{ mmoles de Na}_2\text{HPO}_4$
d'où au total 57,5 mmoles de composés phosphoriques.

Le tampon A apporte 0,409M de composés phosphoriques.

Le volume de tampon A nécessaire est de :

$$\frac{1000 \times 0,0575}{0,409} = 140,5 \text{ mL}$$

Ces 140,5 mL apportent 9,3 mmoles de Na_2HPO_4 et 48,2 mmoles de NaH_2PO_4 .
Pour obtenir le pH, il faut ajouter NaOH.

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

Pour transformer $34,95 - 9,3 = 25,65$ mmoles de NaH_2PO_4 en Na_2HPO_4 , il faut la quantité $\text{NaOH} = 25,65$ mmol., c'est à dire le volume de NaOH $0,5\text{M} = 51,3$ mL.

La quantité de NaH_2PO_4 est alors de $48,2 - 25,65 = 22,55$ mmoles.

Pour préparer 500 mL de solution phosphorique de $\text{pH} = 7,40$ isoosmotique au plasma sanguin ou mélange :
140,5 mL de tampon A
51,3 mL de NaOH $0,5\text{M}$
eau qsp 500 mL

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 2 (40 points)

Enoncé

500 mg du médicament M sont administrés par voie intraveineuse à Monsieur G.

Ce médicament est éliminé essentiellement par métabolisme hépatique et son pourcentage de fixation à l'albumine est de 80 %.

Le tableau correspondant aux concentrations plasmatiques en fonction du temps est donné ci-dessous :

Temps	Concentrations
(h)	($\mu\text{g.mL}^{-1}$)
0,083	59,0
0,25	40,0
0,5	25,0
0,75	18,6
1,0	15,1
1,5	10,0
2,0	8,0
2,5	6,6
3,0	5,2
3,5	4,2
4,0	3,4

Questions**QUESTION N° 1 :**

A partir du graphique reliant concentration plasmatique et temps, déterminer la demi-vie terminale d'élimination ($t_{1/2\beta}$) et la demi-vie de distribution ($t_{1/2\alpha}$).

Proposition de réponse

D'après le graphique : $B = 20 \mu\text{g/mL}$

$t_{1/2\beta} = 1,5\text{h}$, donc $\beta = 0,693/1,5 = 0,462 \text{ h}^{-1}$

En soustrayant aux concentrations observées entre T_0 et $T + 1 \text{ h}$, les valeurs $B.e^{-\beta t}$ pour chaque temps, puis en reportant ces valeurs :

Temps	$Ae^{-\alpha t}$

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 2 (40 points)

(h)	
0,083	$59 - 19,5 = 39,5$
0,25	$40 - 18 = 22$
0,5	$25 - 16 = 9$
0,75	$18,6 - 14,1 = 4,5$
1	$15,1 - 13 = 2,1$

$$A \cong 40 \mu\text{g/mL}$$

$$T_1 / 2\alpha \cong 0,25 \text{ h, donc } \alpha = 0,693/0,25 = 2,772 \text{ h}^{-1}$$

QUESTION N° 2 :

Calculer l'aire sous la courbe.

Proposition de réponse

$$\text{AUC} = A/\alpha + B/\beta = 57,7 \mu\text{g.h/mL}$$

(La méthode des trapèzes avec extrapolation à l'infini peut également être appliquée).

QUESTION N° 3 :

Sachant que la clairance d'élimination correspondant à ces données est de $8,7 \text{ L.h}^{-1}$, calculer le volume de distribution correspondant à la phase d'élimination.

Proposition de réponse

$$V_d\beta = \text{clairance} / \beta = 17\,655 \text{ mL} = 17,7 \text{ L}$$

QUESTION N° 4 :

Monsieur G est admis en réanimation. Les cliniciens souhaitent administrer le médicament M de façon répétée. En ne tenant compte que de la demi-vie terminale d'élimination, quel est l'intervalle de temps maximal entre deux administrations, sachant que les concentrations thérapeutiques sont comprises entre 10 et $64 \mu\text{g.mL}^{-1}$?

Proposition de réponse

$$C_{\min} = C_{\max} e^{-\lambda t} \text{ d'où } C_{\min} = C_{\max} e^{-0,462t}$$

intervalle de temps maximal : $10 = 64 e^{-0,462.t}$

$$t = 0,462.\text{Ln}(64/10) = 4 \text{ heures.}$$

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION**Exercice N° 2 (40 points)****QUESTION N° 5 :**

Quelle serait la vitesse de perfusion continue nécessaire pour obtenir une concentration moyenne de $30 \mu\text{g.mL}^{-1}$?

Proposition de réponse

Pour obtenir une concentration de $30 \mu\text{g.mL}^{-1}$, la vitesse perfusion doit être calculée selon la formule suivante :

$$\text{Vitesse de perfusion} = C_{ss} \times \text{Clairance} = 261 \text{ mg.h}^{-1}$$

QUESTION N° 6 :

Sachant que le débit sanguin hépatique est égal à 90 L.h^{-1} , calculer le coefficient d'extraction hépatique du médicament M.

Proposition de réponse

Le coefficient d'extraction hépatique du médicament M est égal à :

$$E_H = CL / Q_H = 8,7 / 90 = 0,1$$

QUESTION N° 7 :

Un médicament B administré de façon concomitante au médicament M, entraîne une diminution du débit sanguin cardiaque. Quelles sont les conséquences sur la clairance totale et la demi-vie d'élimination du médicament M ?

Proposition de réponse

Le médicament B entraîne une diminution du débit sanguin cardiaque, donc une diminution du débit sanguin hépatique. Le médicament M ayant un coefficient d'extraction hépatique faible ($E_H < 0,3$), la clairance totale est peu modifiée et donc la demi-vie d'élimination reste inchangée.

QUESTION N° 8 :

Lors du séjour de Monsieur G en réanimation, une diminution de l'albuminémie est observée. Quelles sont les conséquences sur la clairance et le volume de distribution du médicament M ?

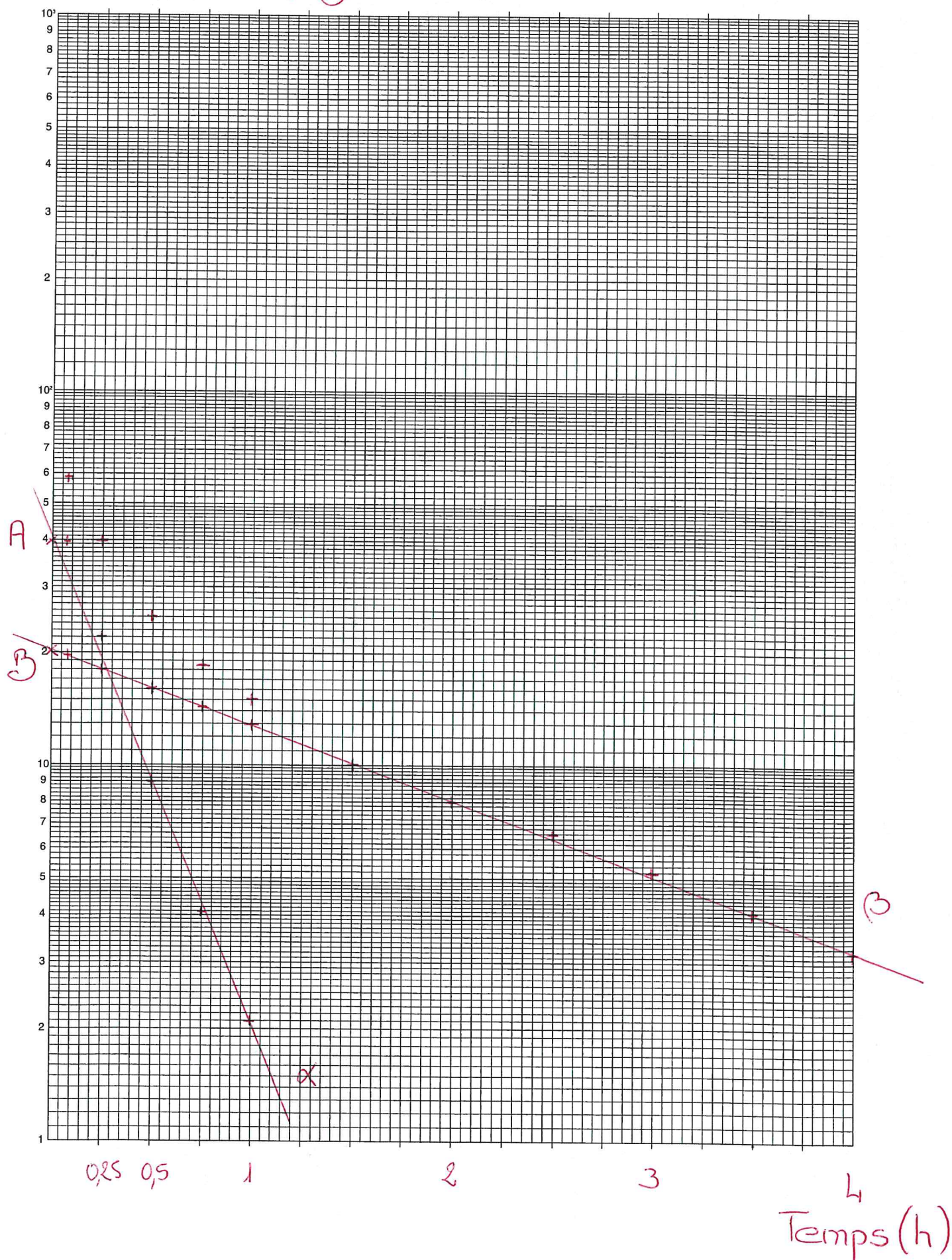
Proposition de réponse

Le médicament M ayant un coefficient d'extraction hépatique faible, la clairance dépend donc de la fraction libre circulante ($CL \approx f_u \cdot CL_{\text{intrinsèque}}$). Du fait de l'hypo-albuminémie, f_u (fraction libre plasmatique)

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

augmente : la clairance hépatique est donc augmentée. Le volume de distribution est également augmenté ($V_d = V_{\text{PLASMA}} + V_{\text{TISSULAIRE}} \cdot f_u / f_{u,T}$ où f_u et $f_{u,T}$ correspondent, respectivement, aux fractions libres plasmatique et tissulaire).

Concentrations ($\mu\text{g/mL}$)



EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 3 (40 points)

Enoncé

On étudie une solution partiellement purifiée d'uréase (EC 3.5.1.5) contenant 12 mg.mL^{-1} de protéines totales.

Questions**QUESTION N° 1 :**

Sachant que la formule de l'urée est $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$, écrire la réaction catalysée par cette enzyme.

Proposition de réponse**QUESTION N° 2 :**

On veut déterminer K_m et $V_{\max}$ de cette enzyme sur une dilution au $1/10^{\text{ème}}$ de la solution initiale.

- a) Indiquer le(s) paramètre(s) qui doit (doivent) varier et celui (ceux) qui doit (doivent) être préalablement défini(s) et maintenu(s) constant(s).
- b) La vitesse est mesurée en conditions de vitesse initiale. Indiquer pourquoi et préciser comment la mesurer.

Proposition de réponse

a) Pour déterminer K_m et $V_{\max}$, il faut mesurer la vitesse initiale (V_0) de la réaction en présence de concentrations croissantes en substrat. Tous les autres paramètres (nature et concentration du tampon, pH, température, concentration en enzyme, concentrations en effecteurs, ...) doivent être définis et maintenus constants.

b) La relation de Michaelis permettant de calculer K_m et $V_{\max}$ n'est vérifiée qu'en conditions de vitesse initiale (V_0).

Elle est mesurée par la pente de la courbe $[\text{S}] = f(t)$ ou $[\text{P}] = f(t)$ lorsque t tend vers 0 (tangente à l'origine).

QUESTION N° 3 :

La $V_{\max}$ mesurée dans le milieu réactionnel sur la solution purifiée diluée au $1/10^{\text{ème}}$ est de $96 \text{ } \mu\text{mol.mL}^{-1}.\text{min}^{-1}$ de produit formé. Par ailleurs, on constate que pour une concentration en urée dans le milieu réactionnel de $5,6 \text{ mmol.L}^{-1}$, la vitesse mesurée est de $76,8 \text{ } \mu\text{mol.mL}^{-1}.\text{min}^{-1}$.

Calculez K_m et $V_{\max}$ de l'uréase dans la solution purifiée.

Proposition de réponse

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

$$V_0 / V_{\max} = [S] / K_m + [S] = a / (a + 1) \text{ lorsque } S \text{ est exprimée en unités } K_m : [S] = a.K_m$$

On en déduit :

$$76,8 / 96 = 5,6 / (K_m + 5,6) = a / (a + 1) \rightarrow a = 4 \rightarrow K_m = 5,6 / 4 = 1,4 \text{ mmol.L}^{-1}$$

$$V_{\max} \text{ de la solution purifiée} = 960 \text{ } \mu\text{mol.mL}^{-1}.\text{min}^{-1}$$

QUESTION N° 4 :

Déterminer la pureté (en %) de la préparation purifiée, sachant que la masse moléculaire de l'uréase est de 224 kDa et que $k_{\text{kat}} = 240\,000 \text{ min}^{-1}$

Proposition de réponse

$$(E_t) = 96.10^{-6} / 240\,000 = 400.10^{-12} \text{ mol.mL}^{-1}$$

$$400.10^{-12} \times 224\,000 = 89,6 \text{ } \mu\text{g d'enzyme.mL}^{-1}$$

$$89,6 \text{ } \mu\text{g d'enzyme/mL pour } 1,2 \text{ mg.mL}^{-1} \text{ de protéines}$$

$$\rightarrow \text{pureté} = 7,4 \%$$

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 4 (40 points)

Enoncé

Une équipe médicale développe une nouvelle technique d'imagerie : l'IRM en opposition de phase. Il s'agit d'évaluer les performances de cette technique (simple et non invasive) pour le diagnostic de stéatose hépatique.

L'équipe a expérimenté l'IRM sur une population de 360 patients hospitalisés pour hépatopathie chronique non alcoolique et a comparé les résultats obtenus avec ceux de l'examen anatomopathologique d'une biopsie hépatique (PBH) (examen de référence).

On cherche à fixer une valeur seuil du signal obtenu en IRM au-dessus de laquelle le sujet sera considéré comme atteint de stéatose et suivi en conséquence.

L'IRM est dite positive si la valeur du signal est supérieure ou égale au seuil fixé et négative dans le cas contraire.

Valeur seuil du signal	Résultat de l'IRM	Résultat de la PBH	Nombre de patients
40	+	+	190
	+	-	80
	-	+	0
	-	-	90
80	+	+	188
	+	-	42
	-	+	2
	-	-	128
120	+	+	173
	+	-	25
	-	+	17
	-	-	145
240	+	+	95
	+	-	0
	-	+	95
	-	-	170

Questions**QUESTION N° 1 :**

La population étudiée reflète-t-elle toutes les situations cliniques pour lesquelles l'IRM sera utilisée en pratique courante ?

Proposition de réponse

Non, la population étudiée ne comporte que des patients atteints d'hépatopathie chronique NON alcoolique. Elle n'est donc pas représentative de l'ensemble de la population pouvant être atteinte de stéatose hépatique et pouvant bénéficier du diagnostic par IRM.

Il y a donc un biais de sélection.

QUESTION N° 2 :

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

Lors de l'interprétation de l'IRM, les résultats de la PBH étaient connus des radiologues. Que pensez-vous de la méthodologie employée ?

Proposition de réponse

La méthodologie n'est pas adaptée. La connaissance du résultat anatomopathologique peut interférer avec l'interprétation des résultats de l'IRM.

Il existe un biais de mesure ou d'interprétation.

Pour la validation d'une méthode de diagnostic, il est recommandé de travailler en aveugle.

QUESTION N° 3 :

Calculer les résultats de sensibilité et spécificité de l'IRM pour les quatre valeurs seuils présentées dans le tableau.

Proposition de réponse

		Résultat de la PBH	
		+	-
Résultat de l'IRM	+	VP	FP
	-	FN	VN

Seuil à 40 :

$$Se = VP / (VP + FN) = 190 / (190 + 0) = 1 \text{ (soit 100 \%)}$$

$$Sp = VN / (VN + FP) = 90 / (90 + 80) = 0.53 \text{ (soit 53 \%)}$$

Seuil à 80 :

$$Se = VP / (VP + FN) = 188 / (188 + 2) = 0.99 \text{ (soit 99 \%)}$$

$$Sp = VN / (VN + FP) = 128 / (128 + 42) = 0.75 \text{ (soit 75 \%)}$$

Seuil à 120 :

$$Se = VP / (VP + FN) = 173 / (173 + 17) = 0.91 \text{ soit (91 \%)}$$

$$Sp = VN / (VN + FP) = 145 / (145 + 25) = 0.85 \text{ soit (85 \%)}$$

Seuil à 240 :

$$Se = VP / (VP + FN) = 95 / (95 + 95) = 0.5 \text{ (soit 50 \%)}$$

$$Sp = VN / (VN + FP) = 170 / (170 + 0) = 1 \text{ (soit 100 \%)}$$

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 4 (40 points)

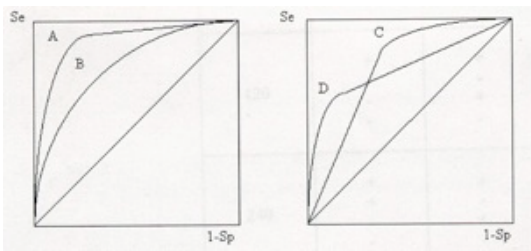
QUESTION N° 4 :

A la lecture des valeurs de sensibilité et de spécificité calculées en question 3, quel outil va permettre de choisir la valeur seuil permettant d'utiliser l'IRM comme test diagnostique de la stéatose hépatique ? Expliquer sa construction et son principe d'interprétation.

Proposition de réponse

Pour choisir le seuil le plus performant, on construit une courbe ROC (Receiver Operator Characteristic) représentant : Sensibilité = $f(1 - \text{spécificité})$.

Un compromis doit être trouvé entre sensibilité et spécificité :



Plus la courbe ROC s'éloigne de la diagonale pour rejoindre l'angle supérieur gauche, plus le test diagnostique est globalement « puissant ».

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 5 (40 points)

Enoncé

Le gallium 68 (^{68}Ga) est un radionucléide émetteur de positons, utilisé dans le marquage de peptides pour l'imagerie tumorale en médecine nucléaire. Il est obtenu à l'aide d'un générateur d'isotope par filiation radioactive à partir du germanium 68 (^{68}Ge). On considère que les conditions d'équilibre séculaire sont satisfaites : constante radioactive du ^{68}Ge négligeable devant celle du ^{68}Ga ($\lambda_1 \ll \lambda_2$).

Données :

- constante d'Avogadro : $N_A = 6,02 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$
- équivalent énergétique de l'unité de masse atomique : $1 \text{ u} = 931,5 \text{ MeV}/c^2$
- masse des atomes : $M(^{68}_{31}\text{Ga}) = 67,927980 \text{ u}$ et $M(^{68}_{30}\text{Zn}) = 67,924848 \text{ u}$
- masse de l'électron : $m_e = 0,511 \text{ MeV}/c^2$
- périodes radioactives : $T_1 = 271 \text{ jours}$ pour ^{68}Ge et $T_2 = 68 \text{ min}$ pour ^{68}Ga

Questions

QUESTION N° 1 :

- Le germanium 68 est préparé par bombardement d'une cible par des particules alpha selon la réaction suivante : $^A_Z\text{X} + \alpha \rightarrow ^{68}_{32}\text{Ge} + 2^1_0\text{n}$. Déterminer le nombre de masse A et le numéro atomique Z du noyau X.
- Le germanium 68 se désintègre en gallium 68 par capture électronique dans 100% des cas. Ecrire la réaction de transformation nucléaire en précisant le numéro atomique et le nombre de masse des différents nucléides ainsi que la (les) particule(s) émise(s).

Proposition de réponse

a) $^{66}_{30}\text{X} + ^4_2\alpha \rightarrow ^{68}_{32}\text{Ge} + 2^1_0\text{n} \Rightarrow A = 66 \text{ et } Z = 30 \text{ (élément Zn)}$

b) $^{68}_{32}\text{Ge} + ^0_{-1}\text{e} \rightarrow ^{68}_{31}\text{Ga} + \nu_e$

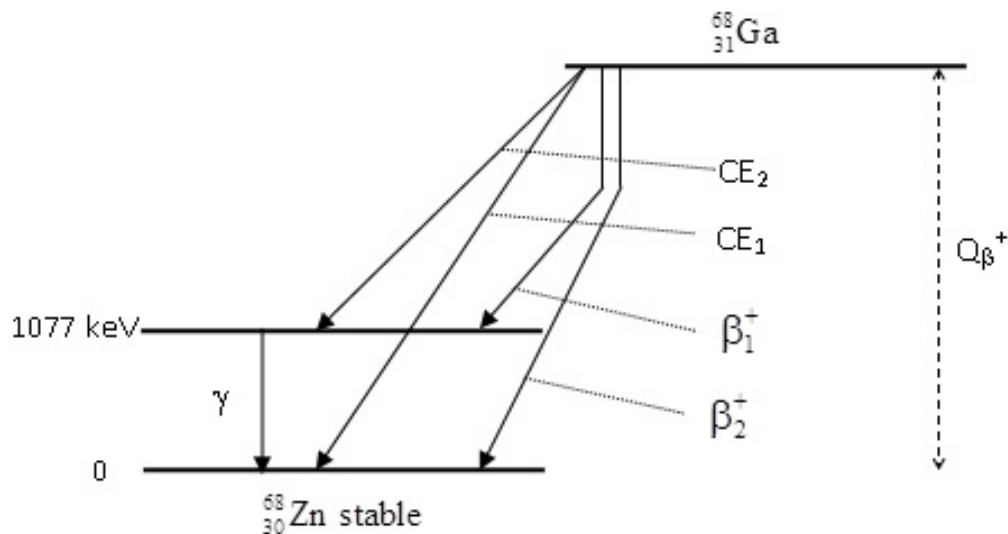
La particule émise est le neutrino électronique ν_e . On peut accepter également les particules émises secondairement à la capture électronique et caractéristiques du ^{68}Ga (photons X de fluorescence et électrons Auger)

QUESTION N° 2 :

Le gallium 68 se désintègre soit par capture électronique (CE), soit par émission β^+ selon le schéma simplifié ci-après :

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 5 (40 points)



- Ecrire l'équation de désintégration β_1^+ du ^{68}Ga , en précisant le numéro atomique et le nombre de masse des différents nucléides ainsi que la (les) particule(s) et rayonnement(s) émis.
- Calculer, en MeV, l'énergie Q_{β^+} mise en jeu lors de la désintégration β^+ .
- Calculer, en MeV, l'énergie cinétique maximale $E_{\beta_1^+ \text{ max}}$ des positons β_1^+ émis.

Proposition de réponse

- $^{68}_{32}\text{Ge} \rightarrow ^{68}_{31}\text{Ga} + ^0_{+1}\beta + \nu_e + \gamma$ Les particules émises sont le β_1^+ , le neutrino électronique ν_e et le photon γ .
- $Q_{\beta^+} = [M(^{68}_{31}\text{Ga}) - M(^{68}_{30}\text{Zn})] \cdot c^2$
 $Q_{\beta^+} = [67,927980 - 67,924848] \cdot 931,5 = 2,917 \text{ MeV}$
- $E_{\beta_1^+ \text{ max}} = Q_{\beta^+} - 2mc^2 - E_\gamma$
 $E_{\beta_1^+ \text{ max}} = 2,917 - 1,022 - 1,077 = 0,818 \text{ MeV}$

QUESTION N° 3 :

La radiopharmacie reçoit un générateur $^{68}\text{Ge} / ^{68}\text{Ga}$ dont l'activité en ^{68}Ge est de 1850 MBq au temps initial (t_0).

On considère qu'à t_0 , seul ^{68}Ge est présent.

On donne le temps au bout duquel l'activité en ^{68}Ga est maximale $t_M = 14,2 \text{ h}$.

- Calculer la masse de ^{68}Ge fixée sur la colonne du générateur au temps t_0 .
- Quelle est l'activité maximale théorique en ^{68}Ga qu'il est possible d'éluer au bout d'un intervalle de temps $\Delta t = 14,2 \text{ h}$?
- Calculer le rendement d'élution R du générateur (rapport de l'activité en ^{68}Ga réellement élue à l'activité en ^{68}Ga disponible) si l'activité en ^{68}Ga élue est de 1200 MBq.
- L'activité en ^{68}Ga au temps t , $A_2(t)$, peut s'exprimer en fonction de l'activité en ^{68}Ge au temps t_0 , A_{10} , par la relation $A_2(t) \approx A_{10} \cdot (1 - e^{-\lambda_2 t})$. Calculer les rendements d'élution en ^{68}Ga , R_1 et R_2 , qu'il

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

est possible d'obtenir au bout d'un intervalle de temps $\Delta t_1 = T_2$ (T_2 étant la période radioactive du ^{68}Ga) et au bout d'un intervalle de temps $\Delta t_2 = 2T_2$?

Proposition de réponse

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 5 (40 points)

- a) $m = \frac{M_A \cdot N}{N_A} = \frac{M_A \cdot A_{\text{so}} \cdot T_i}{N_A \cdot \ln 2} = \frac{68 \times 1850 \cdot 10^6 \times 271 \times 24 \times 3600}{6,02 \cdot 10^{23} \times \ln 2} = 7,1 \cdot 10^{-6} \text{ g} = 7,1 \text{ } \mu\text{g}$
- b) Comme les conditions d'équilibre séculaire sont satisfaites (activité en ^{68}Ge pratiquement constante pendant l'élution du générateur), on a $A_2(t_M) = A_1(t_M) \approx A_1(t_0) = 1850 \text{ MBq}$. Il est possible d'éluer une activité maximale théorique en gallium 68 de 1850 MBq.
- c) $R = 1200/1850 = 0,65 = 65\%$
- d) $R_1 = \frac{A_2(T_1)}{A_{10}} \approx 1 - e^{-\lambda_2 T_1} = 1 - e^{-\frac{\ln 2}{T_2} T_1} = 0,50 = 50\%$
- $R_2 = \frac{A_2(2T_1)}{A_{10}} \approx 1 - e^{-\lambda_2 \cdot 2T_1} = 1 - e^{-\frac{\ln 2}{T_2} 2T_1} = 0,75 = 75\%$

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 5 (40 points)