

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

On souhaite réaliser le dosage de la chloroquine dans un prélèvement sanguin après extraction liquide/liquide et par spectroscopie d'absorption à 345 nm.

La chloroquine est une base faible de $pK_a = 10,32$.

L'extraction est réalisée selon le protocole suivant :

- Dans un tube à centrifuger, placer :
 - 1 mL de sang total,
 - 1 mL de solution aqueuse d'hydroxyde de potassium (KOH) 0,1 M.
- Réaliser 2 extractions successives par 2 mL d'éther éthylique.
- Réunir les 4 mL de solution étherée.
- Après lavage et déshydratation, évaporer à sec la phase étherée.
- Reprendre le résidu sec par 2 mL d'acide sulfurique 0,25 M.
- Centrifuger et mesurer l'absorbance de cette solution (solution A) à 345 nm.

Questions**QUESTION N° 1 :**

Calculer le pH de la dilution de sang total après addition de la solution de KOH 0,1 M (on négligera le pouvoir tampon du sang total).

L'extraction de la chloroquine est-elle optimale à ce pH ? Justifier.

QUESTION N° 2 :

A ce pH, le rendement global (R) d'extraction de la chloroquine est de 96 %.

Quel est le coefficient de partage P de la chloroquine ?

QUESTION N° 3 :

L'absorbance à 345 nm de la chloroquine étalon à $1,00 \text{ mg.L}^{-1}$ en solution dans l'acide sulfurique 0,25 M est de 0,34.

La solution extraite (solution A) a une absorbance à 345 nm de 0,28.

Quelle est la concentration de la chloroquine dans cette solution A ?

QUESTION N° 4 :

En déduire la concentration (en mg.L^{-1}) de la chloroquine dans le sang total.

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION**Exercice N° 1 (40 points)****QUESTION N° 5 :**

Lors de la mesure d'absorbance, sous quelle forme se trouve la chloroquine ?

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

Un médicament, dont la pharmacocinétique suit un modèle monocompartimental, est perfusé à un patient par voie intraveineuse selon une vitesse de perfusion de 500 mg.h^{-1} .

La perfusion a duré 24 heures. Les concentrations plasmatiques mesurées sont les suivantes :

Temps (h)	Conc (mg.L^{-1})
2	3,2
10	9,3
16	10,0
24	10,2

Questions**QUESTION N° 1 :**

Déterminer la clairance d'élimination plasmatique de ce médicament chez ce patient.

QUESTION N° 2 :

En tenant compte de la concentration au temps 2 h, déterminer la demi-vie d'élimination.

QUESTION N° 3 :

Déterminer le volume de distribution plasmatique.

QUESTION N° 4 :

Quelle est la quantité de médicament présent dans l'organisme :

- a) A la fin de la perfusion ?
- b) Quatre heures après la fin de la perfusion ?

QUESTION N° 5 :

Quelle est la vitesse d'élimination :

- a) A la fin de la perfusion ?
- b) Quatre heures après la fin de la perfusion ?

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION**Exercice N° 2 (40 points)****QUESTION N° 6 :**

Sachant que la clairance rénale de ce médicament représente habituellement le quart de la clairance totale d'élimination,

- a) Calculer la vitesse d'élimination rénale à la fin de la perfusion.
- b) Quelle est la quantité éliminée sous forme inchangée attendue dans les urines durant les 4 heures qui précèdent la fin de la perfusion (du temps 20 h à 24 h) ?
- c) Quelle est la quantité éliminée sous forme inchangée attendue dans les urines durant les 4 heures qui suivent la fin de perfusion (du temps 24 h à 28 h) ?

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION

Exercice N° 3 (40 points)

Enoncé

Dans un hôpital, un nouveau test biologique (PCA3 pour *Prostate Cancer Gene 3*) est évalué dans le cadre du diagnostic du cancer de la prostate. Le test est réalisé chez 400 patients atteints de cancer de la prostate objectivé par un examen anatomopathologique et chez 600 témoins hospitalisés indemnes de cancer de la prostate et d'adénome de la prostate.

Les résultats sont présentés dans le tableau suivant :

	Test Positif	Test Négatif
Témoins	80	520
Cancer Stade I	80	20
Cancer Stade II	120	20
Cancer Stade III	98	12
Cancer Stade IV	45	5

Questions**QUESTION N° 1 :**

Définir et calculer la sensibilité et la spécificité du test (tous stades de cancer de la prostate confondus).

QUESTION N° 2 :

En France, chez les hommes de plus de 65 ans, la prévalence du cancer de la prostate est de 10 %. Si le test précédent est appliqué à cette population, calculer alors la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative.

QUESTION N° 3 :

Si la prévalence du cancer de la prostate augmente dans la population masculine, comment évoluent la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative du test ?

QUESTION N° 4 :

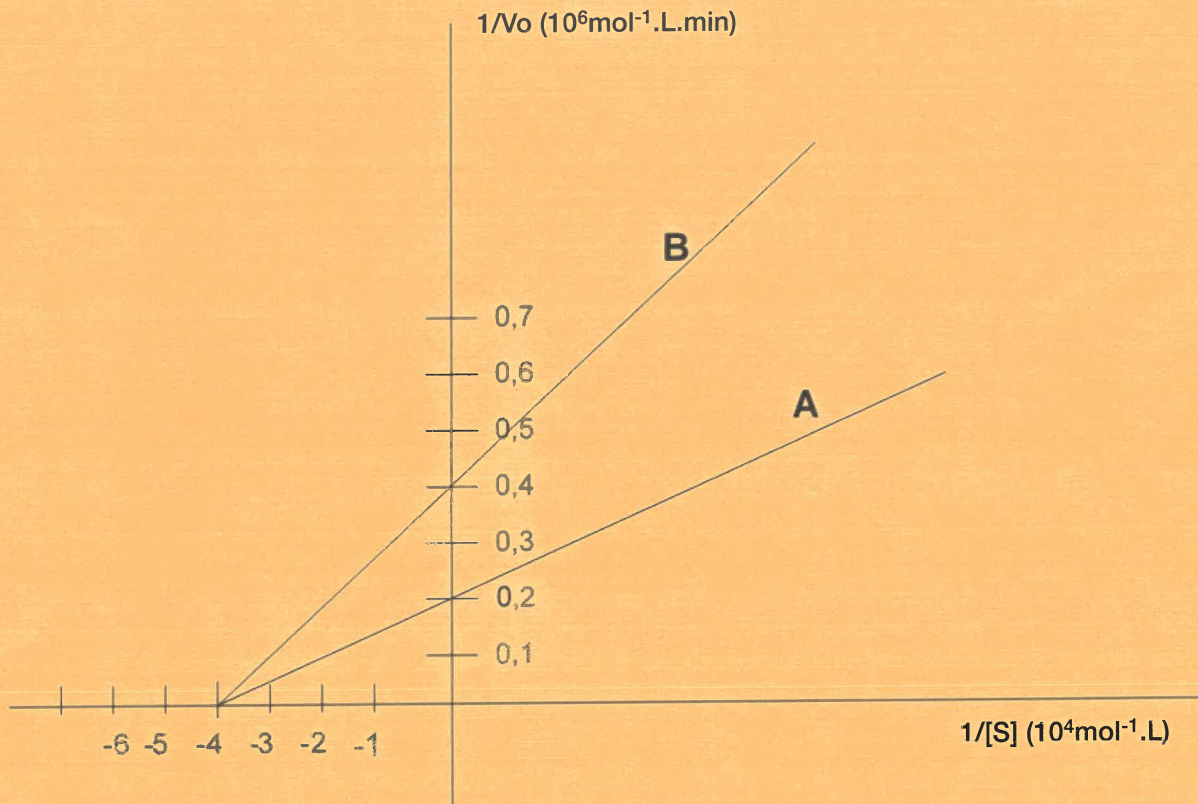
Quelle méthodologie faut-il utiliser pour savoir si ce nouveau test PCA3 est plus performant que le dosage sérique du PSA ? Justifier.

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION

Exercice N° 4 (40 points)

Enoncé

La droite A de la figure ci-dessous représente les résultats d'une étude cinétique de l'activité d'une enzyme E sur son substrat S dans des conditions bien définies.

Questions

QUESTION N° 1 :

- Donner l'équation correspondant à cette droite (sans valeur numérique).
- Calculer le K_m de l'enzyme pour son substrat.
- Calculer la V_{max} .
- A quoi correspond la pente de cette droite ? Calculer sa valeur en précisant les unités.

QUESTION N° 2 :

La droite B représente les résultats d'une cinétique obtenue dans les mêmes conditions mais en présence dans le milieu d'incubation d'un inhibiteur (I) à une concentration de $[I] = 8 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$. Dans quel type d'inhibition peut-on classer cet inhibiteur ? Justifier.

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION**Exercice N° 4 (40 points)****QUESTION N° 3 :**

Calculer la constante d'inhibition (K_i) de l'inhibiteur I pour l'enzyme E.

QUESTION N° 4 :

- a) Calculer le pourcentage d'inhibition pour une concentration en substrat $[S] = 10 K_m$ et une concentration en inhibiteur $[I] = 8 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$.
- b) Quelle est l'évolution prévisible de ce pourcentage d'inhibition quand on augmente la concentration en substrat du milieu d'incubation sans modifier la concentration en inhibiteur ?

EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION

Exercice N° 5 (40 points)

Enoncé

L'actinium-225 est un isotope métallique émetteur de particules alpha, utilisé pour la radiothérapie interne vectorisée. Cet isotope est issu de la filière de retraitement de l'uranium-233, particulièrement utilisé dans les années 1950-1970 comme source potentielle de matériaux fissiles pour des applications militaires ou civiles.

La filiation radioactive permettant d'obtenir l'actinium-225 est la suivante :



L'industrie pharmaceutique a réussi à isoler le thorium-229 issu de l'uranium-233 et à le conditionner sous forme de générateurs afin d'assurer l'approvisionnement des services de médecine nucléaire en actinium-225.

Données :

$T_{1/2}$ de ${}^{229}\text{Th}$ = 7340 ans

$T_{1/2}$ de ${}^{225}\text{Ac}$ = 9,92 jours

1 an = 365,25 jours

masse atomique du fer = 55,845 g.mol⁻¹

masse atomique du thorium-229 = 229,000 g.mol⁻¹

$N_{\text{Avogadro}} = 6,02.10^{23} \text{ mol}^{-1}$

Questions

QUESTION N° 1 :

L'approvisionnement européen en actinium-225 dépend d'une source d'uranium-233 détenue par un laboratoire. Cette source a permis d'isoler 5,55 GBq de thorium-229. Quelle est la masse (en mg) de thorium-229 détenue par ce laboratoire ?

QUESTION N° 2 :

L'actinium-225 issu de cette source est obtenu sous la forme de sel de nitrate d'actinium et contient des impuretés métalliques non radioactives (principalement du fer) à hauteur de 0,25 µg par MBq d'actinium-225. Quelle est la proportion (en %) de noyau d'actinium-225 par rapport à l'ensemble des noyaux de fer en solution ?

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

Un service de médecine nucléaire reçoit 37 MBq d'actinium-225 pour réaliser une préparation radiopharmaceutique à l'aide d'un peptide de masse molaire $987,9 \text{ g.mol}^{-1}$. Un mg de peptide marqué sera injecté au patient.

On suppose que la totalité de l'actinium-225 est complexée à une molécule de peptide et qu'une molécule de peptide ne peut être radiomarkée que par un seul atome d'actinium-225.

Quelle est la proportion de peptide radiomarké à l'actinium-225 par rapport à la quantité de peptide injecté au patient ?

QUESTION N° 4 :

La radiopharmacie reçoit 37 MBq le lundi matin à 8 h 00. La préparation du peptide radiomarké s'effectue le mercredi matin et conduit à un volume final de préparation de 10 mL.

Sachant que la posologie pour un patient est de 10 MBq, quel volume doit-on injecter au patient le mercredi matin à 10 h 00 ?

QUESTION N° 5 :

Le médicament radiopharmaceutique injecté présente une demi-vie biologique de 6 heures. Quelle est la période effective de ce radiopharmaceutique ?

QUESTION N° 6 :

Après une succession d'émissions alpha et bêta moins, l'actinium-225 ($Z = 89$) aboutit au bismuth-209 ($Z = 83$) stable. Combien observe-t-on de particules alpha et de particules bêta moins, émises lors de cette filiation radioactive ?

Enoncé

On souhaite réaliser le dosage de la chloroquine dans un prélèvement sanguin après extraction liquide/liquide et par spectroscopie d'absorption à 345 nm.

La chloroquine est une base faible de $pK_a = 10,32$.

L'extraction est réalisée selon le protocole suivant :

- Dans un tube à centrifuger, placer :
 - 1 mL de sang total,
 - 1 mL de solution aqueuse d'hydroxyde de potassium (KOH) 0,1 M.
- Réaliser 2 extractions successives par 2 mL d'éther éthylique.
- Réunir les 4 mL de solution étherée.
- Après lavage et déshydratation, évaporer à sec la phase étherée.
- Reprendre le résidu sec par 2 mL d'acide sulfurique 0,25 M.
- Centrifuger et mesurer l'absorbance de cette solution (solution A) à 345 nm.

Questions

QUESTION N° 1 :

Calculer le pH de la dilution de sang total après addition de la solution de KOH 0,1 M (on négligera le pouvoir tampon du sang total).

L'extraction de la chloroquine est-elle optimale à ce pH ? Justifier.

Proposition de réponse

$$[\text{OH}^-] = 0,1 / 2 = 0,05 \text{ M}$$

$$\text{pH} = 14 + \log 0,05 = 12,7$$

S'agissant d'une base faible, l'extraction de la chloroquine sera donc optimale puisque $\text{pH} > \text{p}K_a + 2$

QUESTION N° 2 :

A ce pH, le rendement global (R) d'extraction de la chloroquine est de 96 %.

Quel est le coefficient de partage P de la chloroquine ?

Proposition de réponse

$$R = 1 - 1 / [1 + P \cdot (V_B/V_A)]^n$$

$$\text{avec } V_B = V_A = 2 \text{ mL et } n = 2$$

donc le coefficient de partage P est de 4.

QUESTION N° 3 :

L'absorbance à 345 nm de la chloroquine étalon à $1,00 \text{ mg.L}^{-1}$ en solution dans l'acide sulfurique 0,25 M est de 0,34.

La solution extraite (solution A) a une absorbance à 345 nm de 0,28.

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

Quelle est la concentration de la chloroquine dans cette solution A ?

Proposition de réponse

$$[\text{Chloroquine}]_A = 1,00 \times 0,28 / 0,34 = 0,82 \text{ mg.L}^{-1}$$

QUESTION N° 4 :

En déduire la concentration (en mg.L^{-1}) de la chloroquine dans le sang total.

Proposition de réponse

La quantité de chloroquine extraite est de $2 \times 0,82 = 1,64 \text{ } \mu\text{g}$

La quantité initialement présente dans 1 mL de sang total est donc de $1,64 / 0,96 = 1,71 \text{ } \mu\text{g}$

soit donc une concentration en chloroquine dans le sang total de $1,71 \text{ } \mu\text{g.mL}^{-1}$ soit $1,71 \text{ mg.L}^{-1}$

QUESTION N° 5 :

Lors de la mesure d'absorbance, sous quelle forme se trouve la chloroquine ?

Proposition de réponse

La mesure d'absorbance étant réalisée en milieu acide, la chloroquine est sous forme acide / protonnée (BH^+)

Enoncé

Un médicament, dont la pharmacocinétique suit un modèle monocompartimental, est perfusé à un patient par voie intraveineuse selon une vitesse de perfusion de 500 mg.h^{-1} .

La perfusion a duré 24 heures. Les concentrations plasmatiques mesurées sont les suivantes :

Temps (h)	Conc (mg.L^{-1})
2	3,2
10	9,3
16	10,0
24	10,2

Questions**QUESTION N° 1 :**

Déterminer la clairance d'élimination plasmatique de ce médicament chez ce patient.

Proposition de réponse

Les concentrations plasmatiques en fin de perfusion peuvent être considérées comme des concentrations à l'état d'équilibre (C_{ss}) car la différence est négligeable entre les valeurs à 16 et 24 h :

$$C_{ss} = R_0 / CL = 10,2 \text{ mg.L}^{-1}, \text{ soit } CL = 500 (\text{mg.h}^{-1}) / 10,2 (\text{mg.L}^{-1}) = 48 \text{ L.h}^{-1}$$

QUESTION N° 2 :

En tenant compte de la concentration au temps 2 h, déterminer la demi-vie d'élimination.

Proposition de réponse

L'équation qui décrit les concentrations plasmatiques en fonction du temps pour un médicament perfusé par voie IV est : $C(t) = C_{ss} \times (1 - e^{-kt})$

Au temps 2 h : $3,2 = 10,2 \times (1 - e^{-2k})$ soit k (constante de vitesse d'élimination) = $0,19 \text{ h}^{-1}$;

donc $T_{1/2} = 0,7 / k = 3,6 \text{ h}$.

QUESTION N° 3 :

Déterminer le volume de distribution plasmatique.

Proposition de réponse

$$V_d = CL / k = 252 \text{ L}$$

QUESTION N° 4 :

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

Quelle est la quantité de médicament présent dans l'organisme :

- a) A la fin de la perfusion ?
- b) Quatre heures après la fin de la perfusion ?

Proposition de réponse

$Q(t) = V_d \times C(t)$ (définition du volume de distribution plasmatique)

a) A la fin de la perfusion :

$$Q(\text{fin de perf}) = 2598 \text{ mg}$$

b) Quatre heures après la fin de la perfusion :

$$C(t) = C(\text{fin de perf}) \times e^{-kt}$$

$$C = 10,2 \times e^{-0,19 \times 4} = 4,8 \text{ mg.L}^{-1}$$

$$Q = 252 \times 4,8 = 1212 \text{ mg}$$

QUESTION N° 5 :

Quelle est la vitesse d'élimination :

- a) A la fin de la perfusion ?
- b) Quatre heures après la fin de la perfusion ?

Proposition de réponse

Vitesse d'élimination (dQ/dt) = $CL \times C(t)$ (définition de la clairance d'élimination plasmatique)

a) A la fin de la perfusion : Vitesse d'élimination = $48 \times 10,2 = 490 \text{ mg.h}^{-1}$

b) Au temps 4 heures après la fin de la perfusion : $48 \times 4,8 = 230 \text{ mg.h}^{-1}$

QUESTION N° 6 :

Sachant que la clairance rénale de ce médicament représente habituellement le quart de la clairance totale d'élimination,

- a) Calculer la vitesse d'élimination rénale à la fin de la perfusion.
- b) Quelle est la quantité éliminée sous forme inchangée attendue dans les urines durant les 4 heures qui précèdent la fin de la perfusion (du temps 20 h à 24 h) ?
- c) Quelle est la quantité éliminée sous forme inchangée attendue dans les urines durant les 4 heures qui suivent la fin de perfusion (du temps 24 h à 28 h) ?

Proposition de réponse

Clairance rénale d'élimination (CL_r) = $1/4 \times CL = 12 \text{ L.h}^{-1}$

Vitesse d'élimination rénale (dQ_r/dt) = $CL_r \times C(t)$ (définition de la clairance rénale d'élimination plasmatique)

a) A la fin de la perfusion : Vitesse d'élimination rénale = $12 \times 10,2 = 122 \text{ mg.h}^{-1}$

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

b) Durant les 4 h qui précèdent la fin de la perfusion, les concentrations plasmatiques ont été stables (C_{ss} atteint au temps 16 h, et donc *a fortiori* au temps 20 h) : donc la vitesse d'élimination rénale a été constamment de 124 mg/h, soit $4 \times 122 = 488$ mg attendus sous forme inchangée dans les urines.

Autre méthode : étant à l'état d'équilibre, la quantité totale éliminée durant ces 4 h est égale à la quantité perfusée (soit 2 g), et donc 1/4 ont été éliminés dans les urines : 500 mg.

c) Durant les 4 h qui ont suivi la fin de perfusion : la quantité de médicament présent dans l'organisme est passée de 2598 à 1212 mg, soient 1386 mg éliminés dont on attend 1/4 dans les urines soient 346 mg.

Enoncé

Dans un hôpital, un nouveau test biologique (PCA3 pour *Prostate Cancer Gene 3*) est évalué dans le cadre du diagnostic du cancer de la prostate. Le test est réalisé chez 400 patients atteints de cancer de la prostate objectivé par un examen anatomopathologique et chez 600 témoins hospitalisés indemnes de cancer de la prostate et d'adénome de la prostate.

Les résultats sont présentés dans le tableau suivant :

	Test Positif	Test Négatif
Témoins	80	520
Cancer Stade I	80	20
Cancer Stade II	120	20
Cancer Stade III	98	12
Cancer Stade IV	45	5

Questions**QUESTION N° 1 :**

Définir et calculer la sensibilité et la spécificité du test (tous stades de cancer de la prostate confondus).

Proposition de réponse

La sensibilité est la probabilité d'avoir un test positif lorsqu'on est atteint d'un cancer de la prostate.

$Se = \text{Effectif des sujets ayant un test positif parmi les sujets malades} / \text{Effectif total des sujets malades}$

$Se = 343 / 400$

$Se = 0,86$

La spécificité est la probabilité d'avoir un test négatif lorsqu'on est indemne de cancer de la prostate

$Sp = \text{Effectif des sujets présentant un test négatif parmi les sujets non malades (témoins)} / \text{Effectif total des témoins}$

$Sp = 520 / 600$

$Sp = 0,87$

QUESTION N° 2 :

En France, chez les hommes de plus de 65 ans, la prévalence du cancer de la prostate est de 10 %.

Si le test précédent est appliqué à cette population, calculer alors la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative.

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

La sensibilité et la spécificité ne changent pas (caractéristiques intrinsèques au test).

Pour la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative, deux modes de calcul sont possibles :

Mode de calcul 1 :

- $VPP = Se * P / ((Se * P) + (1 - Sp) * (1 - P))$ où P est la prévalence

$$VPP = 0,86 * 0,1 / ((0,86 * 0,1) + (1 - 0,87) * (1 - 0,1)) = 0,42$$

- $VPN = Sp * (1 - P) / (Sp * (1 - P) + (1 - Se) * P)$

$$VPN = 0,87 * (1 - 0,1) / (0,87 * (1 - 0,1) + (1 - 0,86) * 0,1) = 0,98$$

Mode de calcul 2 :

Connaissant la sensibilité et la spécificité du test, pour une prévalence de 10 %, la répartition entre malades et non malades (pour 100 personnes) est indiquée dans la tableau suivant :

	Malades	Non malades
test positif T+	8,6	11,7
test négatif T-	1,4	78,3
	10	90

La VPP est la probabilité d'être malade sachant que le test est positif.

$VPP = \text{effectif des malades ayant un test positif} / \text{effectif total des sujets ayant un test positif}$

$$= 8,6 / (8,6 + 11,7) = 0,42$$

La VPN est la probabilité de ne pas être malade sachant que le test est négatif.

$VPN = \text{effectif des non malades ayant un test négatif} / \text{effectif total des sujets ayant un test négatif}$

$$= 78,3 / (78,3 + 1,4) = 0,98$$

QUESTION N° 3 :

Si la prévalence du cancer de la prostate augmente dans la population masculine, comment évoluent la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative du test ?

Proposition de réponse

La sensibilité et la spécificité (caractéristiques intrinsèques du test) ne varient pas.

Si la prévalence augmente, la VPP du test augmente et la VPN diminue.

QUESTION N° 4 :

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

Quelle méthodologie faut-il utiliser pour savoir si ce nouveau test PCA3 est plus performant que le dosage sérique du PSA ? Justifier.

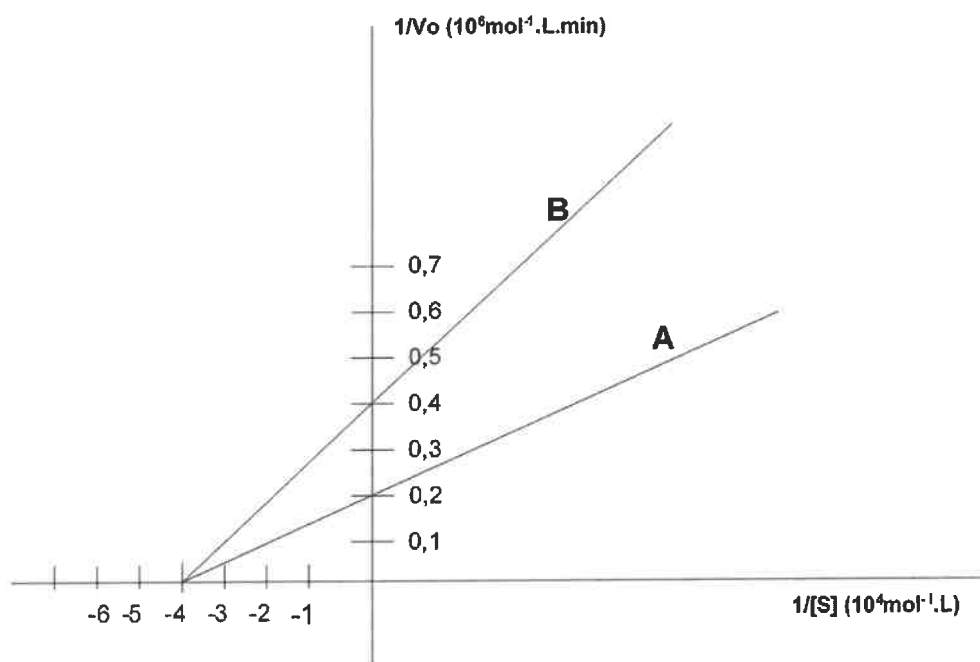
Proposition de réponse

Il faut construire des courbes ROC (*Receiver Operating Characteristics*) à partir des sensibilités et spécificités de chaque test.

La comparaison des aires sous la courbe correspondant à chacun des tests permet de définir le test le plus performant. Plus l'aire sous la courbe est importante, plus le test est performant.

Enoncé

La droite A de la figure ci-dessous représente les résultats d'une étude cinétique de l'activité d'une enzyme E sur son substrat S dans des conditions bien définies.

**Questions****QUESTION N° 1 :**

- Donner l'équation correspondant à cette droite (sans valeur numérique).
- Calculer le K_m de l'enzyme pour son substrat.
- Calculer la V_{max} .
- A quoi correspond la pente de cette droite ? Calculer sa valeur en précisant les unités.

Proposition de réponse

- $1/V_o = (K_m/V_{max}) \times (1/[S]) + 1/V_{max}$
- $-1/K_m = -4 \times 10^4 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L}$; $K_m = 0,25 \times 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$
- $1/V_{max} = 0,2 \times 10^6 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{min}$; $V_{max} = 5 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$
- Pente = K_m/V_{max} ; Pente = $(0,25 \times 10^{-4} \text{ L}^{-1}) / (5 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{min}^{-1})$; Pente = 5 min

QUESTION N° 2 :

La droite B représente les résultats d'une cinétique obtenue dans les mêmes conditions mais en présence dans le milieu d'incubation d'un inhibiteur (I) à une concentration de $[I] = 8 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$.

Dans quel type d'inhibition peut-on classer cet inhibiteur ? Justifier.

Proposition de réponse

En présence de l'inhibiteur :

$$1/V_{\text{max app}} = 0,4 \times 10^6 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{min}$$

$$V_{\text{max app}} = 2,5 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$$

La V_{max} diminue en présence de l'inhibiteur et le K_m est inchangé.

Il s'agit donc d'une inhibition non compétitive.

QUESTION N° 3 :

Calculer la constante d'inhibition (K_i) de l'inhibiteur I pour l'enzyme E.

Proposition de réponse

En présence de l'inhibiteur :

$$V_{\text{max app}} = V_{\text{max}} / (1 + [I]/K_i)$$

$$V_{\text{max}}/V_{\text{max app}} = 1 + [I]/K_i$$

$$5/2,5 = 2 = 1 + [I]/K_i$$

$$[I]/K_i = 1$$

$$K_i = 8 \cdot 10^{-5} \text{ M.}$$

QUESTION N° 4 :

a) Calculer le pourcentage d'inhibition pour une concentration en substrat $[S] = 10 K_m$ et une concentration en inhibiteur $[I] = 8 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$.

b) Quelle est l'évolution prévisible de ce pourcentage d'inhibition quand on augmente la concentration en substrat du milieu d'incubation sans modifier la concentration en inhibiteur ?

Proposition de réponse

a) En l'absence d'inhibiteur et pour une $[S] = 10 K_m$:

$$V_o = V_{\text{max}} \times (10/11), \text{ soit } V_o = 5 \times (10/11) = 4,54 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$$

En présence de l'inhibiteur et pour une $[S] = 10 K_m$:

$$V_o \text{ app} = V_{\text{max app}} \times (10/11), \text{ soit } V_o \text{ app} = 2,5 \times (10/11) = 2,27 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$$

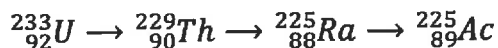
$$\text{Le pourcentage d'inhibition} = [(V_o - V_o \text{ app})/V_o] \times 100 = [(4,54 - 2,27)/4,54] \times 100 = 50 \%$$

b) Pour une inhibition non compétitive, le pourcentage d'inhibition est indépendant de la concentration en substrat $[S]$, puisqu'il n'y a pas de compétition entre S et I. Il n'y aura donc pas de variation du pourcentage d'inhibition.

Enoncé

L'actinium-225 est un isotope métallique émetteur de particules alpha, utilisé pour la radiothérapie interne vectorisée. Cet isotope est issu de la filière de retraitement de l'uranium-233, particulièrement utilisé dans les années 1950-1970 comme source potentielle de matériaux fissiles pour des applications militaires ou civiles.

La filiation radioactive permettant d'obtenir l'actinium-225 est la suivante :



L'industrie pharmaceutique a réussi à isoler le thorium-229 issu de l'uranium-233 et à le conditionner sous forme de générateurs afin d'assurer l'approvisionnement des services de médecine nucléaire en actinium-225.

Données :

$$T_{1/2} \text{ de } {}^{229}\text{Th} = 7340 \text{ ans}$$

$$T_{1/2} \text{ de } {}^{225}\text{Ac} = 9,92 \text{ jours}$$

$$1 \text{ an} = 365,25 \text{ jours}$$

$$\text{masse atomique du fer} = 55,845 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$\text{masse atomique du thorium-229} = 229,000 \text{ g.mol}^{-1}$$

$$N_{\text{Avogadro}} = 6,02.10^{23} \text{ mol}^{-1}$$

Questions**QUESTION N° 1 :**

L'approvisionnement européen en actinium-225 dépend d'une source d'uranium-233 détenue par un laboratoire. Cette source a permis d'isoler 5,55 GBq de thorium-229. Quelle est la masse (en mg) de thorium-229 détenue par ce laboratoire ?

Proposition de réponse

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

$$T = 7340 \text{ ans} = 7340 \times 365,25 \times 24 \times 3600 = 2,316.10^{11} \text{ s}$$

$$= 2,992.10^{-12} \text{ s}^{-1}$$

$$A = N \lambda ; N = 5,55.10^9 / 2,992.10^{-12} = 1,855.10^{21} \text{ noyaux de Th-229}$$

$$n = \frac{N}{N_{\text{avogadro}}}$$

$$n = 3,08.10^{-3} \text{ mol}$$

$$m = n \times M = 0,7055 \text{ g} = 705,5 \text{ mg de Th-229}$$

QUESTION N° 2 :

L'actinium-225 issu de cette source est obtenu sous la forme de sel de nitrate d'actinium et contient des impuretés métalliques non radioactives (principalement du fer) à hauteur de 0,25 µg par MBq d'actinium-225. Quelle est la proportion (en %) de noyau d'actinium-225 par rapport à l'ensemble des noyaux de fer en solution ?

Proposition de réponse

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

$$T = 9,92 \text{ jours} = 9,92 \times 24 \times 3600 = 8,571 \cdot 10^5 \text{ secondes}$$

$$= 8,087 \cdot 10^{-7} \text{ s}^{-1}$$

$$\text{Soit, pour 1 MBq d'Ac-225 : } N = 1 \cdot 10^6 / 8,087 \cdot 10^{-7} = 1,237 \cdot 10^{12} \text{ noyaux d'actinium-225 (car } A = N)$$

Pour le fer :

$$n = \frac{m}{M}$$

$$n = 0,25 \cdot 10^{-6} / 55,845 = 4,477 \cdot 10^{-9} \text{ moles de fer}$$

$$n = \frac{N}{N_{\text{avogadro}}}$$

$$\text{Soit : } N = 4,477 \cdot 10^{-9} \times 6,02 \cdot 10^{23} = 2,695 \cdot 10^{15} \text{ noyaux de fer par MBq d'actinium-225}$$

$$\% \text{ actinium-225} = 1,237 \cdot 10^{12} / 2,695 \cdot 10^{15} = 0,046 \%$$

0,046 % des atomes métalliques présents en solution sont des atomes d'actinium-225

QUESTION N° 3 :

Un service de médecine nucléaire reçoit 37 MBq d'actinium-225 pour réaliser une préparation radiopharmaceutique à l'aide d'un peptide de masse molaire 987,9 g.mol⁻¹. Un mg de peptide marqué sera injecté au patient.

On suppose que la totalité de l'actinium-225 est complexée à une molécule de peptide et qu'une molécule de peptide ne peut être radiomarkée que par un seul atome d'actinium-225.

Quelle est la proportion de peptide radiomarké à l'actinium-225 par rapport à la quantité de peptide injecté au patient ?

Proposition de réponse

$$n = \frac{m}{M}$$

$$n_{\text{peptide}} = 1 \cdot 10^{-3} / 987,9 = 1,012 \cdot 10^{-6} \text{ mol de peptide}$$

$$\text{Pour l'actinium-225 : } = 8,087 \cdot 10^{-7} \text{ s}^{-1}$$

$$N_{\text{actinium-225}} = 37 \cdot 10^6 / 8,087 \cdot 10^{-7} = 4,575 \cdot 10^{13} \text{ noyaux d'actinium-225 dans 37 MBq}$$

$$n_{\text{actinium-225}} = 7,600 \cdot 10^{-11} \text{ mol d'actinium-225}$$

$$\text{Proportion de peptide radiomarké : } 7,600 \cdot 10^{-11} / 1,012 \cdot 10^{-6} = 7,51 \cdot 10^{-5} = 0,0075 \%$$

QUESTION N° 4 :

La radiopharmacie reçoit 37 MBq le lundi matin à 8 h 00. La préparation du peptide radiomarqué s'effectue le mercredi matin et conduit à un volume final de préparation de 10 mL.

Sachant que la posologie pour un patient est de 10 MBq, quel volume doit-on injecter au patient le mercredi matin à 10 h 00 ?

Proposition de réponse

$$T = 9,92 \text{ j} = 9,92 \times 24 = 238,08 \text{ h}$$

$$t = 2 \text{ j} + 2 \text{ h} = 48 + 2 = 50 \text{ h}$$

$$A = A_0 e^{\frac{-\ln 2}{T} t} = 37 e^{\frac{-\ln 2}{238,08} 50}$$

$$A = 31,99 \text{ MBq à } 10 \text{ h } 00 \text{ le mercredi matin}$$

$$\text{Activité volumique : } AV = 31,99 / 10 = 3,199 \text{ MBq/mL}$$

$$\text{Volume nécessaire pour } 10 \text{ MBq} = 3,13 \text{ mL}$$

(Remarque : 3,12 mL accepté si AV arrondie à 3,2 MBq/mL)

QUESTION N° 5 :

Le médicament radiopharmaceutique injecté présente une demi-vie biologique de 6 heures. Quelle est la période effective de ce radiopharmaceutique ?

Proposition de réponse

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

$$\frac{1}{T_{\text{effective}}} = \frac{1}{6} + \frac{1}{238,08}$$

$$T_{\text{effective}} = 5,85 \text{ h}$$

QUESTION N° 6 :

Après une succession d'émissions alpha et bêta moins, l'actinium-225 ($Z = 89$) aboutit au bismuth-209 ($Z = 83$) stable. Combien observe-t-on de particules alpha et de particules bêta moins, émises lors de cette filiation radioactive ?

Proposition de réponse

On passe de $A = 225$ (actinium-225) à $A = 209$ (bismuth-209), soit une perte de 16 nucléons.

Seules les émissions alpha sont non-isobariques. A chaque émission alpha on perd 4 nucléons, soit 4 émissions alpha au cours de la filiation.

Chaque émission alpha engendre la perte de 2 protons. Nous avons 4 émissions alpha donc une perte de 8 protons.

Exercice N° 5 (40 points)

Or, entre l'actinium ($Z = 89$) et le bismuth ($Z = 83$) nous n'avons perdu que 6 protons. Il faut donc en gagner 2 pour compenser la perte due aux émissions alpha. La transformation radioactive qui permet de gagner des protons est l'émission bêta moins. Chaque émission bêta moins fait gagner 1 proton. Il faut par conséquent 2 émissions bêta moins au cours de la filiation de l'actinium.

Au total, nous observons au cours de cette filiation de l'actinium-225 : 4 émissions alpha et 2 émissions bêta moins.