

## EPREUVES EN TEMPS LIMITE - PHBMR

6 SEPTEMBRE 2018

### ÉPREUVE D'EXERCICES

**Cotation 200 points - Durée 2 h- 5 exercices**

#### EXERCICE N° 1 (40 points)

On souhaite préparer 250mL d'une solution tampon pH = 10,0 et de molarité 0,25M. On dispose pour cela d'acide chlorhydrique 1,5M et de différents sels :  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  et  $\text{Na}_2\text{CO}_3$

#### Données

$\text{H}_2\text{CO}_3$	$\text{pK}_{a2} = 6,2$ et $\text{pK}_{a1} = 10,2$
$\text{H}_3\text{PO}_4$	$\text{pK}_{a3} = 2,1$ $\text{pK}_{a2} = 7,2$ $\text{pK}_{a1} = 12,4$
$\text{NaH}_2\text{PO}_4$	MM= $120 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
$\text{Na}_2\text{HPO}_4$	MM= $142 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
$\text{Na}_2\text{CO}_3$	MM= $106 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

#### QUESTION N°1 :

Quel sel doit-on choisir pour préparer cette solution tampon ?

#### QUESTION N°2 :

Quelle quantité de sel doit-on peser et quel volume d'acide fort doit-on ajouter ?

#### QUESTION N°3 :

Préciser le protocole opératoire pour obtenir rigoureusement 250 mL de solution tampon.

#### QUESTION N°4 :

Une réaction enzymatique a lieu dans cette solution tampon et libère 0,028 moles d'ions  $\text{OH}^-$  à la fin de la réaction. Calculer le pH à la fin de la réaction.

#### QUESTION N°5 :

Quel serait le pH si la réaction enzymatique avait lieu dans l'eau pure ?

## EXERCICE N° 2 (40 points)

Le tritium  ${}^3_1\text{H}$  est un isotope radioactif de l'hydrogène, émetteur  $\beta^-$ , de période  $T = 12,3$  ans.

### QUESTION N°1 :

Ecrire l'équation de désintégration radioactive du tritium en précisant les caractéristiques (nombre de masse, numéro atomique et nom) du noyau obtenu  ${}^A_Z\text{Y}$  et les particules émises.

Le noyau  ${}^A_Z\text{Y}$  se trouve à l'état fondamental.

### QUESTION N°2 :

Calculer, en keV, l'énergie cinétique maximale  $E_{\beta\text{-max}}$  emportée par le rayonnement  $\beta^-$ . On donne les masses des noyaux  $M_1({}^3_1\text{H}) = 3,01605$  u et  $M_2({}^A_Z\text{Y}) = 3,01603$  u.

### QUESTION N°3 :

On dispose d'une solution-mère de testostérone tritiée d'activité volumique  $A_{\text{vol}} = 10$  MBq/mL. Quel sera le facteur de dilution  $D$  ( $D = C/C'$  où  $C$  est la concentration de la solution-mère et  $C'$  celle de la solution-fille) pour obtenir 1 mL de solution-fille dont le comptage, effectué dans un compteur  $\beta$ , fournit une valeur égale à  $1,2 \cdot 10^5$  impulsions par minute (ipm) ? Le rendement du compteur  $\beta$  (rapport du nombre d'ipm sur le nombre de désintégration par minute) est  $R = 60\%$ .

### QUESTION N°4 :

Sachant que l'activité molaire de la testostérone tritiée est  $A_{\text{mol}} = 4,3$  GBq/ $\mu\text{mol}$  et que la masse molaire de la testostérone tritiée est  $M_A = 288,5$  g. $\text{mol}^{-1}$ , quelle masse (en gramme) de testostérone tritiée y a-t-il dans 1 mL de solution-fille ?

### QUESTION N°5 :

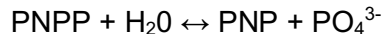
Calculer l'activité molaire  $A_H$  de la testostérone tritiée pour un noyau  ${}^3_1\text{H}$ . En déduire le nombre de noyaux de tritium par molécule de testostérone ?

On donne :

- Nombre d'Avogadro  $N_A = 6,02 \cdot 10^{23}$  mol $^{-1}$
- équivalent énergétique de l'unité de masse atomique :  $1$  u =  $931,5$  MeV/ $c^2$
- $1$  an =  $365,25$  jours

### EXERCICE N° 3 (40 points)

La phosphatase alcaline (PAL) catalyse l'hydrolyse des esters phosphoriques en milieu basique. On étudie l'activité de cette enzyme par l'hydrolyse du para-nitrophénylphosphate (PNPP) avec libération de para-nitrophénol mesurée à 405 nm :



Des mesures d'activité enzymatique sont réalisées, dans des conditions bien définies, en présence de différentes concentrations de PNPP, dans le but d'établir les constantes catalytiques de la Pal vis-à-vis de ce substrat. Les résultats obtenus sont analysés par linéarisation selon la représentation en doubles inverses de Lineweaver-Burk.

L'équation obtenue est la suivante :  $y = 0,052x + 0,240$  avec  $Y = 1/v_0$  ( $v_0$  = activité enzymatique en  $\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{L}^{-1}$ ) et  $x = 1/S$  ( $S$  = concentration en PNPP en  $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ).

#### QUESTION N°1 :

- A partir de l'équation de Michaelis-Menten, écrire les étapes de transformation permettant d'établir l'équation de Lineweaver-Burk (sans valeur numérique).
- Déterminer le  $K_m$  de la PAL pour le PNPP.
- Déterminer la vitesse maximale correspondant à la concentration de PAL dans le milieu réactionnel.

#### QUESTION N°2 :

La même série d'expériences est réalisée en présence de phosphate ajouté au milieu réactionnel. Les résultats obtenus, dans les mêmes conditions que celles utilisées précédemment sont les suivants :

- en présence de  $0,5 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$  de phosphate :  $y = 0,098x + 0,240$

- Déterminer, en justifiant votre réponse, le type d'inhibition exercé par le phosphate sur l'activité PAL.
- Calculer la constante d'inhibition  $K_i$  du phosphate pour la PAL.

### EXERCICE N° 4 (40 points)

Un antibiotique est administré par voie intraveineuse en perfusion à un patient. La cinétique est monocompartimentale. Le volume de distribution est de 30L et la demi-vie est de 45h. Cet antibiotique est fixé à 90% à l'albumine. Les essais cliniques ont montré que la concentration thérapeutique à obtenir était de 30 mg/L.

**QUESTION N°1 :**

Déterminez la clairance totale de cet antibiotique.

**QUESTION N°2 :**

Déterminez le débit de perfusion permettant d'obtenir une concentration plasmatique à l'équilibre efficace.

**QUESTION N°3 :**

Déterminez la concentration en antibiotique 12h après le début de la perfusion, avec le débit déterminé à la question précédente.

**QUESTION N°4 :**

Une dose de charge a-t-elle un intérêt ? Justifiez. Si oui calculez-là.

**QUESTION N°5 :**

Déterminez la concentration en antibiotique 24h après l'arrêt de la perfusion si celle-ci a duré 15 jours.

**QUESTION N°6 :**

Lors des essais cliniques, la fraction excrétée sous forme inchangée dans les urines a été déterminée et est de l'ordre de 97%. La clairance de la créatinine du patient est de 110 mL/min. Quel est le mécanisme subi par l'antibiotique au niveau rénal ?

**QUESTION N°7 :**

Chez un patient insuffisant rénal avec une clairance de la créatinine à 50 mL/min, on fait l'hypothèse que seule la filtration glomérulaire est impactée, les autres paramètres sont inchangés. Calculez la clairance rénale et la clairance totale. Déterminez le schéma posologique adapté.

**EXERCICE N° 5 (40 points)**

Une jeune femme, en bonne santé, se présente dans un service de génétique pour un conseil. Son frère est décédé, à un jeune âge, d'une maladie héréditaire rare causée par un allèle récessif du gène A situé sur le chromosome 7.

L'allèle récessif est retrouvé à l'état hétérozygote chez 1 patient sur 25000 dans la population.

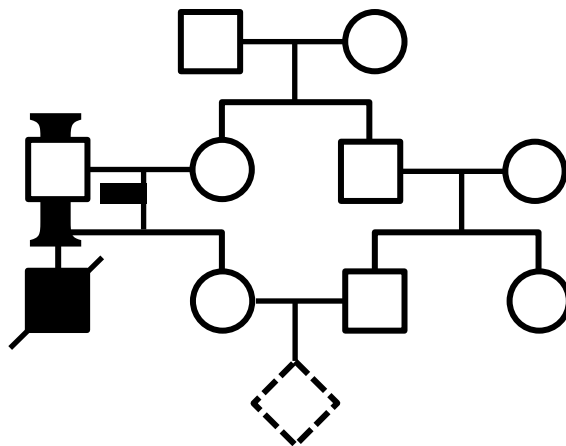
**QUESTION N°1 :**

Calculez la probabilité que la femme III-2 porte l'allèle morbide.

**QUESTION N°2 :**

Calculez la probabilité qu'à cette femme d'avoir un enfant atteint de la même maladie que son frère.

L'entretien conduit le médecin à établir le pédigrée suivant (Figure 1).



**Figure-1 :** pédigrée établi par le conseil génétique au cours d'un entretien avec la patiente III-2.

La jeune femme reçue en consultation est désignée III-2 dans ce pédigrée.

**QUESTION N°3 :**

A la vue de ce pédigrée, donnez les probabilités qu'ont les individus II-1, II-2, II-3, III-2, III-3 d'être hétérozygotes.

**II-1**

**QUESTION N°4 :**

Calculez à nouveau la probabilité qu'à cette femme d'avoir un enfant atteint de la même maladie que son frère dans ces conditions.

**1**

**QUESTION N°5 :**

Quel conseil donneriez-vous à cette jeune femme ?

**III-2**

**1**