

EPREUVES EN TEMPS LIMITE - PHBMR

du jeudi 18 septembre 2025

cotation 200 points - durée 2 h - 5 exercices

Dossier n° 1 - Chimie Analytique

/ 40 points

On souhaite doser la codéine (PA) dans un sirop antitussif de 100 mL et de concentration théorique de 125 mg/100mL. Un étalon interne (EI), la phénylbutazone, est ajouté avant extraction. L'extraction liquide/liquide à pH = 9,5 est réalisée à l'aide de chloroforme.

On ajoute 1,00 mL de la solution d'EI à 4,00 mg/mL à 5,00 mL de sirop (ou 5 mL de la solution étalon de codéine). On réalise une extraction simple de cette solution par 10,0 mL de chloroforme. La solution est ensuite diluée au 1/100^{ème} dans du méthanol et 10 µL de la solution sont injectés en HPLC.

Une analyse par chromatographie en phase liquide (HPLC) permet d'obtenir les données suivantes : Paramètres chromatographiques (extrait d'un chromatogramme standard) :

Composé	Temps de rétention (t_R , en min)	Largeur à mi-hauteur ($w_{1/2}$, en min)
Codéine (PA)	5,20	0,40
EI	4,62	0,38

Échantillon sirop analysé :

- Sirop de codéine : 5 mL
- EI : 1 mL à 4,00 mg/mL
- Aire PA (codéine) = 8872,5
- Aire EI = 10500

Solution étalon de codéine :

- Solution de codéine : 5 mL à 1,20 mg/mL
- EI : 1 mL à 4,00 mg/mL
- Aire PA (codéine) = 7742
- Aire EI = 9800

Question 1 : Calculer la résolution (R_s) entre le pic de codéine et celui de l'EI. Conclure sur la qualité de la séparation entre les deux pics chromatographiques.

Question 2 : Calculer le rapport aire(PA) / aire(EI) pour l'échantillon et pour l'étalon.

Question 3 : En supposant une réponse relative constante, déterminer la concentration en codéine (mg/mL) dans le sirop.

Question 4 : Calculer la quantité de codéine (en mg) contenue dans les 5,00 mL de sirop.

Question 5 : Exprimer la teneur en codéine dans le sirop en mg/100 mL.

Question 6 : La teneur théorique du sirop est de 125 mg/100mL. Conclure à la conformité du sirop à +/- 5%

Vous travaillez sur une solution (X) purifiée d'hexokinase de foie de rat. La solution X ne contient que des protéines, vous avez mesuré la pureté de l'hexokinase à 50% dans cette solution. L'hexokinase est un homodimère de masse moléculaire 50 kDa.

Pour étudier l'activité enzymatique de la solution X vous disposez d'une cuve thermostatée de largeur 1 cm dans laquelle vous ajoutez : le réactif R1 290 μL (Tampon adapté, ATP et NADP en très large excès), le réactif R2 10 μL (glucose-6Phosphate déshydrogénase), la solution X 10 μL . Après 3 minutes de préincubation la réaction est déclenchée par l'ajout de 20 μL d'une solution R3 de glucose.

On donne K_m de l'HK pour le Glc = 0.1 mM, ϵ_{NADPH} : $\text{L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$, concentration en protéines totales de la solution X : 2g/L.

Question 1 : Ecrire la séquence réactionnelle. Quelle doit-être la condition concernant l'activité enzymatique de la glucose-6Phosphate déshydrogénase ?

Question 2 : On souhaite mesurer plus de 95% de l'activité enzymatique maximale de l'HK. Qu'elle doit-être la concentration minimale de glucose dans R3 ?

La lecture des densités optiques dans la cuve donne les résultats suivants :

- 30 secondes	0.210
- 60 secondes	0.230
- 90 secondes	0.250
- 120 secondes	0.268
- 150 secondes	0.275

Question 3 : Calculer la concentration catalytique de la solution X en U/L.

Question 4 : En déduire la concentration catalytique maximale de la solution X en katal/L.

Question 5 : Calculer la valeur de la constante catalytique de l'HK.

Le germanium 68 (^{68}Ge), radionucléide père, fixé sur une colonne d'oxyde de titane, décroît par capture électronique en gallium 68 (^{68}Ga), radionucléide fils, qui sera élué du générateur au moyen d'une solution de HCl 0,1N, sous forme de chlorure de gallium.

Question 1 : Sachant que le noyau du germanium contient 32 protons, écrire la réaction de désintégration du germanium 68 en gallium 68.

Question 2 : Avec quel autre mode de transformation radioactive la désintégration par capture électronique peut-elle être en compétition ?

Les cellules cancéreuses de la prostate expriment un antigène à la surface de leurs cellules que l'on appelle PSMA (Prostate Spécifique Membrane Antigène). Le gallium 68 (^{68}Ga) est utilisé dans le radiomarquage de nombreux peptides dont certains ligands du PSMA comme le PSMA-11. Pour un examen d'imagerie diagnostique de ces cancers, il est nécessaire d'injecter 150 MBq de [^{68}Ga]-Ga-PSMA-11, radiotraceur de forte affinité pour le PSMA prostatique.

Données :

- Période physique du gallium 68 = 67,71 minutes
- Masse molaire du [^{68}Ga]-Ga-PSMA-11 : $M_{\text{mol}} = 1015 \text{ g/mol}$
- Nombre d'Avogadro : $N_A = 6,02 \times 10^{23} \text{ mol}^{-1}$
- Couche de demi-atténuation du plomb pour le gallium 68 : 0,30 cm

Question 3 : Calculer le nombre de noyaux de gallium 68 qui correspondent à cette activité de 150 MBq ainsi que la masse (en ng) de [^{68}Ga]-GaPSMA-11 injectée pour cet examen diagnostique.

Question 4 : Lorsque le flacon de PSMA- ^{68}Ga , placé dans son protège-flacon, est situé à 0,5 mètre de lui, l'opérateur reçoit un débit de dose de l'ordre de 20 $\mu\text{Sv/h}$. Sachant que le débit de dose est inversement proportionnel au carré de la distance par rapport à la source radioactive, quelle est la dose reçue par l'opérateur si celui-ci reste 10 min à 2 mètres de ce flacon ?

Lors de la manipulation de la préparation de [^{68}Ga]-GaPSMA-11, l'opérateur reçoit une dose absorbée de 0,8 μGy .

Question 5 : Quelle doit être l'épaisseur du tablier de plomb que doit porter l'opérateur pour que son exposition soit diminuée d'un facteur 10 ?

Question 6 : Quels sont les deux autres façons pour l'opérateur de diminuer son exposition ?

Un principe actif est administré à la dose de 50 mg par voie IV bolus à un patient. Le principe actif est éliminé exclusivement par voie hépatique. Le débit sanguin hépatique du patient est de 90 L/h, son hématoците est à 43%.

Les concentrations plasmatiques en fonction du temps sont les suivantes :

Temps (heures)	Concentrations plasmatiques ($\mu\text{g/L}$)
1	545
2	390
3	300
4	250
6	190
8	170
12	135
24	72

Du papier semi-log est fourni.

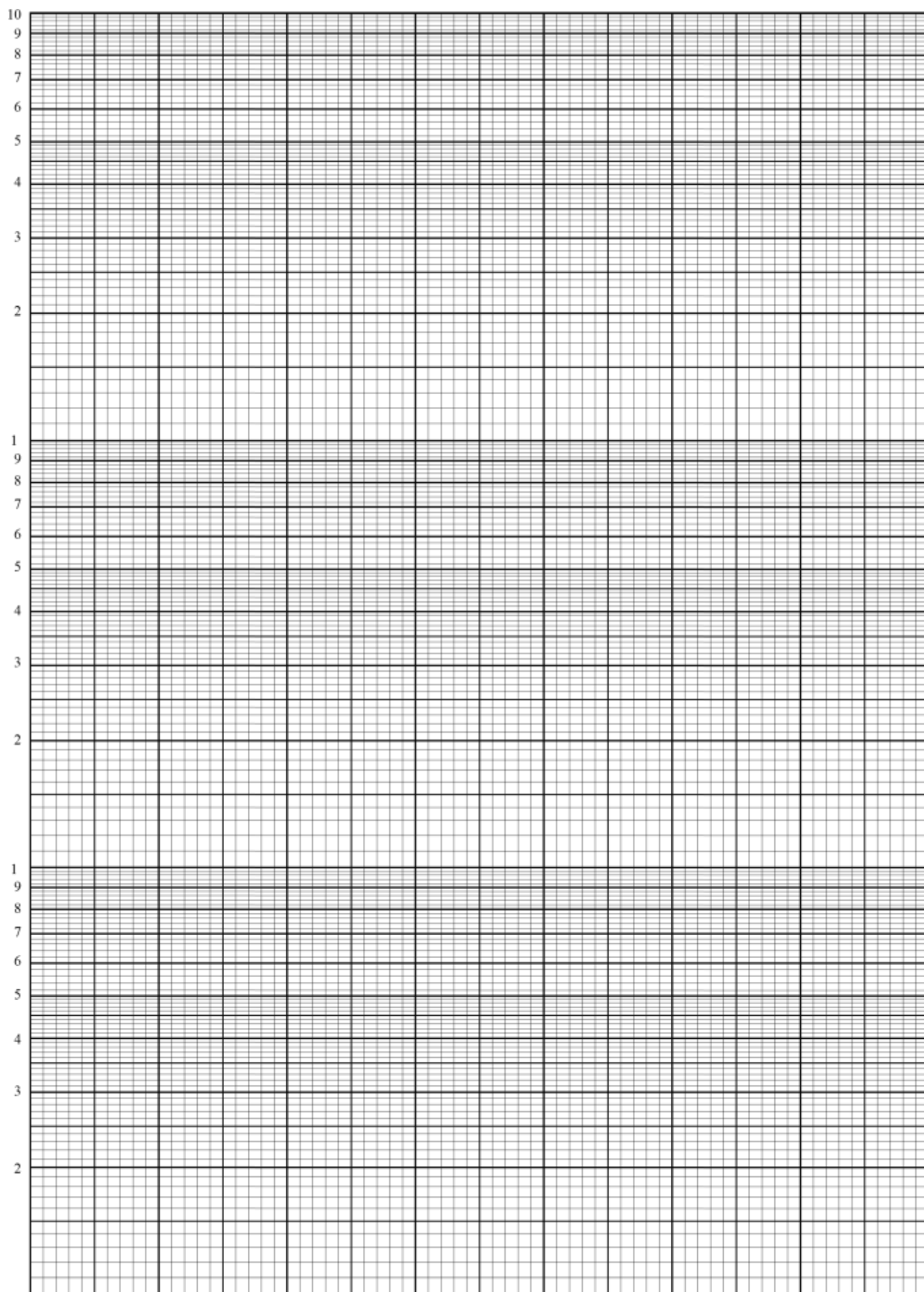
Question 1 : Quelle est l'équation qui décrit l'évolution des concentrations plasmatiques en fonction du temps ?

Question 2 : Déterminer l'aire sous la courbe à l'infini des concentrations en fonction du temps.

Question 3 : Déterminer la clairance totale d'élimination du principe actif.

Question 4 : Déterminer le volume du compartiment central et le Vd_{aire} (ou Vd_{bé}ta).

Question 5 : Quelles sont les facteurs de variabilité de la clairance de ce principe actif ?



Une étude publiée début 2025 dans la revue Paediatric and Perinatal Epidemiology avait pour objectif d'étudier si l'utilisation d'opioïdes et d'antidépresseurs, pour le co-traitement de la douleur et de la santé mentale, seuls ou en association, était associée au risque de naissance prématurée.

Pour cela, 25 406 femmes ayant donné naissance à un enfant prématuré (cette date définissant la date *index*) et 225 771 femmes n'ayant pas donné naissance à un enfant prématuré ont été appariées sur la date de début de grossesse et plusieurs autres facteurs. Jusqu'à 10 femmes sans naissance prématurée étaient appariées à chaque femme avec naissance prématurée.

Les auteurs ont alors recherché pour chaque femme de l'étude, si elles n'avaient été exposées à aucun de ces traitements, ou seulement à des opioïdes, ou seulement à des antidépresseurs, ou bien aux deux à la fois, dans les 60 jours précédant la date index.

Question 1 : Quel est le type de schéma d'étude parmi les 3 principaux que vous connaissez ? Justifier.

Voici les résultats que les auteurs ont trouvés :

	Absence de prématurité	Prématurité
Non exposées	199 894	21 277
Seulement opioïde	17 952	2 938
Seulement antidépresseur	6 464	899
Combinaison opioïde et antidépresseur	A déterminer	A déterminer

Question 2 : Calculer, dans chacun des deux groupes (prématurité oui / non), le nombre de femmes ayant pris la combinaison des 2 classes de traitement ?

Question 3 : Calculer, dans chacun des deux groupes, les pourcentages que représentent chaque groupe d'exposition ? Commenter la différence de pourcentages entre les 2 groupes.

Question 4 : Calculer l'odds ratio (OR) de la relation entre combinaison opioïde-antidépresseur et risque de prématurité, ainsi que l'intervalle de confiance (IC) à 95% de cet OR. Commenter.

Les OR après ajustement (sur de nombreux facteurs, par modélisation) obtenus par les auteurs étaient les suivants :

	OR [IC 95%]
Non exposées	1,00 (référence)
Seulement opioïde	1,28 (1,23 ; 1,34)
Seulement antidépresseur	1,05 (0,97 ; 1,13)
Combinaison opioïde et antidépresseur	1,23 (1,08 ; 1,41)

Question 5 : Interpréter ces résultats.