

# EPREUVES EN TEMPS LIMITE – PHBMR

du jeudi 19 septembre 2024

Cotation 200 points - durée 2 h - 5 exercices

## EXERCICES

### EXERCICE N °1 - Chimie Analytique /40 points

Soit un principe actif X, qui présente un maximum d'absorbance à 250 nm avec un coefficient d'absorption molaire ( $\epsilon$ ) de  $1500 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$  et une masse molaire de  $150 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ .

Une solution aqueuse A de ce composé X a une absorbance de 0,75 mesurée dans une cuve de 1 cm.

- **Question 1 :** Quelle est la concentration de X de la solution en  $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ?
- **Question 2 :** En déduire la concentration de X de la solution en  $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$
- **Question 3 :** 75 mg du principe actif X sont introduits dans une fiole jaugée de 10 mL (solution A<sub>0</sub>). Quelle est la dilution à effectuer pour préparer 10 mL de la solution A en précisant le facteur de dilution et le volume de solution A<sub>0</sub> à prélever ?

Après la formulation du médicament, un comprimé contient

- 7,5 mg de principe actif X
- 100 mg d'un excipient soluble noté Y
- Des excipients non solubles.

Un comprimé est dissous dans 100 mL d'eau : l'absorbance sur surnageant à 230 nm est de 0,92 (solution B)

100 mg de Y sont dissous dans 100 mL d'eau : l'absorbance à 230 nm est de 0,20 (solution C)

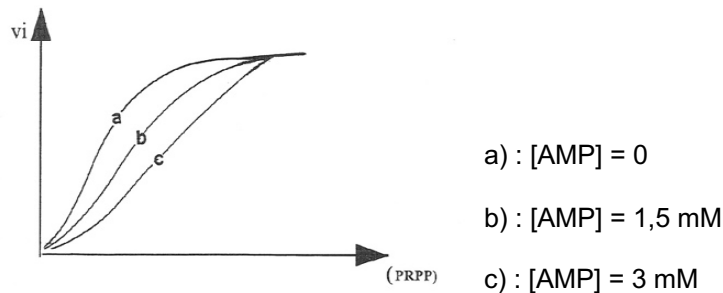
- **Question 4 :** En considérant l'additivité des absorbances de X et Y, calculer la concentration en mg/L du principe actif X dans la solution B.
- **Question 5 :** Calculer l'ER% en teneur du principe actif X du comprimé.

L'erreur relative correspond à  $\text{ER}\% = (\text{Masse calculée} - \text{Masse théorique}) / \text{Masse théorique}$

## EXERCICE N °2 - Enzymologie /40 points

La glutamine-phosphoribosylpyrophosphate-aminotransférase (GPAT) catalyse la réaction suivante :  
 5-P-ribosylpyrophosphate (PRPP) + glutamine (Gln)  $\rightarrow$  5-P-ribosylamine + glutamate + PP. L'étude cinétique de la GPAT est entreprise en faisant varier la concentration de PRPP à concentration de glutamine constante (et en excès), en l'absence ou en présence d'AMP.

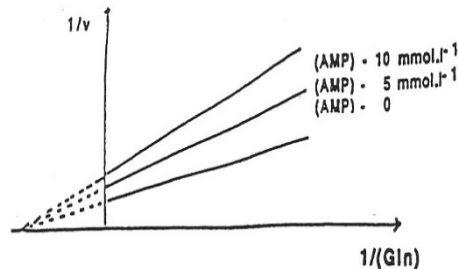
On obtient les courbes suivantes :



- **Question 1** : Pourquoi s'est-on placé à concentration constante et en excès de glutamine ?
- **Question 2** : Comment se comporte la GPAT à l'égard du PRPP ? Justifiez votre réponse.
- **Question 3** : Comment se comporte ici l'AMP ? Justifiez votre réponse.
- **Question 4** : Sachant que l'AMP est un des produits finaux de la voie métabolique initiée par la GPAT, quelle est la conséquence de l'effet observé de l'AMP ?

Dans une nouvelle expérience, on fait maintenant varier la concentration de glutamine (Gln), à concentration de PRPP constante (et en excès), en l'absence ou en présence d'AMP.

On obtient les droites suivantes :



- **Question 5** : Comment se comporte la GPAT à l'égard de la glutamine ? Justifiez votre réponse.
- **Question 6** : Comment se comporte ici l'AMP ? Justifiez votre réponse.
- **Question 7** : Sachant que le  $K_i$  de l'AMP =  $3 \text{ mmol.L}^{-1}$  dans les conditions expérimentales définies ci-dessus ("nouvelle expérience"), calculez le % d'inhibition pour [AMP] =  $10 \text{ mmol.L}^{-1}$

Dans la seconde expérience, pour [Gln] = 50 mM et [AMP] = 0, la vitesse initiale a été mesurée à 3 mmoles par minute et par litre.

- **Question 8** : Sachant que le  $K_M$  du couple GPAT/Gln = 4 mM, cette vitesse initiale correspond à quel % de la  $V_{max}$  ? Remarque : la valeur de  $K_M$  indiquée ici ne correspond pas à la valeur réelle.
- **Question 9** : Dans ces conditions, déterminez la concentration catalytique (en U/L et en millikatal/L) de la GPAT dans le milieu réactionnel.
- **Question 10** : Sachant que cette concentration a été déterminée après ajout de 80  $\mu\text{L}$  de solution enzymatique à 950  $\mu\text{L}$  de réactifs (tampon réactionnel contenant du PRPP en excès + solution de Gln 50 mM), déterminez la concentration catalytique (en U/L) de la solution initiale de GPAT.

## EXERCICE N °3 - Radioactivité /40 points

Les 3 parties sont indépendantes.

### Partie 1

L'arsenic 72 ( $^{72}\text{As}$ ) émet successivement un positon d'énergie cinétique maximale  $E_{\beta^+max} = 2,50 \text{ MeV}$  et un photon  $\gamma$  d'énergie  $E_\gamma = 0,83 \text{ MeV}$ . Le noyau fils est le germanium 72 ( $^{72}\text{Ge}$ ).

On donne :

- l'unité de masse atomique :  $1 \text{ u} = 931,494 \text{ MeV}/c^2$
- la masse d'un proton :  $m_p = 938,272 \text{ MeV}/c^2$
- la masse d'un neutron :  $m_n = 939,565 \text{ MeV}/c^2$
- la masse d'un électron :  $m_e = 0,511 \text{ MeV}/c^2$
- la masse atomique du germanium 72 :  $M(^{72}_{32}\text{Ge}) = 71,9220758 \text{ u}$

- **Question 1** : Donner le ou les équation(s) de désintégration de l'arsenic 72 vers la forme stable du germanium 72.
- **Question 2** : Tracer le schéma de cette désintégration en indiquant, pour chaque niveau d'énergie, le noyau et l'énergie correspondants.
- **Question 3** : Calculer la masse atomique de l'arsenic 72 grâce à l'énergie cinétique maximale  $E_{\beta^+max}$  émis par le positon et à l'énergie  $E_\gamma$  du photon  $\gamma$  (avec 7 chiffres significatifs).
- **Question 4** : On donne la masse du noyau du germanium 72 stable :  $M(^{72}_{32}\text{Ge}) = 71,9045218 \text{ u}$ . Calculer l'énergie de liaison du germanium 72.

### Partie 2

$10^9$  noyaux d'erbium 169 se désintègrent en 3 jours pour donner  $0,198 \times 10^9$  noyaux de thulium stable. Quelle est la période en jours de l'erbium 169 ?

### Partie 3

Du sorbitol, de formule brute  $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_6$ , est marqué avec du carbone 14 ( $^{14}\text{C}$ ).

- **Question 1** : Sachant qu'une mole d'atomes de  $^{14}\text{C}$  a une activité de  $2\,310 \text{ GBq}$ , quelle est, en  $\text{GBq}\cdot\text{mol}^{-1}$ , l'activité spécifique maximale que l'on peut obtenir ?

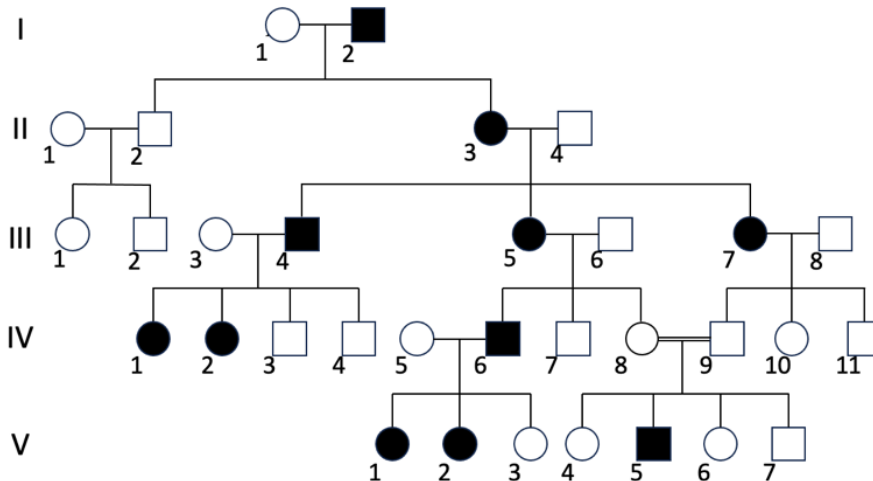
L'activité spécifique mesurée est seulement de  $4\,620 \text{ GBq}\cdot\text{mol}^{-1}$ .

- **Question 2** : Quel a été le rendement du marquage ?

## EXERCICE N °4 - Génétique /40 points

Au cours d'une réunion deux collègues discutent de l'histoire familiale d'un couple dont les membres de la famille sont atteints d'une pathologie héréditaire. Les deux collègues sont en désaccord, Dr. X pense qu'il s'agit d'une pathologie dont la transmission est liée à l'X dominante, Dr. Y assure qu'il s'agit d'une hérédité du type autosomale récessive.

Figure 1 : Représentation sous forme de pédigrée de l'histoire familiale du couple IV-8/IV-9



- **Question 1** : En observant *attentivement* le pédigrée, présenté en Figure 1, sur lequel reposent leurs réflexions indiquez quelle proposition est la bonne et justifiez. Seules les réponses justifiées seront prises en compte.
- **Question 2** : Quelle est la probabilité pour le couple IV-8/IV-9 d'avoir un enfant atteint par la pathologie ? justifiez votre réponse.
- **Question 3** : Toujours concernant le couple IV-8/IV-9; est-ce que cette probabilité varie selon que l'enfant est une fille ou un garçon? Justifiez.
- **Question 4** : Si l'on considère que Dr. Y a raison et que, dans ce cas, la pathologie atteint une personne sur 5000 (pénétrance complète avec incidence de 1/5000 naissances) quelle sera alors la probabilité pour le couple IV-5/IV-6 d'avoir un enfant atteint ? Justifiez.

## EXERCICE N °5 - Epidémiologie /40 points

Une étude publiée en 2020 dans la prestigieuse revue Nature Communications (*Stoltzfus et al. Nat Comm 2020*) avait pour but d'identifier, parmi les patients atteints de cancers, ceux qui étaient les plus à risque de décéder d'une pathologie cardiaque, par comparaison à la population générale. Le sujet s'en inspire.

Pour comparer globalement le taux de décès par pathologie cardiaque des sujets atteints de cancer à la population générale, ils ont réalisé une standardisation indirecte.

- **Question 1** : Expliquer pourquoi on est amenés à réaliser une standardisation pour comparer deux taux ? Donner un exemple.
- **Question 2** : Le SMR (Standardized Mortality Ratio) est calculé comme le rapport du nombre de cas observés divisé par le nombre de cas qui serait attendu si le taux était celui de la population de référence. A partir des données du tableau, calculer le taux de décès par pathologie cardiaque dans cette population de patients atteints d'un cancer, en nombre de décès pour 10 000 personnes.années.

Population	Nombre total de patients atteints d'un cancer	Nombre de patients décédés d'une pathologie cardiaque parmi eux	Suivi total des patients atteints d'un cancer en personnes.années
Totale	7 529 481	394 849	372 147 973,6

- **Question 3** : Sachant que le taux de décès par pathologie cardiaque dans la population générale est 4,74 cas pour 10 000 personnes.années, calculer le nombre de cas attendus et en déduire le SMR.
- **Question 4** : On donne dans le tableau suivant les taux de décès par pathologie cardiaque attendus par classe d'âge en nombre de cas pour 100 000 personnes.années. Calculer les nombres k attendus de décès par classe d'âge et en déduire le SMR global qui sera le nombre total de cas observés divisé par la somme des effectifs attendus de chaque classe d'âge.

Classe d'âge	Nombre de décès par une pathologie cardiaque	Suivi des patients atteints de cancer (x 10 <sup>6</sup> pers.années)	Taux pour 100 000 personnes.années en population générale	k
< 40 ans	1 593	34,0	0,107	
40-49	6 238	46,0	0,667	
50-59	24 665	81,0	3,00	
60-69	72 539	101,1	19,25	
70-79	143 320	80,0	92,75	
> 80 ans	146 494	30,0	279,94	

- **Question 5** : Interpréter la valeur du SMR comme si c'était un risque relatif et expliquer pourquoi elle diffère de celle calculée à la question 3 ?