

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

On dissout 8,20 g d'acétate de sodium dans un litre d'une solution aqueuse d'acide acétique  $10^{-1}$  M.  
On obtient la solution A.

Données :

masse molaire de  $\text{CH}_3\text{COONa}$  :  $82,0 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$  ;  $\text{pK}_a$  du couple  $\text{CH}_3\text{COOH} / \text{CH}_3\text{COO}^-$  : 4,75.

**Questions****QUESTION N° 1 :**

Calculer le pH de la solution A.

**QUESTION N° 2 :**

Calculer la molarité de la solution A.

**QUESTION N° 3 :**

A 100 mL de la solution A, on ajoute  $10^{-3}$  mole d'hydroxyde de sodium.  
Calculer la variation du pH, en négligeant la variation du volume.

**QUESTION N° 4 :**

On dispose d'une solution molaire d'acide chlorhydrique et d'une solution molaire d'hydroxyde de sodium.  
On veut préparer 500 mL d'une solution tampon acétique décimolaire de pH égal à 5,00 à partir de 250 mL de la solution A. Comment procéder ?

**QUESTION N° 5 :**

Si l'on veut préparer une solution tampon acétique décimolaire de pH égal à 6,00, peut-on utiliser la solution A ?  
Justifier.

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

La mortalité toutes causes confondues est étudiée au cours d'une enquête épidémiologique dans les régions A et B. Pour chaque population (A et B), les effectifs par tranche d'âge et les nombres de décès enregistrés sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Effectifs et nombres de décès dans les populations A et B ; effectifs de la population de référence.

Tranches d'âge (ans)	Effectif population A	Nombre de décès population A	Effectif population B	Nombre de décès population B	Effectif population de référence
Moins de 20	1000	30	4500	40	10000
20-39	2500	30	3000	50	20000
40-59	3500	40	5500	60	45000
60-79	5000	90	5000	50	50000
80 et plus	8000	380	2000	140	40000

**Questions****QUESTION N° 1 :**

Pour la population A, calculer les taux de mortalité spécifiques par tranche d'âge (exprimés pour 100 personnes).

**QUESTION N° 2 :**

Pour chaque population (A et B), définir et calculer le taux brut de mortalité (exprimé pour 100 personnes). Est-il pertinent de comparer directement la mortalité entre les populations A et B sur la base des taux bruts de mortalité ? Justifier.

**QUESTION N° 3 :**

A partir des données fournies, comment comparer la mortalité de la population A à celle de la population B, en tenant compte de la structure en âge des deux populations ? Décrire brièvement le principe de la (des) méthode(s) proposée(s).

**QUESTION N° 4 :**

En utilisant les données de la population de référence (Tableau 1), calculer les taux de mortalité standardisés sur l'âge pour la population A et la population B. Interpréter les résultats.

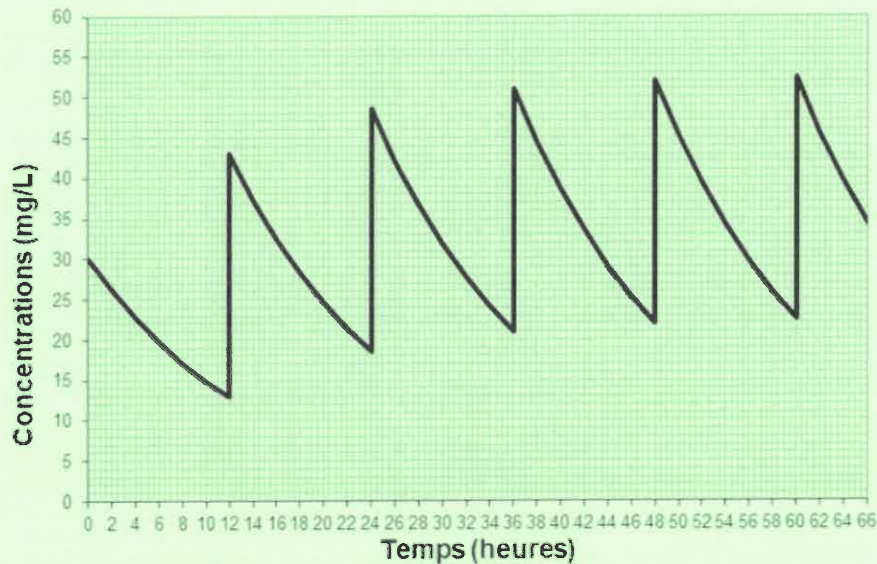
## EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION

## Exercice N° 3 (40 points)

Enoncé

Le médicament M a été injecté à un volontaire sain par voie IV de façon répétée, à la dose de 2,5 g, toutes les 12 heures.

La figure ci-dessous représente l'évolution des concentrations plasmatiques du médicament M en fonction du temps :

Questions**QUESTION N° 1 :**

Déterminer pour le médicament M, chez ce sujet :

- le volume de distribution
- le temps de demi-vie d'élimination
- la clairance d'élimination

**QUESTION N° 2 :**

La concentration de médicament M dans l'urine recueillie entre le temps 0 (1<sup>re</sup> injection) et le temps 12 h (juste avant la 2<sup>e</sup> injection) est de 96 mg/L pour un volume d'urine de 350 mL.

Quelle est la clairance rénale de M ?

**QUESTION N° 3 :**

Déterminer le facteur d'accumulation (R) du médicament M par les 2 méthodes suivantes :

- graphiquement
- par le calcul, à partir des paramètres pharmacocinétiques précédemment déterminés

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

Calculer l'AUC entre deux injections à l'état d'équilibre.

**QUESTION N° 5 :**

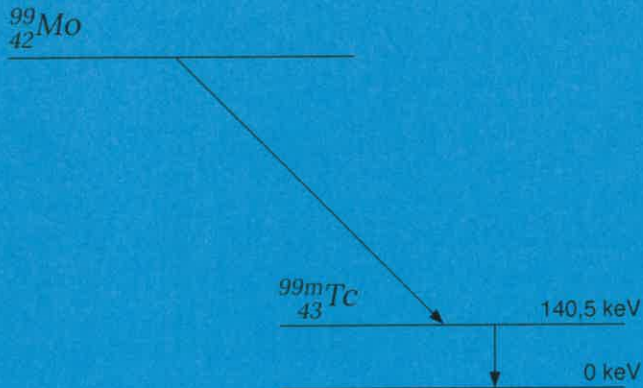
Quelle est la quantité de médicament M attendue dans l'urine dans l'intervalle 60 h – 72 h ?

## EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION

## Exercice N° 4 (40 points)

Enoncé

La scintigraphie pulmonaire est un examen de référence dans le diagnostic de l'embolie pulmonaire. Elle est basée sur l'injection au patient de MacroAgrégats d'Albumine humaine (MAA), marqués au technétium-99 métastable ( $^{99m}\text{Tc}$ ), disponible sous la forme d'un éluat de pertechnétate de sodium ( $^{99m}\text{TcO}_4^-$ ,  $\text{Na}^+$ ) issu d'un générateur de molybdène-99 ( $^{99}\text{Mo} / ^{99m}\text{Tc}$ ), selon le schéma de désintégration suivant :

Questions

## QUESTION N° 1 :

Compléter les 2 réactions de filiation radioactive en précisant le ou les types de rayonnements émis :



## QUESTION N° 2 :

Calculer en  $\text{s}^{-1}$  les constantes radioactives du molybdène-99 et du technétium-99m (métastable).

Données :

- période physique du molybdène-99 :  $T_1 = 66$  heures
- période physique du technétium-99m :  $T_2 = 6$  heures

## QUESTION N° 3 :

Une activité de 148 MBq de  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA est administrée à un patient. Calculer le nombre de noyaux de technétium-99m correspondant.

## EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION

## Exercice N° 4 (40 points)

## QUESTION N° 4 :

Sachant que cette activité injectée correspond à 300 000 particules de  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA injectées, déterminer le nombre moyen d'atomes de  $^{99m}\text{Tc}$  greffés sur chaque molécule de macroagrégat.

## QUESTION N° 5 :

Après injection intraveineuse, 80 % des  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA sont retenus au niveau des artérioles précapillaires au moment de leur premier passage dans les poumons. Sachant que l'organisme humain possède 300 millions de ces artérioles, calculer la proportion d'artérioles qui seront temporairement obstruées suite à cette injection.

## QUESTION N° 6 :

Afin d'adapter cette exploration de perfusion pulmonaire à l'imagerie TEP (Tomographie par Emission de Positons), une radiopharmacie développe le marquage des MAA par un émetteur bêta+, le gallium-68 ( $^{68}\text{Ga}$ ). Ce radionucléide est également obtenu à partir d'un générateur, utilisant le germanium-68 comme élément père, selon la filiation suivante :



Expliquer le mécanisme de transformation nucléaire de capture électronique, notée « CE », dans l'équation ci-dessus.

## QUESTION N° 7 :

Quelle est l'intensité de l'émission bêta+ lors de la désintégration du  $^{68}\text{Ga}$  décrite dans l'équation de la question précédente ?

## QUESTION N° 8 :

En parallèle, une étude de radioprotection montre que pour une même valeur d'activité injectée, la dose efficace reçue par le manipulateur lors d'une TEP pulmonaire au  $^{68}\text{Ga}$ -MAA est 2,5 fois supérieure à celle reçue lors de la réalisation d'une scintigraphie pulmonaire au  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA.

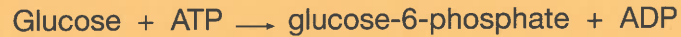
- En quelle unité s'exprime la dose efficace ?
- Expliquer l'origine de la différence de dose efficace entre les examens au  $^{68}\text{Ga}$ -MAA et au  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA.

## EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION

## Exercice N° 5 (40 points)

**Enoncé**

L'hexokinase (EC 2.7.1.1) catalyse la réaction suivante :



Dans les conditions retenues pour la mesure de son activité enzymatique, les  $K_m$  respectifs de l'hexokinase pour le glucose et l'ATP sont tous les deux égaux à  $0,1 \cdot 10^{-3}$  M.

On prépare les solutions mères suivantes :

S1: tampon triéthanolamine 100 mM, pH 7,6

S2 : glucose 550 mM dans S1

S3 : ATP 81 mM dans S1

S4 :  $\text{MgCl}_2$  100 mM dans S1

Le milieu réactionnel, préincubé à 37 °C, contient : 1,5 mL de S1, 1,2 mL de S2, 0,1 mL de S3, 0,2 mL de S4. On rajoute 0,04 mL d'une préparation P d'hexokinase.

La concentration de glucose-6-phosphate formé est de  $1,2 \cdot 10^{-5}$  M au bout de 3 min et de  $2,0 \cdot 10^{-5}$  M au bout de 5 min.

**Questions****QUESTION N° 1 :**

Calculer la vitesse réactionnelle (en  $\text{mol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$ ) en vérifiant que l'on est dans des conditions de vitesse initiale.

**QUESTION N° 2 :**

La vitesse initiale ( $v_0$ ) mesurée correspond-elle à la vitesse maximale ( $V_{\text{max}}$ ) ? Justifier.

**QUESTION N° 3 :**

Calculer la concentration en activité enzymatique (en U/L) contenue dans la préparation P.

**EPREUVE D'EXERCICES D'APPLICATION****Exercice N° 5 (40 points)****QUESTION N° 4 :**

La glucosamine est également un substrat de l'hexokinase. Le  $K_m$  de l'hexokinase pour la glucosamine est de  $1,5 \cdot 10^{-3}$  M.

Les activités moléculaires spécifiques de l'hexokinase sont respectivement de  $80\,000 \text{ min}^{-1}$  pour le glucose et  $56\,000 \text{ min}^{-1}$  pour la glucosamine.

On remplace la solution S2 de glucose par une solution de glucosamine à la même concentration. Les autres conditions réactionnelles restent identiques.

Calculer l'activité enzymatique (en U/L) de la préparation P mesurée en présence de glucosamine.

**QUESTION N° 5 :**

Pour mesurer la vitesse de formation du glucose-6-phosphate dans l'expérience décrite dans l'énoncé, on utilise la réaction catalysée par la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD).

- a) Écrire la réaction catalysée par la G6PD.
- b) A quelle longueur d'onde les mesures d'absorbance seront-elles réalisées ? Dans quel sens variera l'absorbance ? Justifier.
- c) Quelles sont les conditions liées aux concentrations de G6PD et du co-substrat dans le milieu réactionnel ? Justifier.

3

**EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION**

**Exercice N° 1 (40 points)**

**Enoncé**

On dissout 8,20 g d'acétate de sodium dans un litre d'une solution aqueuse d'acide acétique  $10^{-1}$  M.

On obtient la solution A.

Données :

masse molaire de  $\text{CH}_3\text{COONa}$  :  $82,0 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$  ;  $\text{pKa}$  du couple  $\text{CH}_3\text{COOH} / \text{CH}_3\text{COO}^-$  : 4,75.

**Questions**

**QUESTION N° 1 :**

Calculer le pH de la solution A.

**Proposition de réponse**

8,2 g de  $\text{CH}_3\text{COO}^-\text{Na}^+$  correspondent à  $8,2 / 82 = 0,1$  mol dans 1 litre de solution  
soit  $[\text{CH}_3\text{COO}^-] = 0,1 \text{ M}$

La concentration en acide acétique est également de 0,1 M.

Il s'agit d'un mélange d'acide et de base conjugués d'un même couple avec

$[\text{CH}_3\text{COO}^-] = [\text{CH}_3\text{COOH}]$

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{[\text{CH}_3\text{COO}^-]}{[\text{CH}_3\text{COOH}]} = 4,75$$

**QUESTION N° 2 :**

Calculer la molarité de la solution A.

**Proposition de réponse**

La solution A contient 0,1 mole de  $\text{CH}_3\text{COOH}$  et 0,1 mole de  $\text{CH}_3\text{COO}^-$

Molarité de la solution A =  $(0,1 + 0,1) / 1 = 0,2 \text{ mol/L}$  (0,2 M).

**QUESTION N° 3 :**

A 100 mL de la solution A, on ajoute  $10^{-3}$  mole d'hydroxyde de sodium.

Calculer la variation du pH, en négligeant la variation du volume.

**Proposition de réponse**

3

### EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

#### Exercice N° 1 (40 points)

100 mL de la solution A contiennent 10 mmol de  $\text{CH}_3\text{COOH}$  et 10 mmol de  $\text{CH}_3\text{COO}^-$ .

Si on ajoute 1 mmol de  $\text{OH}^-$ , on transforme 1 mmol de  $\text{CH}_3\text{COOH}$  en 1 mmol de  $\text{CH}_3\text{COO}^-$ .

Le nouveau mélange est tel que :

Quantité de  $\text{CH}_3\text{COO}^- = 11$  mmol

Quantité de  $\text{CH}_3\text{COOH} = 9$  mmol

d'où :

$$\text{pH} = 4,75 + \log \frac{11}{9} = 4,84$$

#### QUESTION N° 4 :

On dispose d'une solution molaire d'acide chlorhydrique et d'une solution molaire d'hydroxyde de sodium.

On veut préparer 500 mL d'une solution tampon acétique décimolaire de pH égal à 5,00 à partir de 250 mL de la solution A. Comment procéder ?

#### Proposition de réponse

La solution A a un pH de 4,75 et une molarité de 0,2 M.

Soit, n le nombre de moles contenues dans les 250 mL de la solution A 0,1 M :

$\text{pH} = \text{pKa}$ , donc  $n \text{ CH}_3\text{COOH} = n \text{ CH}_3\text{COO}^- = 0,25 \times 0,1 = 0,025$  mol soit 25 mmol

Pour un pH final de 5,00, il faut ajouter la solution de NaOH, 1 M

$$\text{pH} = 5,00 = 4,75 + \log \frac{\text{Qté acétate}}{\text{Qté acide acétique}}$$

Pour obtenir  $\text{pH} = 5,00$ , il faut ajouter une quantité y (mmol) de  $\text{OH}^-$  telle que

$$5,00 = 4,75 + \log \frac{25 + y}{25 - y}$$

$$10 + 0,25 = 1,778 = \frac{25 + y}{25 - y} \qquad y = 7 \text{ mmol}$$

La solution de NaOH est molaire, il faudra ajouter 7 mL de solution NaOH.

Pour préparer le tampon acétique décimolaire de  $\text{pH} = 5,00$ , on mélangera 250 mL de solution A, 7 mL de solution de NaOH 1 M et eau qsp 500 mL.

#### QUESTION N° 5 :

Si l'on veut préparer une solution tampon acétique décimolaire de pH égal à 6,00, peut-on utiliser la solution A ?

Justifier.

#### Proposition de réponse

Le pH du tampon à préparer n'appartient pas au domaine de pH compris entre  $\text{pKa} - 1$  et  $\text{pKa} + 1$ .

On ne peut pas préparer cette solution tampon car le couple acide base de  $\text{pKa} 4,75$  ne convient pas.

**Enoncé**

La mortalité toutes causes confondues est étudiée au cours d'une enquête épidémiologique dans les régions A et B. Pour chaque population (A et B), les effectifs par tranches d'âge et les nombres de décès enregistrés sont présentés dans le tableau 1 :

Tableau 1 : Effectifs et nombres de décès dans les populations A et B ; effectifs de la population de référence

Tranches d'âge (ans)	Effectifs population A	Nombre de décès population A	Effectifs population B	Nombre de décès population B	Effectifs population de référence
moins de 20	1000	30	4500	40	10000
20-39	2500	30	3000	50	20000
40-59	3500	40	5500	60	45000
60-79	5000	90	5000	50	50000
80 et plus	8000	380	2000	140	40000

**Questions****QUESTION N° 1 :**

Pour la population A, calculer les taux de mortalité spécifiques par tranche d'âge (exprimés pour 100 personnes).

**Proposition de réponse**

Pour la population A, le taux de mortalité spécifique par tranche d'âge ( $t_x$ ) est calculé en faisant le rapport entre le nombre de décès de la tranche d'âge  $x$  et l'effectif de la tranche d'âge  $x$  :

- $t_x$  moins de 20 ans : 3,00 %
- $t_x$  20-39 ans : 1,20 %
- $t_x$  40-59 ans : 1,14 %
- $t_x$  60-79 ans : 1,80 %
- $t_x$  80 et plus : 4,75 %

**QUESTION N° 2 :**

Pour chaque population (A et B), définir et calculer le taux brut de mortalité (exprimé pour 100 personnes).

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

Est-il pertinent de comparer directement la mortalité entre les populations A et B sur la base des taux bruts de mortalité ? Justifier.

**Proposition de réponse**

Le Taux Brut de Mortalité (TBM) est calculé en faisant le rapport entre le nombre de décès toutes catégories d'âge confondues et l'effectif total de la population considérée.

$$TBM_A = 570 / 20\,000 \Rightarrow TBM_A = 2,85 \%$$

$$TBM_B = 340 / 20\,000 \Rightarrow TBM_B = 1,70 \%$$

Les taux bruts de mortalité renseignent sur la mortalité observée dans chacune des populations considérées.

Ils sont liés à la structure en âge des populations étudiées.

La différence de la structure en âge des populations A et B doit être prise en compte pour interpréter correctement les résultats obtenus.

On ne peut donc pas comparer directement les TBM.

**QUESTION N° 3 :**

A partir des données fournies, comment comparer la mortalité de la population A à celle de la population B, en tenant compte de la structure en âge des deux populations ?

Décrire brièvement le principe de la (des) méthode(s) proposée(s).

**Proposition de réponse**

La mortalité d'une population est d'autant plus importante que l'âge de la population est élevé.

Dans cet exercice, les deux populations présentent des structures en âge différentes (la population A est plus âgée que la population B). Les taux bruts de mortalité sont liés à la structure en âge de chacune des deux populations. Il faut donc calculer un taux de mortalité standardisé sur l'âge.

Avec les données disponibles, seule la méthode directe (ou méthode de la population-type) peut être appliquée. Elle consiste à appliquer les taux spécifiques de mortalité par tranches d'âge de la population étudiée aux effectifs des tranches d'âge correspondant d'une population de référence.

Le calcul doit être fait pour la population A et pour la population B.

**QUESTION N° 4 :**

En utilisant les données de la population de référence (Tableau 1), calculer les taux de mortalité standardisés sur l'âge pour la population A et la population B.

Interpréter les résultats.

**EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION****Exercice N°2 (40 points)****Proposition de réponse**Taux de mortalité standardisé pour la population A :

Etape 1 : Calcul des décès attendus ( $n_x$ ) avec la structure en âge dans la population de référence en utilisant les taux de mortalité spécifiques par tranche d'âge de la population A :

-  $n_x$  moins de 20 ans :  $10000 \cdot 3/100 = 300$

-  $n_x$  20-39 ans : 240

-  $n_x$  40-59 ans : 514

-  $n_x$  60-79 ans : 900

-  $n_x$  80 et plus : 1900

Soit 3854 décès attendus pour la population A.

Etape 2 : Le taux de mortalité standardisé sur l'âge pour la population A est calculé en faisant le rapport entre le nombre de décès attendus (3854) sur l'effectif total de la population de référence (165 000) soit 2,33 %.

Taux de mortalité standardisé pour la population B :

Le même calcul est effectué pour la population B, avec respectivement les résultats suivants : 89, 333, 491, 500, 2800.

Soit 4213 décès attendus pour la population B.

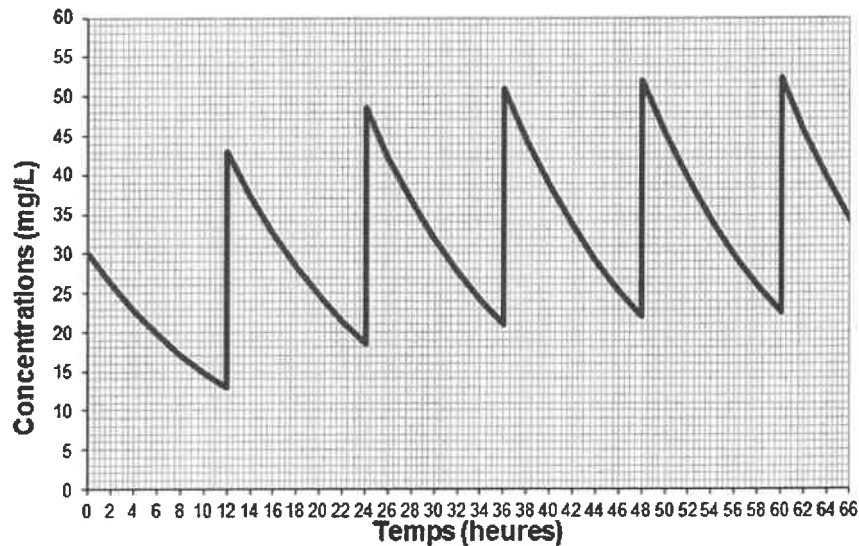
Le taux standardisé pour la population B est de 2,55 %.

Après standardisation éliminant l'influence de l'âge, la mortalité standardisée est plus élevée dans la population B que dans la population A.

### Enoncé

Le médicament M a été injecté à un volontaire sain par voie IV de façon répétée, à la dose de 2,5 g, toutes les 12 heures.

La figure ci-dessous représente l'évolution des concentrations plasmatiques du médicament M en fonction du temps :



### Questions

#### QUESTION N° 1 :

Déterminer pour le médicament M, chez ce sujet :

- le volume de distribution
- le temps de demi-vie d'élimination
- la clairance d'élimination

#### Proposition de réponse

A la 1<sup>ère</sup> injection :

$$V_d = \text{Dose} / C_{\max,1} = 2500 \text{ mg} / 30 \text{ mg/L} = 83,3 \text{ L}$$

$$T_{1/2} : \text{Temps pour observer } C_{\max,1} / 2 = 10 \text{ h}$$

$$CL = 0,7 \cdot V_d / T_{1/2} = 0,7 \cdot 83,3 / 10 = 5,83 \text{ L/h}$$

#### QUESTION N° 2 :

La concentration de médicament M dans l'urine recueillie entre le temps 0 (1<sup>ère</sup> injection) et le temps 12 h (juste avant la 2<sup>ème</sup> injection) est de 96 mg/L pour un volume d'urine de 350 mL.

Quelle est la clairance rénale de M ?

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

$$C_{u,1} = 96 \text{ mg/L}$$

$$Q_{u,1} \text{ (quantité éliminée dans l'urine entre la 1<sup>ère</sup> et la 2<sup>ème</sup> injection)} = 96 \times 0,35 = 33,6 \text{ mg}$$

$$CL_{\text{rénale}} = Q_{u,1} / AUC_{t,1}$$

avec  $AUC_{t,1}$  = aire sous la courbe entre la 1<sup>ère</sup> et la 2<sup>ème</sup> injection

$$AUC_{t,1} = C_{\text{max},1} / k - C_{\text{min},1} / k = 30 / 0,07 - 13 / 0,07 = 243 \text{ mg.h/L}$$

$$CL_{\text{rénale}} = 33,6 / 243 = 0,138 \text{ L/h}$$

**QUESTION N° 3 :**

Déterminer le facteur d'accumulation (R) du médicament M par les 2 méthodes suivantes :

- graphiquement
- par le calcul, à partir des paramètres pharmacocinétiques précédemment déterminés

**Proposition de réponse**

- Graphiquement :

La 6<sup>ème</sup> injection s'accompagne de concentrations similaires à celles de la 5<sup>ème</sup> injection : état d'équilibre considéré

atteint :  $C_{\text{max},6} = C_{\text{max},ss}$  (le calcul peut également être réalisé avec la  $C_{\text{min}}$  ou autre concentration)

$$R = C_{\text{max},ss} / C_{\text{max},1} = 52 / 30 = 1,73$$

- A partir des paramètres pharmacocinétiques :

$$R = 1 / (1 - e^{-k \cdot \tau}) \text{ avec } \tau \text{ (intervalle entre 2 injections)} = 12 \text{ h et } k = 0,7 / T_{1/2} = 0,07 \text{ h}^{-1}, R = 1,76$$

**QUESTION N° 4 :**

Calculer l'AUC entre deux injections à l'état d'équilibre.

**Proposition de réponse**

A l'état d'équilibre, AUC entre 2 injections :

$$AUC_{t,ss} = \text{AUC après la première injection extrapolée à l'infini} = \text{Dose} / CL = 2500 / 5,83 = 429 \text{ mg.h/L}$$

$$\text{(autre méthode : } AUC_{t,ss} = C_{\text{max},ss} / k - C_{\text{min},ss} / k \text{ ou aussi par } AUC_{t,ss} = R \times AUC_{t,1} \text{)}$$

**QUESTION N° 5 :**

Quelle est la quantité de médicament M attendue dans l'urine dans l'intervalle 60 h – 72 h ?

## EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

## Exercice N° 3 (40 points)

## Proposition de réponse

$$CL_{\text{rénale}} = Q_{u,ss} / AUC_{t,ss}$$
$$Q_{u,ss} = AUC_{t,ss} \times CL_{\text{rénale}} = 429 \times 0,138 = 59,3 \text{ mg}$$

Autre méthode :

$$\text{Quantité dans l'urine entre 2 injections à l'état d'équilibre} = R \cdot Q_{u,1} = 1,76 \times 33,6 = 59,1 \text{ mg}$$

Autre méthode :

A l'état d'équilibre, la quantité totale éliminée de M entre 2 injections = Dose

$$\text{Quantité éliminée dans les urines} = \text{Dose} \times CL_{\text{rénale}} / CL = 2500 \times 0,138 / 5,83 = 59,1 \text{ mg}$$

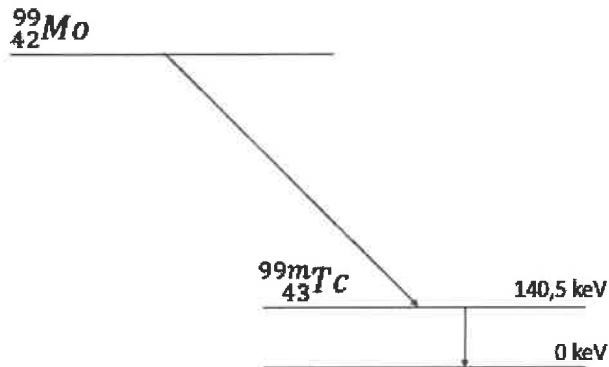
403952

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

Exercice N°4 (40 points)

**Enoncé**

La scintigraphie pulmonaire est un examen de référence dans le diagnostic de l'embolie pulmonaire. Elle est basée sur l'injection au patient de MacroAgrégats d'Albumine humaine (MAA), marqués au technétium-99 métastable ( $^{99m}\text{Tc}$ ), disponible sous la forme d'un éluat de pertechnétate de sodium ( $^{99m}\text{TcO}_4^-$ ,  $\text{Na}^+$ ) issu d'un générateur de molybdène-99 ( $^{99}\text{Mo} / ^{99m}\text{Tc}$ ), selon le schéma de désintégration suivant :



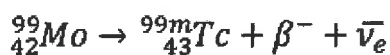
**Questions**

QUESTION N° 1 :

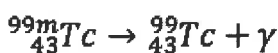
Compléter les 2 réactions de filiation radioactive en précisant le ou les types de rayonnements émis :



Proposition de réponse



Commentaire : sur le schéma de désintégration, on observe que le molybdène-99 se transforme en technétium-99m. On passe de 42 à 43 protons au cours de cette transformation. Il s'agit par conséquent d'une émission bêta moins qui s'accompagne de l'émission d'un antineutrino électronique. Remarque : bêta moins peut être noté  $e^-$  ou  ${}_{-1}^0e^-$



Commentaire : sur le schéma de désintégration, on observe que le technétium-99m se transforme en technétium-99. Il s'agit d'un isomérisme nucléaire qui s'accompagne de l'émission d'un photon gamma d'énergie  $E = h \cdot \nu$ .

403952

**EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION**

**Exercice N°4 (40 points)**

**QUESTION N° 2 :**

Calculer en  $s^{-1}$  les constantes radioactives du molybdène-99 et du technétium-99m (métastable).

Données :

- période physique du molybdène-99 :  $T_1 = 66$  heures

- période physique du technétium-99m :  $T_2 = 6$  heures

Proposition de réponse

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

Pour le Mo-99 :  $T = 66 \text{ h} = 66 \times 3\,600 \text{ s} = 237\,600 \text{ s}$

$$= 2,917 \cdot 10^{-6} \text{ s}^{-1}$$

Pour le Tc-99m :  $T = 6 \text{ h} = 6 \times 3\,600 \text{ s} = 21\,600 \text{ s}$

$$= 3,209 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1}$$

**QUESTION N° 3 :**

Une activité de 148 MBq de  $^{99m}\text{Tc-MAA}$  est administrée à un patient. Calculer le nombre de noyaux de technétium-99m correspondant.

Proposition de réponse

$$A = \lambda N$$

$$A = 148 \text{ MBq} = 148 \cdot 10^6 \text{ Bq}$$

$$= 3,209 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1}$$

$$N = 4,612 \cdot 10^{12} \text{ noyaux de Tc-99m}$$

**QUESTION N° 4 :**

403952

## EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION

### Exercice N°4 (40 points)

Sachant que cette activité injectée correspond à 300 000 particules de  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA injectées, déterminer le nombre moyen d'atomes de  $^{99m}\text{Tc}$  greffés sur chaque molécule de macroagrégat.

#### Proposition de réponse

Le nombre moyen d'atomes de Tc-99m par macroagrégat d'albumine (MAA) est de :

$$4,612 \cdot 10^{12} / 300\,000 = 15,37 \cdot 10^6 \text{ atomes de } ^{99m}\text{Tc} \text{ par MAA.}$$

### QUESTION N° 5 :

Après injection intraveineuse, 80 % des  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA sont retenus au niveau des artérioles précapillaires au moment de leur premier passage dans les poumons. Sachant que l'organisme humain possède 300 millions de ces artérioles, calculer la proportion d'artérioles qui seront temporairement obstruées suite à cette injection.

#### Proposition de réponse

80 % des 300.000 particules de MAA sont retenues, soit 240 000 MAA obstruant les artérioles.

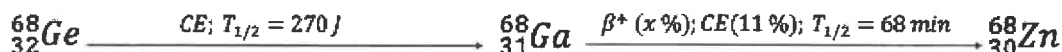
Sur  $300 \cdot 10^6$  d'artérioles, la proportion d'obstruction est de :

$$240 \cdot 10^3 / 300 \cdot 10^6 = 0,08 \%$$

0,08 % des artérioles pulmonaires sont embolisées par des MAA (soit 1 artériole / 1250).

### QUESTION N° 6 :

Afin d'adapter cette exploration de perfusion pulmonaire à l'imagerie TEP (Tomographie par Emission de Positons), une radiopharmacie développe le marquage des MAA par un émetteur bêta+, le gallium-68 ( $^{68}\text{Ga}$ ). Ce radionucléide est également obtenu à partir d'un générateur, utilisant le germanium-68 comme élément père, selon la filiation suivante :



Expliquer le mécanisme de transformation nucléaire de capture électronique, notée « CE », dans l'équation ci-dessus.

#### Proposition de réponse

Le noyau radioactif présentait un excès de protons. Au cours de cette transformation et afin de gagner en stabilité, le noyau va capturer un électron en orbite autour du noyau et permettre ainsi la transformation d'un proton en neutron ainsi que l'émission d'un neutrino électronique.

Complément de réponse : cette capture va permettre la transformation nucléaire d'un quark up en quark down par l'intermédiaire du boson  $W^+$ . Cette capture électronique engendre une lacune dans le cortège électronique qui conduira, par réarrangement du cortège, à l'émission d'un rayonnement X de fluorescence ou d'un électron Auger.

403952

**EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION**

**Exercice N°4 (40 points)**

**QUESTION N° 7 :**

Quelle est l'intensité de l'émission bêta+ lors de la désintégration du  $^{68}\text{Ga}$  décrite dans l'équation de la question précédente ?

**Proposition de réponse**

Dans cette transformation radioactive, si on observe 11 % de CE, il y aura de façon complémentaire 89 % d'émission bêta+.

**QUESTION N° 8 :**

En parallèle, une étude de radioprotection montre que pour une même valeur d'activité injectée, la dose efficace reçue par le manipulateur lors d'une TEP pulmonaire au  $^{68}\text{Ga-MAA}$  est 2,5 fois supérieure à celle reçue lors de la réalisation d'une scintigraphie pulmonaire au  $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$ .

- a) En quelle unité s'exprime la dose efficace ?
- b) Expliquer l'origine de la différence de dose efficace entre les examens au  $^{68}\text{Ga-MAA}$  et au  $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$ .

**Proposition de réponse**

- a) En dosimétrie, une dose efficace s'exprime en Sievert (Sv)

Remarque : la réponse Sv / MBq injecté peut être acceptée

- b) La différence de dose entre les 2 examens peut être expliquée par la différence d'énergie entre les photons du Tc-99m (140 keV) et des photons d'annihilation du Ga-68 (511 keV).

Remarque : De plus, dans 11 % des cas le Ga-68 se transforme par capture électronique dont le réarrangement s'effectuera par émission de rayons X de fluorescence ou d'électrons Auger qui auront pour conséquence d'augmenter (à la marge) la dosimétrie.

405279

**EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION**

**Exercice N°5 (40 points)**

**Enoncé**

L'hexokinase (EC 2.7.1.1) catalyse la réaction suivante :



Dans les conditions retenues pour la mesure de son activité enzymatique, les  $K_m$  respectifs de l'hexokinase pour le glucose et l'ATP sont tous les deux égaux à  $0,1 \cdot 10^{-3}$  M.

On prépare les solutions mères suivantes :

S1: tampon triéthanolamine 100 mM, pH 7,6

S2 : glucose 550 mM dans S1

S3 : ATP 81 mM dans S1

S4 :  $\text{MgCl}_2$  100 mM dans S1

Le milieu réactionnel, préincubé à 37 °C, contient : 1,5 mL de S1, 1,2 mL de S2, 0,1 mL de S3, 0,2 mL de S4.

On rajoute 0,04 mL d'une préparation P d'hexokinase.

La concentration de glucose-6-phosphate formé est de  $1,2 \cdot 10^{-5}$  M au bout de 3 min et de  $2,0 \cdot 10^{-5}$  M au bout de 5 min.

**Questions**

**QUESTION N° 1 :**

Calculer la vitesse réactionnelle (en  $\text{mol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$ ) en vérifiant que l'on est dans des conditions de vitesse initiale.

**Proposition de réponse**

Vitesse réactionnelle entre 0 et 3 min :  $1,2 \cdot 10^{-5} / 3 = 4 \cdot 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$

Vitesse réactionnelle entre 3 et 5 min :  $0,8 \cdot 10^{-5} / 2 = 4 \cdot 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$

La vitesse reste constante, on est dans des conditions de vitesse initiale pendant au moins 5 min.

**QUESTION N° 2 :**

La vitesse initiale ( $v_0$ ) mesurée correspond-elle à la vitesse maximale ( $V_{\max}$ ) ? Justifier.

**Proposition de réponse**

Concentrations des substrats dans le milieu réactionnel :

Glucose :  $550 \cdot 10^{-3} \times 1,2 / 3,04 = 217,1 \cdot 10^{-3}$  M, donc supérieure à  $10 K_m$ .

ATP :  $81 \cdot 10^{-3} \times 0,1 / 3,04 = 2,66 \cdot 10^{-3}$  M, donc supérieure à  $10 K_m$ .

Comme les concentrations en substrats sont saturantes, la vitesse initiale mesurée ( $4 \cdot 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$ ) correspond à la vitesse maximale.

405279

**EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION**

**Exercice N°5 (40 points)**

**QUESTION N° 3 :**

Calculer la concentration en activité enzymatique (en U/L) contenue dans la préparation P.

**Proposition de réponse**

$$1 \text{ U/L} = 1 \cdot 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$$

Concentration en activité enzymatique dans la préparation P :

$$4 \times 3,04 / 0,04 = 304 \text{ U/L.}$$

**QUESTION N° 4 :**

La glucosamine est également un substrat de l'hexokinase. Le  $K_m$  de l'hexokinase pour la glucosamine est de  $1,5 \cdot 10^{-3}$  M.

Les activités moléculaires spécifiques de l'hexokinase sont respectivement de  $80\,000 \text{ min}^{-1}$  pour le glucose et  $56\,000 \text{ min}^{-1}$  pour la glucosamine.

On remplace la solution S2 de glucose par une solution de glucosamine à la même concentration. Les autres conditions réactionnelles restent identiques.

Calculer l'activité enzymatique (en U/L) de la préparation P mesurée en présence de glucosamine.

**Proposition de réponse**

La concentration de glucosamine dans le milieu réactionnel ( $217,1 \cdot 10^{-3}$  M) est supérieure à  $10 K_m$ . On est dans des conditions de vitesse maximale.

L'activité moléculaire spécifique est la constante catalytique ( $K_{cat}$ )

$$\text{et } K_{cat} = V_{max} / [Et]$$

avec  $[Et]$  : concentration en enzyme totale,  $[Et] = V_{max} / K_{cat}$

La concentration en enzyme  $[Et]$  étant constante et les conditions réactionnelles identiques (en dehors de la nature du substrat), la valeur des rapports  $V_{max} / K_{cat}$  est identique, donc celle des rapports (activité enzymatique en U/L) /  $K_{cat}$  aussi.

Ainsi, l'activité enzymatique de la préparation P mesurée en présence de glucosamine est de :

$$(304/80\,000) \times 56\,000 = 218,8 \text{ U/L.}$$

**QUESTION N° 5 :**

Pour mesurer la vitesse de formation du glucose-6-phosphate dans l'expérience décrite dans l'énoncé, on utilise la réaction catalysée par la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD).

a) Ecrire la réaction catalysée par la G6PD.

b) A quelle longueur d'onde les mesures d'absorbance seront-elles réalisées ? dans quel sens variera l'absorbance ?

405279

**EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION**

**Exercice N°5 (40 points)**

Justifier.

c) Quelles sont les conditions liées aux concentrations de G6PD et du co-substrat dans le milieu réactionnel ? Justifier.

**Proposition de réponse**

a) Glucose-6-phosphate +  $\text{NADP}^+$   $\rightarrow$  6-phosphoglucolactone +  $\text{NADPH, H}^+$

b) Les mesures seront réalisées à 340 nm qui correspond au maximum d'absorbance du  $\text{NADPH, H}^+$ , alors que  $\text{NADP}^+$  n'absorbe pas à cette longueur d'onde.

La réaction s'accompagne d'une augmentation de l'absorbance à 340 nm.

c) La G6PD doit être présente en concentration catalytique suffisante pour ne pas être limitante et le  $\text{NADP}^+$  en concentration saturante pour l'enzyme (en pratique, supérieure à 10 Km).

Ainsi, la quantité de  $\text{NADPH, H}^+$  formée ne dépendra que du glucose-6-phosphate.