

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

Une solution A est obtenue en additionnant dans une fiole jaugée de 500 mL :

- 1,90 g de monohydrogénophosphate de sodium cristallisé, $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ ($\text{MM} = 358 \text{ g.mol}^{-1}$),
 - 50 mL d'une solution 0,150 M de dihydrogénophosphate de sodium, NaH_2PO_4
- QSP 500 mL d'eau ultrapure.

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

Questions**QUESTION N° 1 :**

Quel est le pH de la solution A ?

QUESTION N° 2 :

Quelle est la molarité du tampon A ?

QUESTION N° 3 :

Quel volume d'hydroxyde de sodium molaire doit-on ajouter à la solution tampon A pour amener le pH à 7,40 ?

La solution obtenue est la solution tampon B.

QUESTION N° 4 :

Quelle est l'osmolarité de la solution B ? On négligera la variation de volume associée à l'addition d'hydroxyde de sodium.

QUESTION N° 5 :

Quelle masse de chlorure de sodium faut-il ajouter à 500 mL de la solution B pour obtenir une solution iso-osmotique au plasma à $300 \text{ mOsmol.L}^{-1}$?

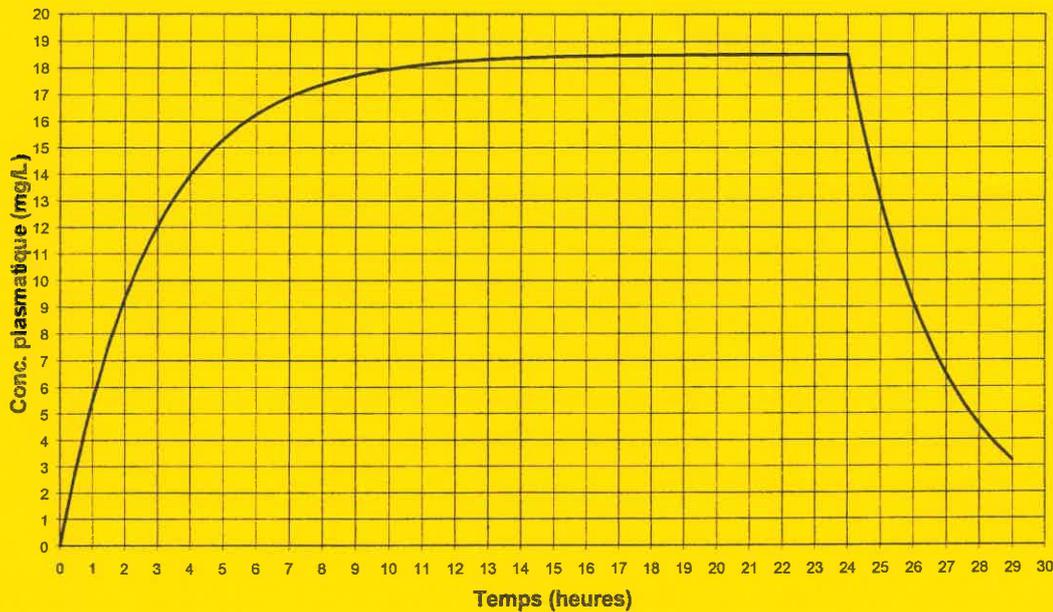
La masse molaire de NaCl est de $58,5 \text{ g.mol}^{-1}$.

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 2 (40 points)

Enoncé

Une dose de 2 grammes d'un médicament a été administrée à un patient A par perfusion intraveineuse pendant 24 heures. La figure ci-dessous représente la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps. Ce patient a une clairance de la créatinine de $135 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$.

Questions**QUESTION N° 1 :**

A l'aide du graphique, déterminer la constante de vitesse d'élimination, la clairance d'élimination et le volume de distribution du médicament. Justifier les réponses.

QUESTION N° 2 :

Sachant que ce médicament est éliminé uniquement par voie rénale sous forme inchangée et qu'il ne subit ni réabsorption, ni sécrétion tubulaire au niveau rénal, quelle est sa fraction libre plasmatique chez ce patient ?

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION**Exercice N° 2 (40 points)****QUESTION N° 3 :**

Soit un autre patient (B) présentant un débit de filtration glomérulaire similaire à celui du patient (A) mais chez qui la fraction libre du médicament est supérieure à celle du patient (A).

- a) Quelle(s) peut (peuvent) être la (les) cause(s) de cette différence pharmacocinétique ?
- b) Le temps de demi-vie du médicament chez le patient (B) sera-t-il équivalent, inférieur ou supérieur à celui du patient (A) ? Justifier.

Mercredi 14 décembre 2022

EXERCICE D'APPLICATION N°2

Page 2, Question n° 3 :

Remplacer « un débit de filtration glomérulaire » par « une clairance de la créatinine »

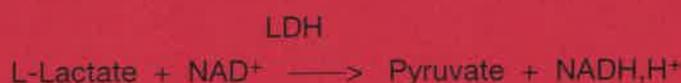
EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 3 (40 points)

Enoncé

On souhaite déterminer l'activité enzymatique de la lactate déshydrogénase (LDH, EC 1.1.1.27) contenue dans une solution d'extrait de tissu musculaire partiellement purifié.

Le principe réactionnel est le suivant, à pH 9,4 (37,0 °C) :



Le mode opératoire retenu est le suivant :

- Pré-incuber 3,00 mL de réactif dans une cuve de 1 cm de trajet optique, placée dans un spectrophotomètre thermostaté à 37,0 °C
- Ajouter 150 µL de la solution d'extrait tissulaire, préalablement dilué au 1/100^{ème}
- Mélanger et lire les absorbances toutes les 30 s à 340 nm.

La variation d'absorbance maximale moyenne mesurée ($\Delta A / 30 \text{ s}$) est de 0,032.

Questions**QUESTION N° 1 :**

Quels sont les composants présents dans le réactif ?

Quelles sont les conditions liées à leurs concentrations respectives ?

QUESTION N° 2 :

Justifier le choix de la longueur d'onde pour réaliser les mesures d'absorbance.

Préciser le sens de variation de l'absorbance à cette longueur d'onde.

QUESTION N° 3 :

Calculer la concentration en activité LDH (en U/L) contenue dans le milieu réactionnel et dans la solution d'extrait tissulaire partiellement purifié.

On donne le coefficient d'absorbance linéique molaire (ϵ) du NADH,H⁺ : 6300 L.mol⁻¹.cm⁻¹.

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 3 (40 points)

QUESTION N° 4 :

Pour obtenir l'extrait tissulaire partiellement purifié, on est parti de 50 mL d'une solution centrifugée d'un homogénat initial ayant une concentration catalytique en LDH de 8300 U/L et contenant 15,6 g/L de protéines.

Après purification, on obtient 15 mL d'une solution dont la concentration en protéines est de 0,85 g/L.

- Quel est le rendement de la purification de la LDH ?
- Quelle est l'activité spécifique de la solution d'homogénat initial ?
- Quelle est l'activité spécifique de la solution d'extrait partiellement purifié ?
- Quel est le degré de purification de la LDH ?

QUESTION N° 5 :

Préciser la structure macromoléculaire des isoenzymes de la LDH.

Quelle est l'isoenzyme qui prédomine dans le muscle squelettique ?

Quelle est l'isoenzyme qui prédomine dans le muscle cardiaque ?

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 4 (40 points)

Enoncé

Un médicament antiviral A administré par voie intraveineuse a fait l'objet d'un essai clinique en double aveugle chez 200 patients adultes hospitalisés pour infection virale avec insuffisance respiratoire.

N.B. : Les questions sont indépendantes.

Questions**QUESTION N° 1 :**

Tous les patients présentent à l'inclusion dans l'étude un score de statut clinique entre 4 et 7. Un score de 1 indique un complet rétablissement et un score de 8, le décès.

La randomisation a été stratifiée par sévérité de la maladie (score du statut clinique).

Le critère principal de jugement était le temps de récupération qui correspondait à un statut clinique inférieur à 4 (< 4).

Lors de l'inclusion, la randomisation conduit aux résultats suivants :

	Groupe	
	Antiviral A	Placebo
score 4	2	3
score 5	48	43
score 6	22	22
score 7	28	32

La randomisation a-t-elle été correctement menée ?

Prendre un risque de 10 %.

QUESTION N° 2 :

Parmi les 200 patients recrutés dans cet essai, 62 patients du groupe Antiviral A et 52 patients du groupe placebo se sont rétablis.

Ces résultats sur la survenue du rétablissement sont-ils en faveur de l'Antiviral A pour le traitement des patients infectés par le virus ? Effectuer un test bilatéral (au risque de 5 %).

QUESTION N° 3 :

Pour les 114 patients rétablis, la durée avant leur rétablissement est de 11 jours en moyenne dans le groupe Antiviral A ($n_A = 62$) avec un écart-type estimé de 3 jours.

Elle est de 15 jours en moyenne dans le groupe placebo ($n_P = 52$) avec un écart-type estimé de 4 jours.

Les durées de rétablissement des patients diffèrent-elles entre les deux groupes ? Effectuer un test bilatéral (au risque de 1 %).

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 4 (40 points)

QUESTION N° 4 :

La moyenne d'âge (x) des patients du groupe placebo ($n = 100$) est de 60 ans (écart-type estimé de 15 ans) et leur indice de masse corporelle (y) moyen est de 26,5 kg/m² (écart-type estimé de 5,4 kg/m²).

- Déterminer la droite de régression de l'indice de masse corporelle (y) en fonction de l'âge (x). Garder 3 chiffres significatifs pour les paramètres estimés de la droite de régression.
- Effectuer un test de pente nulle (au risque de 5 %). L'écart-type de l'estimateur de la pente théorique (erreur type de la pente) est estimé à $s_{B_1} = 0,0352$. Interpréter le résultat.
- Donner l'indice de masse corporelle prédit pour un âge de 50 ans.

On donne : $\sum xy = 157\,020$

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 5 (40 points)

Enoncé

Le lutécium-177 (^{177}Lu) est un radionucléide émetteur de particules bêta moins (β^-). Des rayonnements gamma sont également émis lors de cette décroissance, principalement de 113 keV et 208 keV.

La période physique du ^{177}Lu est de 6,647 jours.

Cet isotope peut être utilisé pour le marquage de l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) pour former du [^{177}Lu]-PSMA, utilisé dans le traitement par radiothérapie métabolique des carcinomes prostatiques.

Données :

- Constante d'Avogadro : $N_A = 6,02 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$
- Équivalent énergétique de l'unité de masse atomique : $1 \text{ u} = 1 \text{ uma} = 931,5 \text{ MeV}/c^2$
- $1 \text{ eV} = 1,6 \cdot 10^{-19} \text{ J}$
- W_T facteur de pondération tissulaire de la prostate (à laquelle la tumeur sera ici assimilée) = 0,01
- W_R facteur de pondération lié aux rayonnements β^- , β^+ et X = 1
- μ : coefficient d'atténuation linéique du plexiglas = $5,35 \text{ cm}^{-1}$
- Numéro atomique de quelques éléments :

Z	69	70	71	72	73
Symbole	Tm	Yb	Lu	Hf	Ta
Nom	Thulium	Ytterbium	Lutécium	Hafnium	Tantale
Masse atomique (u)	168,93421	173,93886	176,94376	176,94323	179,94572

Questions

QUESTION N° 1 :

Écrire l'équation de désintégration par émission β^- du lutécium-177.

Identifier la (les) particule(s) émise(s), ainsi que le noyau fils en précisant son symbole, son numéro atomique et son nombre de masse.

QUESTION N° 2 :

Calculer l'énergie cinétique maximale (en MeV) emportée par le rayonnement β^- .

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION**Exercice N° 5 (40 points)****QUESTION N° 3 :**

Afin de réaliser le radiomarquage du PSMA, on dispose d'une solution de 9,5 GBq de lutécium-177 d'activité volumique 40 GBq/mL, dans de l'acide chlorhydrique 0,04 M.

- Calculer la masse totale de lutécium-177 présente dans le flacon
- Calculer le volume total de solution dans le flacon
- Calculer le pH de la solution de lutécium-177
- Calculer l'activité en [¹⁷⁷Lu]-PSMA obtenue, sachant que le rendement de marquage, tenant compte de la décroissance, est de 80 %.

QUESTION N° 4 :

Cette solution de [¹⁷⁷Lu]-PSMA est ensuite immédiatement formulée pour injection (solution pour perfusion), calibrée au lundi 7 juin 2021 à 12 h, dans un volume total de 20 mL.

Calculer l'activité volumique de la solution pour perfusion à la date et l'heure de calibration.

QUESTION N° 5 :

Dans le cadre de la prise en charge thérapeutique de son cancer de la prostate, cette solution de [¹⁷⁷Lu]-PSMA est perfusée à un patient le mardi 8 juin 2021 à 14 h.

Quelle activité lui sera administrée ?

QUESTION N° 6 :

Suite à cette administration de [¹⁷⁷Lu]-PSMA, l'énergie absorbée par la tumeur (E_{Ab}), issue du rayonnement β^- , est égale à $1,25 \cdot 10^{12}$ MeV (rayonnement β^- principal).

Sachant que la tumeur de ce patient pèse environ 10 g, quelle est la dose absorbée à la tumeur ?

QUESTION N° 7 :

Dans le cadre de la prise en charge de son carcinome prostatique, ce patient reçoit un total de 6 cycles de traitement par [¹⁷⁷Lu]-PSMA, tels que celui décrit ci-dessus. Il bénéficie par ailleurs d'une imagerie TEP à la [¹⁸F]-Fluorocholine (dose efficace = 12 mSv par examen), de 2 autres examens TEP au [⁶⁸Ga]-PSMA (dose efficace = 11,5 mSv par examen), d'un scanner corps entier (dose efficace = 15 mSv par examen), et de 2 IRM.

Déterminer la dose efficace totale correspondant au détriment global pour ce patient, dans le cadre de sa prise en charge.

QUESTION N° 8 :

Calculer l'épaisseur d'un écran de plexiglas nécessaire pour réduire d'un facteur 100 le débit de dose d'exposition du personnel lors de la perfusion.

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

Une solution A est obtenue en additionnant dans une fiole jaugée de 500 mL :

- 1,90 g de monohydrogénophosphate de sodium cristallisé, $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ (MM = $358 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$),

- 50 mL d'une solution 0,150 M de dihydrogénophosphate de sodium, NaH_2PO_4

QSP 500 mL d'eau ultrapure.

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

Questions**QUESTION N° 1 :**

Quel est le pH de la solution A ?

Proposition de réponse

1,9 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ dans 500 mL correspond à $[\text{HPO}_4^{2-}] = 1,9 / (358 \times 500 \cdot 10^{-3}) = 0,0106 \text{ M}$
 50 mL de la solution de NaH_2PO_4 à 0,150 M dans 500 mL correspond à $[\text{H}_2\text{PO}_4^-] = 0,0150 \text{ M}$

Nous sommes en présence d'un mélange H_2PO_4^- et HPO_4^{2-}

$$\text{pH} = 7,21 + \log \frac{(\text{HPO}_4^{2-})}{(\text{H}_2\text{PO}_4^-)}$$

$$\text{pH} = 7,21 + \log \frac{0,0106}{0,0150} = 7,21 - 0,15 = 7,06 \quad \text{pH} = 7,06$$

QUESTION N° 2 :

Quelle est la molarité du tampon A ?

Proposition de réponse

$$\text{Molarité} = [\text{HPO}_4^{2-}] + [\text{H}_2\text{PO}_4^-] = 0,0256 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$$

QUESTION N° 3 :

Quel volume d'hydroxyde de sodium molaire doit-on ajouter à la solution tampon A pour amener le pH à 7,40 ?

La solution obtenue est la solution tampon B.

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

Pour que $\text{pH} = 7,40$, il faut que $\log ([\text{HPO}_4^{2-}] / [\text{H}_2\text{PO}_4^-]) = 0,19$

Soit $[\text{HPO}_4^{2-}] / [\text{H}_2\text{PO}_4^-] = 1,55$

Quantité initiale de $\text{H}_2\text{PO}_4^- = 500 \times 0,0150 \text{ mmol} = 7,500 \text{ mmol}$

Quantité initiale de $\text{HPO}_4^{2-} = 5,307 \text{ mmol}$

Soit, x la quantité de NaOH (en mmol)

Quantité $\text{HPO}_4^{2-} = 5,307 + x$

Quantité $\text{H}_2\text{PO}_4^- = 7,500 - x$

Pour que $\text{pH} = 7,40$, il faut que $(5,307 + x) / (7,500 - x) = 1,549$

$x = 2,5 \text{ mmol}$ de NaOH

Soit $V_{\text{NaOH}} = 2,5 \text{ mL}$

QUESTION N° 4 :

Quelle est l'osmolarité de la solution B ? On négligera la variation de volume associée à l'addition d'hydroxyde de sodium.

Proposition de réponse

Osmolarité = $[\text{Na}^+]_{\text{total}} + [\text{HPO}_4^{2-}] + [\text{H}_2\text{PO}_4^-]$

$[\text{HPO}_4^{2-}] + [\text{H}_2\text{PO}_4^-] = 0,0256 \text{ M}$

La concentration totale de Na^+ provient de Na_2HPO_4 , NaH_2PO_4 et NaOH

$[\text{Na}^+]_{\text{total}} = (2 \times 0,0106) + 0,0150 + (2,5 \cdot 10^{-3} / 0,5) = 0,0412 \text{ M}$

Osmolarité = $0,0256 + 0,0412$

Osmolarité = $0,0668 \text{ Osmol.L}^{-1} = 66,8 \text{ mOsmol.L}^{-1}$ (ou $66,8 \text{ mmol.L}^{-1}$)

QUESTION N° 5 :

Quelle masse de chlorure de sodium faut-il ajouter à 500 mL de la solution B pour obtenir une solution iso-osmotique au plasma à $300 \text{ mOsmol.L}^{-1}$?

La masse molaire de NaCl est de $58,5 \text{ g.mol}^{-1}$.

Proposition de réponse

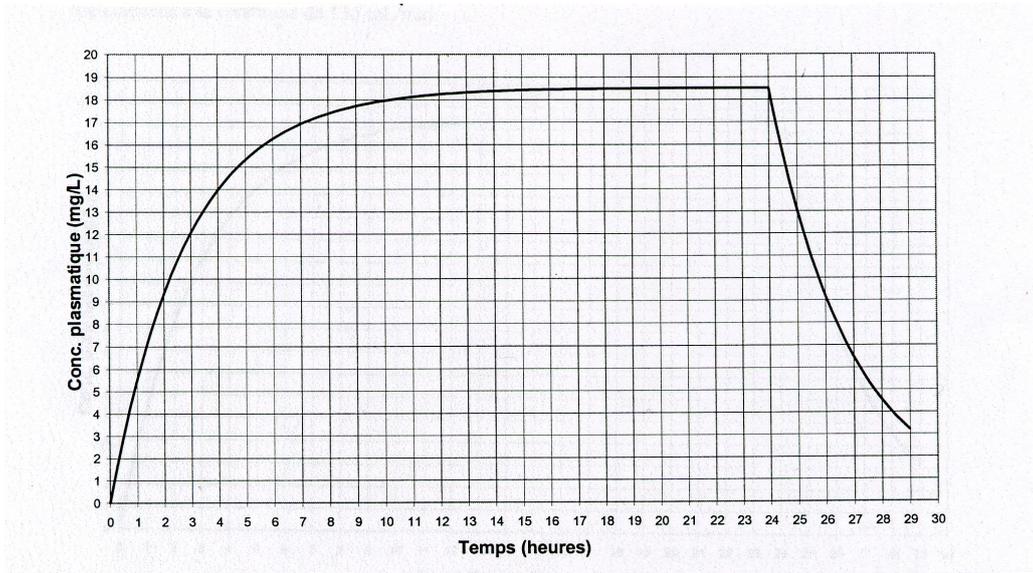
Pour obtenir une osmolarité de $300 \text{ mOsmol.L}^{-1}$ il faut ajouter $233,2 \text{ mOsmol.L}^{-1}$, soit $116,6 \text{ mOsmol}$ pour 500 mL de solution B.

NaCl apporte 2 mOsmoles par mmol.

On ajoutera $58,3 \text{ mmol}$ de NaCl dans 500 mL, soit $3,41 \text{ g}$ de NaCl .

Enoncé

Une dose de 2 grammes d'un médicament a été administrée à un patient A par perfusion intraveineuse pendant 24 heures. La figure ci-dessous représente la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps. Ce patient a une clairance de la créatinine de $135 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$.

Questions**QUESTION N° 1 :**

A l'aide du graphique, déterminer la constante de vitesse d'élimination, la clairance d'élimination et le volume de distribution du médicament. Justifier les réponses.

Proposition de réponse

L'état d'équilibre étant atteint (selon le graphique), $Cl = R_0 / C_{ss}$ où R_0 (vitesse de perfusion = $2 \text{ g}/24 \text{ h} = 83 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1}$), C_{ss} (concentration à l'état d'équilibre) et Cl (clairance d'élimination).

$$Cl = 83/18,5 = 4,49 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$$

$t_{1/2}$ correspond au temps nécessaire pour passer de $C = 0$ à $C = C_{ss} / 2$ (en début de perfusion) ou temps nécessaire pour passer de C fin de perf (= C_{ss} , ici) à C fin de perf ($C_{ss} / 2$) ; graphiquement : $t_{1/2} = 2 \text{ h}$.

$$k \text{ (constante de vitesse d'élimination)} = \text{Ln}2 / t_{1/2} = 0,7 / 2 = 0,35 \text{ h}^{-1}$$

$$V = Cl / k = 4,49 / 0,35 = 12,8 \text{ L}$$

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

Sachant que ce médicament est éliminé uniquement par voie rénale sous forme inchangée et qu'il ne subit ni réabsorption, ni sécrétion tubulaire au niveau rénal, quelle est sa fraction libre plasmatique chez ce patient ?

Proposition de réponse

Pour ce médicament : $Cl = Cl_r$ (clairance rénale) et $Cl_r = Cl_{FG}$ (puisque non réabsorbé et non sécrété).

Or $Cl_{FG} = f_u \times DFG$ avec

DFG = débit de filtration glomérulaire du patient, ici $135 \text{ mL/min} = 8,1 \text{ L.h}^{-1}$ et

f_u = fraction libre plasmatique du médicament

Donc $4,49 = f_u \times 8,1 \text{ L.h}^{-1}$

$f_u = 0,55$ (soit 55 %)

QUESTION N° 3 :

Soit un autre patient (B) présentant une clairance de la créatinine similaire à celle du patient (A) mais chez qui la fraction libre du médicament est supérieure à celle du patient (A).

- Quelle(s) peut (peuvent) être la (les) cause(s) de cette différence pharmacocinétique ?
- Le temps de demi-vie du médicament chez le patient (B) sera-t-il équivalent, inférieur ou supérieur à celui du patient (A) ? Justifier.

Proposition de réponse

a) Cela peut être dû à la diminution des concentrations de la (ou des) protéine(s) sur laquelle (lesquelles) se fixe ce médicament ou au déplacement du médicament de ses sites de fixation du fait d'une interaction médicamenteuse (peu probable compte-tenu du faible % de fixation du médicament).

b) $f_{u,B} > f_{u,A}$, donc $Cl_{FG,B} > Cl_{FG,A}$, $Cl_B > Cl_A$ avec $Cl_B / Cl_A = f_{u,B} / f_{u,A}$ puisque les débits de filtration glomérulaire des deux patients sont égaux.

$V = V_{\text{plasma}} + V_{\text{tissus}} \times f_u / f_{u,T}$ où V_{plasma} = volume du plasma ; V_{tissus} = volume des autres tissus ; $f_{u,T}$ = fraction libre du médicament au niveau tissulaire.

Puisque $t_{1/2} = \text{Ln}2 \times V / Cl$: $t_{1/2} B / t_{1/2} A = (V_B \times Cl_A) / (V_A \times Cl_B) = (V_B / V_A) \times (f_{u,A} / f_{u,B})$;

or $V_B / V_A < f_{u,B} / f_{u,A}$, donc $t_{1/2} B / t_{1/2} A < 1$

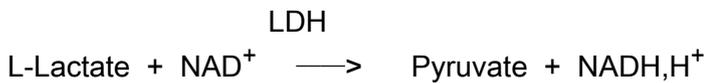
ou, plus simplement, du fait de la défixation, la clairance chez B augmente par rapport à celle chez A du même facteur que f_u ; le volume de distribution augmente également mais d'un facteur moindre.

Donc le temps de demi-vie diminue chez le patient B.

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

On souhaite déterminer l'activité enzymatique de la lactate déshydrogénase (LDH, EC 1.1.1.27) contenue dans une solution d'extrait de tissu musculaire partiellement purifié.

Le principe réactionnel est le suivant, à pH 9,4 (37,0 °C) :



Le mode opératoire retenu est le suivant :

- Pré-incuber 3,00 mL de réactif dans une cuve de 1 cm de trajet optique, placée dans un spectrophotomètre thermostaté à 37,0 °C
- Ajouter 150 µL de la solution d'extrait tissulaire, préalablement dilué au 1/100^{ème}
- Mélanger et lire les absorbances toutes les 30 s à 340 nm.

La variation d'absorbance maximale moyenne mesurée ($\Delta A / 30$ s) est de 0,032.

Questions**QUESTION N° 1 :**

Quels sont les composants présents dans le réactif ?

Quelles sont les conditions liées à leurs concentrations respectives ?

Proposition de réponse

Composants présents dans le réactif :

- L-Lactate et NADH,H⁺ en large excès, pour être en concentrations saturantes vis-à-vis de la LDH. Dans la pratique, leurs concentrations dans le milieu réactionnel doivent être supérieures à 10 fois leurs K_M respectifs vis-à-vis de la LDH,
- Un système tampon à pH 9,4.

QUESTION N° 2 :

Justifier le choix de la longueur d'onde pour réaliser les mesures d'absorbance.

Préciser le sens de variation de l'absorbance à cette longueur d'onde.

Proposition de réponse

Pour déterminer l'activité de la LDH selon le principe retenu, on mesure la variation d'absorbance à 340 nm, longueur d'onde qui correspond au maximum d'absorption de NADH,H⁺ (alors que NAD⁺ n'absorbe pas à cette longueur d'onde).

La réaction allant dans le sens de la formation de NADH,H⁺, on observera une augmentation de

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

l'absorbance, dont la vitesse est proportionnelle à la concentration en activité LDH contenue dans la cuve.

QUESTION N° 3 :

Calculer la concentration en activité LDH (en U/L) contenue dans le milieu réactionnel et dans la solution d'extrait tissulaire partiellement purifié.

On donne le coefficient d'absorbance linéique molaire (ϵ) du NADH, H^+ : $6300 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$.

Proposition de réponse

Il découle de la loi de Beer-Lambert ($A = \epsilon \cdot c \cdot l$) et de la définition de l'unité d'activité enzymatique U (nombre de micromoles de produit de réaction libéré par minute ou nombre de micromoles de substrat consommé par minute) que :

$$U/L = \frac{A/\text{min}}{\epsilon \times l} \times 10^6$$

Avec :

- $\epsilon = 6300 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$
- $l = 1 \text{ cm}$
- $\times 10^6$ pour passer de mol à μmol
- $\Delta A / 30 \text{ s} = 0,032 \rightarrow \Delta A / \text{min} = 0,064$

D'où,

- dans le milieu réactionnel, LDH = 10,16 U/L
- dans la solution d'extrait tissulaire partiellement purifié (en tenant compte de la dilution dans le milieu réactionnel et de la dilution initiale) :

$$\text{LDH} = (10,16 \times 3,15/0,15) \times 100 = 21336 \text{ U/L.}$$

QUESTION N° 4 :

Pour obtenir l'extrait tissulaire partiellement purifié, on est parti de 50 mL d'une solution centrifugée d'un homogénat initial ayant une concentration catalytique en LDH de 8300 U/L et contenant 15,6 g/L de protéines.

Après purification, on obtient 15 mL d'une solution dont la concentration en protéines est de 0,85 g/L.

- a. Quel est le rendement de la purification de la LDH ?
- b. Quelle est l'activité spécifique de la solution d'homogénat initial ?
- c. Quelle est l'activité spécifique de la solution d'extrait partiellement purifié ?
- d. Quel est le degré de purification de la LDH ?

Proposition de réponse

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

a. Calcul du rendement :

Homogénat initial :

Volume = 50 mL ; [LDH] = 8300 U/L

Il contient donc une quantité de LDH de $8300 \times (50/1000) = 415 \text{ U}$

Solution d'extrait tissulaire partiellement purifié :

Volume = 15 mL ; [LDH] = 21336 U/L

Elle contient donc une quantité de LDH de $21336 \times (15/1000) = 320 \text{ U}$

D'où, rendement = $320/415 = 77,1 \%$

b. Activité spécifique de l'homogénat initial :

[protéines] = 15,6 g/L ; [LDH] = 8300 U/L

Activité spécifique = $8300/15,6 = 532 \text{ U/g}$

c. Activité spécifique de la solution partiellement purifiée :

[protéines] = 0,85 g/L ; [LDH] = 21336 U/L

Activité spécifique = $21336/0,85 = 25101 \text{ U/g}$

d. Degré de purification :

$25101/532 = 47,2$

QUESTION N° 5 :

Préciser la structure macromoléculaire des isoenzymes de la LDH.

Quelle est l'isoenzyme qui prédomine dans le muscle squelettique ?

Quelle est l'isoenzyme qui prédomine dans le muscle cardiaque ?

Proposition de réponse

La LDH est un tétramère de deux sous-unités codées par des gènes différents : les sous-unités H et M, conduisant à 5 isoenzymes (LDH-1 à LDH-5) correspondant aux tétramères H4, H3M, H2M2, HM3 et M4.

Isoenzyme qui prédomine dans le muscle squelettique : LDH-5 (ou M4)

Isoenzyme qui prédomine dans le muscle cardiaque : LDH-1 (ou H4).

Enoncé

Un médicament antiviral A administré par voie intraveineuse a fait l'objet d'un essai clinique en double aveugle chez 200 patients adultes hospitalisés pour infection virale avec insuffisance respiratoire.

N.B. : Les questions sont indépendantes.

Questions

QUESTION N° 1 :

Tous les patients présentent à l'inclusion dans l'étude un score de statut clinique entre 4 et 7.
Un score de 1 indique un complet rétablissement et un score de 8, le décès.

La randomisation a été stratifiée par sévérité de la maladie (score du statut clinique).

Le critère principal de jugement était le temps de récupération qui correspondait à un statut clinique inférieur à 4 (< 4).

Lors de l'inclusion, la randomisation conduit aux résultats suivants :

	Groupe	
	Antiviral A	Placebo
score 4	2	3
score 5	48	43
score 6	22	22
score 7	28	32

La randomisation a-t-elle été correctement menée ?

Prendre un risque de 10 %.

Proposition de réponse

Test d'indépendance du Khi-Deux

H0 : Indépendance entre le statut clinique des patients à l'inclusion et le groupe (Antiviral A ou placebo) auquel ils sont attribués

H1 : Liaison entre le statut clinique des patients à l'inclusion et le groupe (Antiviral A ou placebo) auquel ils sont attribués

Les conditions d'application portant sur les effectifs théoriques ≥ 5 ne sont pas satisfaites pour le score 4.

Dans les deux groupes (Antiviral A ou placebo), sous H0, l'effectif théorique est 2,5.

En conséquence, les résultats correspondants aux patients inclus avec des scores de 4 et de 5 sont regroupés.

Tableau final des effectifs observés (obs) et des effectifs théoriques (théor) calculés sous H0 :

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

obs/théor	Groupe		Total
	Antiviral A	Placebo	
score 4- 5	50/48	46/48	96
score 6	22/22	22/22	44
score 7	28/30	32/30	60
Total	100	100	200

$$\chi_{obs}^2 = \sum_{i,j} \frac{o_{ij}^2}{c_{ij}} - n = 0,433$$

$$\chi_{obs}^2 = 0,433 < 4,605 = \chi_{10\% 2 ddl}^2 \Rightarrow \text{Non Rejet de } H_0 \text{ au risque } 10\%$$

On ne peut pas conclure à une liaison significative à 10 % entre le statut clinique des patients à l'inclusion et le groupe auquel ils sont attribués au risque 10 %.

QUESTION N° 2 :

Parmi les 200 patients recrutés dans cet essai, 62 patients du groupe Antiviral A et 52 patients du groupe placebo se sont rétablis.

Ces résultats sur la survenue du rétablissement sont-ils en faveur de l'Antiviral A pour le traitement des patients infectés par le virus ? Effectuer un test bilatéral (au risque de 5 %).

Proposition de réponse

Test de comparaison de deux proportions observées, échantillons indépendants.

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

$$n_A = 100, f_A = \frac{62}{100} = 0,62 \quad n_P = 100, f_P = \frac{52}{100} = 0,52$$

$$f = \frac{n_A f_A + n_P f_P}{n_A + n_P} = \frac{62 + 52}{200} = 0,57$$

$$\varepsilon_c = \frac{f_A - f_P}{\sqrt{f(1-f) \times \left(\frac{1}{n_A} + \frac{1}{n_P}\right)}} = 1,428$$

$$|\varepsilon_c| = 1,428 < 1,96 \Rightarrow \text{Non Rejet de } H_0 \text{ à } 5\%$$

On ne montre pas de différence significative entre les proportions de patients rétablis dans les deux groupes, Antiviral A et placebo, au risque 5 %.

Ce résultat n'est pas en faveur de l'Antiviral A.

QUESTION N° 3 :

Pour les 114 patients rétablis, la durée avant leur rétablissement est de 11 jours en moyenne dans le groupe Antiviral A ($n_A = 62$) avec un écart-type estimé de 3 jours.

Elle est de 15 jours en moyenne dans le groupe placebo ($n_P = 52$) avec un écart-type estimé de 4 jours.

Les durées de rétablissement des patients diffèrent-elles entre les deux groupes ? Effectuer un test bilatéral (au risque de 1 %).

Proposition de réponse

Test de comparaison de deux moyennes observées, échantillons indépendants

$$H_0: \mu_A = \mu_P \quad H_1: \mu_A \neq \mu_P$$

$$n_A = 62, \bar{x}_A = 11, s_A = 3 \quad n_P = 52, \bar{x}_P = 15, s_P = 4$$

$$\varepsilon_c = \frac{\bar{x}_A - \bar{x}_P}{\sqrt{\frac{s_A^2}{n_A} + \frac{s_P^2}{n_P}}} = \frac{11 - 15}{\sqrt{\frac{3^2}{62} + \frac{4^2}{52}}} = -5,944$$

$$|\varepsilon_c| = 5,944 > 2,576 \Rightarrow \text{Rejet de } H_0 \text{ à } 1\%$$

La durée avant rétablissement est significativement différente en moyenne entre les deux groupes au risque 1 %.

Ce résultat est en faveur de l'Antiviral A.

QUESTION N° 4 :

La moyenne d'âge (x) des patients du groupe placebo (n = 100) est de 60 ans (écart-type estimé de 15 ans) et leur indice de masse corporelle (y) moyen est de 26,5 kg/m² (écart-type estimé de 5,4 kg/m²).

- Déterminer la droite de régression de l'indice de masse corporelle (y) en fonction de l'âge (x). Garder 3 chiffres significatifs pour les paramètres estimés de la droite de régression.
- Effectuer un test de pente nulle (au risque de 5 %). L'écart-type de l'estimateur de la pente théorique (erreur type de la pente) est estimé à $s_{B_1} = 0,0352$. Interpréter le résultat.
- Donner l'indice de masse corporelle prédit pour un âge de 50 ans.

On donne : $\sum xy = 157\,020$

Proposition de réponse

a) Droite de régression de l'indice de masse corporelle (y) en fonction de l'âge (x)

$$y = b_0 + b_1 x$$

$$n = 100 \quad \bar{x} = 60 \quad s_x = 15 \quad \bar{y} = 26,5 \quad s_y = 5,4 \quad \sum xy = 157020$$

$$b_1 = \frac{1}{n-1} \frac{(\sum xy - n \times \bar{x} \times \bar{y})}{s_x^2} = -0,0889 \quad b_0 = \bar{y} - b_1 \bar{x} = 31,8$$

$$y = 31,8 - 0,0889 x$$

b) Test de pente nulle

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 4 (40 points)

$$H_0: \beta_1 = 0 \quad H_1: \beta_1 \neq 0$$

$$t_c = \frac{\beta_1}{s_{\beta_1}} = \frac{-0,0889}{0,0352} = -2,53$$

$$|t_c| = 2,53 > 2,042 = t_{5\%;30ddl} > t_{5\%;98ddl} \Rightarrow \text{Rejet de } H_0 \text{ à } 5\%$$

La pente de la droite de régression de l'indice de masse corporelle en fonction de l'âge est significativement différente de 0 au risque 5 % dans cette étude.

c) l'indice de masse corporelle prédit pour un âge de 50 ans.

50 ans est dans l'étendue des valeurs de l'âge puisque 50 est à moins d'un écart-type de la moyenne de l'âge.

Un indice de masse corporelle de $27,4 \text{ kg/m}^2$ est prédit pour un patient de 50 ans.

Énoncé

Le lutécium-177 (^{177}Lu) est un radionucléide émetteur de particules bêta moins (β^-). Des rayonnements gamma sont également émis lors de cette décroissance, principalement de 113 keV et 208 keV.

La période physique du ^{177}Lu est de 6,647 jours.

Cet isotope peut être utilisé pour le marquage de l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) pour former du [^{177}Lu]-PSMA, utilisé dans le traitement par radiothérapie métabolique des carcinomes prostatiques.

Données :

- Constante d'Avogadro : $N_A = 6,02 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$
- Équivalent énergétique de l'unité de masse atomique : $1 \text{ u} = 1 \text{ uma} = 931,5 \text{ MeV}/c^2$
- $1 \text{ eV} = 1,6 \cdot 10^{-19} \text{ J}$
- W_T facteur de pondération tissulaire de la prostate (à laquelle la tumeur sera ici assimilée) = 0,01
- W_R facteur de pondération lié aux rayonnements β^- , β^+ et X = 1
- μ : coefficient d'atténuation linéique du plexiglas = $5,35 \text{ cm}^{-1}$
- Numéro atomique de quelques éléments :

Z	69	70	71	72	73
Symbole	Tm	Yb	Lu	Hf	Ta
Nom	Thulium	Ytterbium	Lutécium	Hafnium	Tantale
Masse atomique (u)	168,93421	173,93886	176,94376	176,94323	179,94572

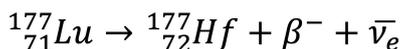
Questions

QUESTION N° 1 :

Écrire l'équation de désintégration par émission β^- du lutécium-177.

Identifier la (les) particule(s) émise(s), ainsi que le noyau fils en précisant son symbole, son numéro atomique et son nombre de masse.

Proposition de réponse



Lors de la désintégration du lutécium-177, on observe une émission d'une particule β^- . Cette réaction due à un excès de neutrons est isobarique (conservation du nombre de masse) et entraîne l'augmentation du nombre de protons 71 à 72) et l'émission d'un antineutrino électronique.

Le noyau fils est un atome d'hafnium ($A = 177$, $Z = 72$).

QUESTION N° 2 :

Calculer l'énergie cinétique maximale (en MeV) emportée par le rayonnement β^- .

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 5 (40 points)

Proposition de réponse

$$E_{\beta_{\max}} = (M_{177\text{Lu}} - M_{177\text{Hf}}) \cdot c^2 = (176,94376 - 176,94323) \times 931,5 = 0,494 \text{ MeV}$$

QUESTION N° 3 :

Afin de réaliser le radiomarquage du PSMA, on dispose d'une solution de 9,5 GBq de lutécium-177 d'activité volumique 40 GBq/mL, dans de l'acide chlorhydrique 0,04 M.

- Calculer la masse totale de lutécium-177 présente dans le flacon
- Calculer le volume total de solution dans le flacon
- Calculer le pH de la solution de lutécium-177
- Calculer l'activité en [^{177}Lu]-PSMA obtenue, sachant que le rendement de marquage, tenant compte de la décroissance, est de 80 %.

Proposition de réponse

a.

$$\lambda = \frac{\ln 2}{T}$$

$$T = 6,647 \text{ jours} = 574\,300 \text{ s} ; \lambda = 1,207 \cdot 10^{-6} \text{ s}^{-1}$$

$$A = \lambda \cdot N \text{ (A : activité en Bq ; } \lambda : \text{ constante radioactive en } \text{s}^{-1} ; N : \text{ nombre de noyaux)}$$

$$N = 0,79 \cdot 10^{16} \text{ noyaux de lutécium-177}$$

$$n = N / N_{\text{avogadro}} = 0,131 \cdot 10^{-7} \text{ mol de lutécium-177}$$

$$m = n \cdot M = 0,131 \cdot 10^{-7} \times 177 = 23,13 \cdot 10^{-7} \text{ g soit } 2,318 \text{ } \mu\text{g de lutécium-177}$$

b.

$$\text{Activité volumique} = \text{Activité} / \text{Volume}$$

$$\text{Donc Volume} = \text{Activité} / \text{activité volumique} = 9,5 / 40 = 0,2375 \text{ mL}$$

c.

$$\text{pH} = -\log_{10}[\text{H}^+] = -\log_{10}(0,04) = 1,4$$

d.

$$9,5 \times 0,80 = 7,6 \text{ GBq}$$

QUESTION N° 4 :

Cette solution de [^{177}Lu]-PSMA est ensuite immédiatement formulée pour injection (solution pour perfusion), calibrée au lundi 7 juin 2021 à 12 h, dans un volume total de 20 mL.

Calculer l'activité volumique de la solution pour perfusion à la date et l'heure de calibration.

Proposition de réponse

$$\text{Activité volumique} = \text{Activité} / \text{Volume}$$

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

$$= 7\,600 \text{ MBq} / 20 \text{ mL} = 380 \text{ MBq/mL}$$

QUESTION N° 5 :

Dans le cadre de la prise en charge thérapeutique de son cancer de la prostate, cette solution de [^{177}Lu]-PSMA est perfusée à un patient le mardi 8 juin 2021 à 14 h.

Quelle activité lui sera administrée ?

Proposition de réponse

$$A = A_0 \cdot e^{-\lambda t} = 7\,600 \times e^{-1,207 \cdot 10^{-6} \times 26 \times 3\,600} = 7\,600 \times 0,893 = 6\,787 \text{ MBq}$$

QUESTION N° 6 :

Suite à cette administration de [^{177}Lu]-PSMA, l'énergie absorbée par la tumeur (E_{Ab}), issue du rayonnement β^- , est égale à $1,25 \cdot 10^{12}$ MeV (rayonnement β^- principal).

Sachant que la tumeur de ce patient pèse environ 10 g, quelle est la dose absorbée à la tumeur ?

Proposition de réponse

$$\text{Dose absorbée : } D = E_{Ab} / m$$

Avec D en Gray ou J/kg

$$E_{Ab} \text{ en Joules (1 eV} = 1,6 \cdot 10^{-19} \text{ J)}$$

m en kg

$$D = (1,25 \cdot 10^{18} \cdot 1,6 \cdot 10^{-19}) / 10 \cdot 10^{-3} = 20 \text{ Gy}$$

QUESTION N° 7 :

Dans le cadre de la prise en charge de son carcinome prostatique, ce patient reçoit un total de 6 cycles de traitement par [^{177}Lu]-PSMA, tels que celui décrit ci-dessus. Il bénéficie par ailleurs d'une imagerie TEP à la [^{18}F]-Fluorocholine (dose efficace = 12 mSv par examen), de 2 autres examens TEP au [^{68}Ga]-PSMA (dose efficace = 11,5 mSv par examen), d'un scanner corps entier (dose efficace = 15 mSv par examen), et de 2 IRM.

Déterminer la dose efficace totale correspondant au détriment global pour ce patient, dans le cadre de sa prise en charge.

Proposition de réponse

$$[^{177}\text{Lu}]\text{-PSMA : Dose absorbée} = 20 \text{ Gy par cycle (20} \times 6 = 120 \text{ Gy au total)}$$

$$\text{Dose équivalente (} W_R = 1) = 120 \text{ Sv}$$

$$\text{Dose efficace} = \text{Dose équivalente} \times W_T = 120 \times 0,01 = 1,2 \text{ Sv}$$

A cela on ajoute 1 x 12 mSv ([^{18}F]-Fluorocholine) + 2 x 11,5 mSv ([^{68}Ga]-PSMA) + 1 x 15 mSv (scanner corps entier)

$$\text{Soit au total} = 1,25 \text{ Sv}$$

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N° 5 (40 points)

QUESTION N° 8 :

Calculer l'épaisseur d'un écran de plexiglas nécessaire pour réduire d'un facteur 100 le débit de dose d'exposition du personnel lors de la perfusion.

Proposition de réponse

I : nombre de rayons émergents

I_0 : nombre de rayons incidents

x : épaisseur de l'écran (cm)

μ : coefficient d'atténuation linéique (cm^{-1})

$$I = I_0 \cdot e^{-\mu x}$$

$$I = I_0 / 100 = I_0 \cdot e^{-\mu x}$$

$$100 = e^{\mu x}$$

$$\ln(100) = \mu x$$

$$x = \ln(100) / \mu = 0,86 \text{ cm}$$