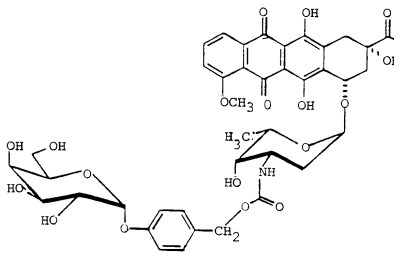
Thème général : Physique-chimie et traitements médicaux

Le développement de diagnostics performants et non destructifs et de traitements médicaux efficaces et limitant les effets secondaires est en partie lié aux connaissances scientifiques et aux méthodes expérimentales apportées par la physique et la chimie. En physique, la découverte des rayons X, de la radioactivité, des interactions onde–matière, de l'émission stimulée a contribué, par exemple, à l'obtention d'images internes par radiographie X, échographie ultrasonore, imagerie par résonnance magnétique et à des traitements par rayonnements provenant de laser ou de radioéléments. De même, les progrès de la chimie, tant au niveau des techniques de laboratoire que des modélisations macroscopiques et microscopiques des transformations ont contribué à la synthèse de principes actifs et à l'étude de leurs actions in vivo.

Ce sujet vise à mettre en œuvre quelques modèles physiques et chimiques pour interpréter différents types de traitements médicaux : prise orale de médicaments, perfusion et transfusion, synthèse de médicaments plus performants (prodrogues), radiothérapie par injection de radioéléments.






Le sujet comporte quatre parties indépendantes.

A. Prise orale de médicaments et absorption des principes actifs
A.1. Lieux d'absorption des principes actifs
A.2. Mode de transport des principes actifs
A.3. Influence de la lipophilie du principe actif
A.4. Influence du pH sur l'absorption d'un principe actif
B. Injection de sang ou de médicaments par perfusion et transfusion
B.1. Débit sanguin dans la grande circulation
B.2. Hauteur de la poche de sang lors d'une transfusion sanguine
B.3. Risques encourus lors d'une transfusion sanguine
B.4. Prise en compte de la viscosité du fluide transfusé
C. Utilisation de prodrogues
C.1. Prodrogue améliorant la lipophilie d'un principe actif
C.2. Prodrogue facilitant la traversée de la barrière hémato-encéphalique
D. Radiothérapie métabolique
D.1. Radiothérapie par injection d'iode ^{131}I
D.2. Choix d'un traitement de radiothérapie
D.3. Apport des nanoparticules en radiothérapie

Recommandations pour les candidats

Si au cours de l'épreuve un candidat repère ce qui lui semble être une erreur d'énoncé, il le signale dans sa copie et poursuit sa composition en indiquant les raisons des initiatives qu'il est amené à prendre pour cela.
Il est souhaitable qu'un futur lauréat du concours général montre sa maîtrise dans les différents domaines de la chimie et de la physique. Il lui est donc fortement conseillé d'aborder toutes les parties.
La qualité de l'argumentation scientifique, les initiatives et l'analyse critique des résultats seront valorisées.

A. Prise orale de médicaments

A.1. Lieux d'absorption des médicaments

La prise de médicaments par voie orale est la plus naturelle et la voie la mieux acceptée par les patients. C'est d'ailleurs la voie la plus utilisée en dehors du milieu hospitalier. Le principe actif doit alors passer de l'intérieur du tube digestif vers la circulation sanguine.

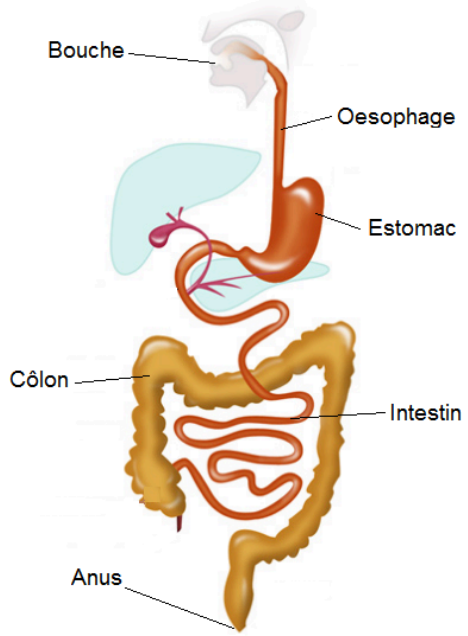


Schéma simplifié du tube digestif

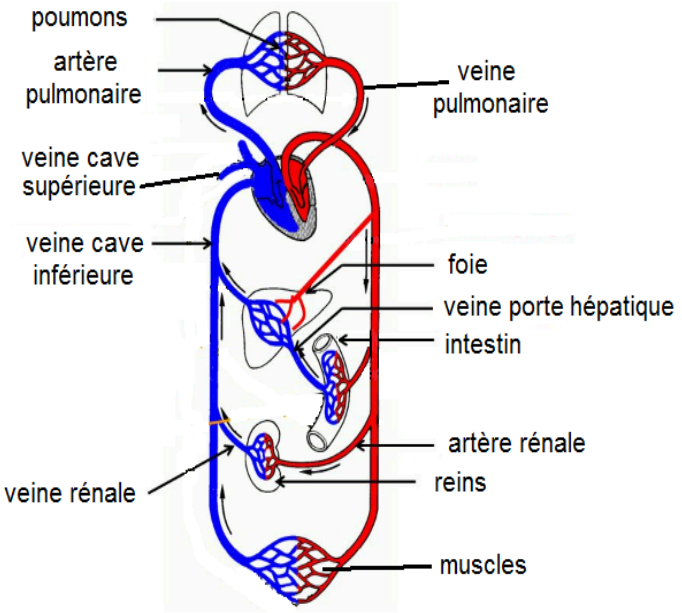


Schéma simplifié de la circulation sanguine

	Temps de passage d'une espèce ingérée	Surface d'absorption	pH	Vascularisation
Bouche et œsophage	2 à 10 s	faible	6,7 – 7,0	La face inférieure de la langue est tapissée par une muqueuse très mince et fortement vascularisée.
Estomac	10 min à 1 h à jeun 1 à 8 h après un repas	Faible (0,11 m^2)	2 à 3	Muqueuse très épaisse Vascularisation veineuse faible
Intestin	Environ 8 h	Très importante (300 m^2)	7 – 8	Très forte vascularisation
Côlon	7 h	Faible (0,3 m^2)	7 - 8	

La circulation sanguine

- Les principes actifs absorbés au niveau buccal passent dans le sang qui parvient directement dans la veine cave supérieure et est acheminé directement vers le cœur pour être distribué au travers de l'organisme une première fois avant de passer par le foie.

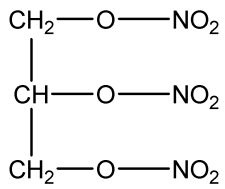
- Les principes actifs absorbés au niveau de l'estomac passent par le foie dès leur absorption et y sont métabolisés et souvent rendus inactifs (effet de premier passage hépatique) avant leur distribution dans le corps.

- Les principes actifs absorbés au niveau de l'intestin passent dans leur totalité par le foie après leur absorption et sont susceptibles d'y être transformés (effet de premier passage hépatique). Tout le sang veineux provenant de l'intestin est collecté par la veine porte hépatique.

1. La très grande majorité des médicaments passe dans le sang au niveau de l'intestin. Justifier cette affirmation.

2. Citer un inconvénient de l'absorption intestinale.

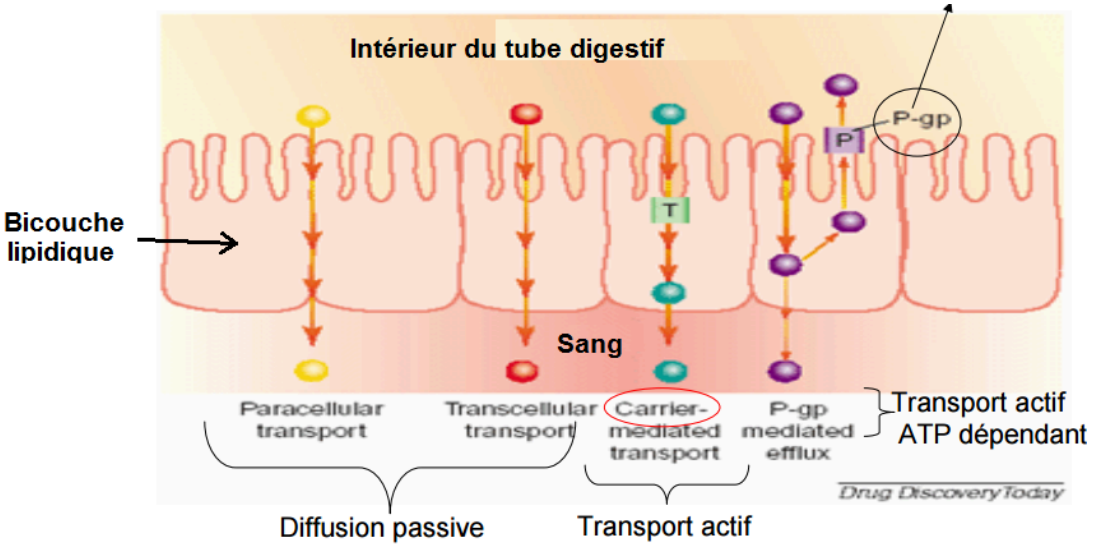
La trinitrine (ou trinitrate de glycérol) est utilisée pour soulager les douleurs lors d'une crise d'angine de poitrine. Elle est généralement éliminée après biotransformation hépatique, avec un important effet de premier passage hépatique. Le foie contient des réductases très actives qui vont supprimer les groupes nitrates ($-ONO_2$) pour aboutir à un composé inactif.

	Trinitrine	Effet de premier passage très important Demi-vie lors du premier passage hépatique = 1 à 3 min. Le temps de demi-vie correspond à la durée nécessaire pour que la moitié des molécules présentes dans le sang soient inactivées ou éliminées.

3. Pour une action immédiate (soulagement de la douleur 3 min après la prise), décrire le mode d'administration de la trinitrine. Justifier.

A.2. Mode de transport des principes actifs

Pour passer de l'intérieur du tube digestif vers la circulation sanguine, les principes actifs doivent franchir une paroi composée d'une bicouche lipidique.



Trois modes de transport sont possibles :

- Diffusion passive pour laquelle les molécules traversent la paroi de manière spontanée. La vitesse de passage ou le nombre de particules qui traverse la paroi par unité de temps obéit à la loi de Fick :

$$V = D \times \frac{S \times (C_e - C_i)}{a}$$

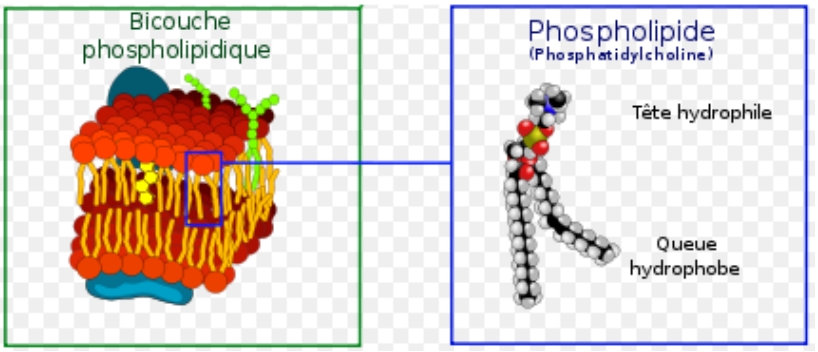
D : coefficient de diffusion de la membrane (plus la molécule est soluble dans la paroi, plus la valeur de D est élevée).
S : Surface de la paroi.
C_e : concentration de la molécule à l'intérieur du tube digestif.
C_i : concentration de la molécule dans le sang.
a : épaisseur de la paroi

- Diffusion par transport actif. Dans ce cas un transporteur (une protéine) fait passer la molécule de part et d'autre de la paroi. Les transporteurs d'acide aminés ou de sucres sont très fréquents.

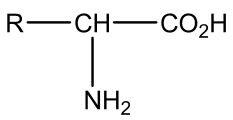
- Diffusion par transport actif ATP dépendant. Dans ce cas, un transporteur intervient mais nécessite la consommation de molécules d'ATP.

4. Identifier les critères qui permettent une diffusion passive rapide à travers la paroi.

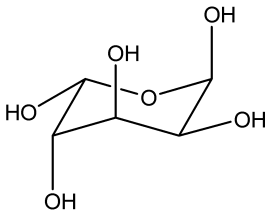
5. Identifier le caractère hydrophile ou lipophile de la paroi du tube digestif (bicouche lipidique). Un raisonnement sur la structure chimique des phospholipides est attendu.



6. Expliquer pourquoi l'absence de transporteurs ne permettrait pas l'absorption des acides α aminés et des sucres à travers la paroi du tube digestif.

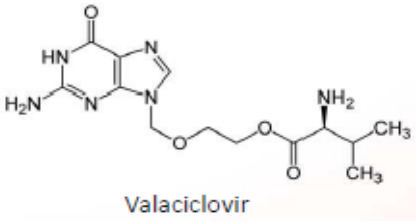


Formule générique d'un acide α aminé



Structure d'un sucre

Le Valaciclovir, principe actif de médicaments utilisés dans le traitement des zonas et herpès, est représenté ci-dessous ; il est obtenu par réaction d'estérification entre une première molécule qui possède les propriétés biologiques recherchées et une seconde molécule qui assure le transport au travers de la bicouche lipidique.



Valaciclovir

Informations complémentaires :

- Equation de la réaction d'estérification :

$$R—CO_2H + R'OH = R—CO_2—R' + H_2O$$

- Priorité des groupes fonctionnels en nomenclature :
  - acide carboxylique > dérivés d'acide > composés carbonylés > alcools et amines ;
  - le groupe NH_2 est appelé groupe amino lorsqu'il n'est pas prioritaire.

7. Écrire la formule semi-développée de la molécule qui possède les propriétés biologiques recherchées.

8. Identifier et nommer la molécule qui assure le transport à travers la paroi.

A.3. Influence de la lipophilie du principe actif

La lipophilie d'une molécule peut être mesurée in vitro en déterminant la valeur du coefficient de partage de cette molécule entre les deux phases d'un mélange constitué d'un solvant aqueux et d'un solvant organique (l'octan-1-ol de masse volumique ρ = 824 $kg.m^{-3}$). L'équation de la réaction de partage de PA (molécule de principe actif) entre les deux solvants est écrite ci-dessous :

P.A. (aq) P.A. (octan-1-ol) (R1)

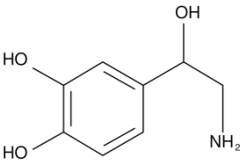
9. Expliquer pourquoi un mélange d'eau et d'octan-1-ol est constitué de deux phases. Représenter, lors de l'étape de partage entre les deux solvants, l'ampoule à décanter avec les solvants et les différentes fractions de PA.

10. Donner l'expression du quotient de réaction (R1). Indiquer la relation à l'équilibre entre le quotient de réaction *Qr* et la constante d'équilibre *K* de cette réaction, constante appelée coefficient de partage.

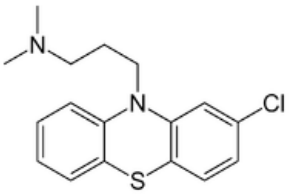
11. Proposer une méthode expérimentale pour déterminer la valeur de la constante de partage.

12. Une molécule lipophile possède-t-elle un coefficient de partage élevé ou faible ? Justifier la réponse.

13. Parmi les deux principes actifs donnés ci-dessous, identifier celui qui possède la lipophilie la plus grande. Justifier.

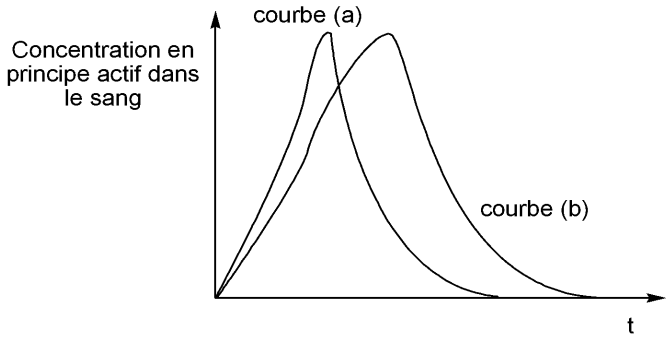


La **noradrénaline** est un composé organique qui joue le rôle d'hormone adrénergique et de neurotransmetteur.



La **chlorpromazine** est utilisée dans le traitement des psychoses aiguës et chroniques, comme la schizophrénie et des phases du trouble bipolaire.

14. Ces deux principes actifs sont administrés simultanément. En faisant l'hypothèse d'une diffusion passive, relier chaque molécule aux courbes données ci-dessous en justifiant la réponse.



A.4. Effet du pH sur la capacité d'absorption du principe actif

Le pH du tube intestinal et le pH du sang sont des facteurs qui peuvent influencer la capacité d'absorption d'un principe actif.

15. À l'aide des informations fournies ci-dessous, montrer, en justifiant le raisonnement quantitatif suivi, que le pH du sang a une valeur proche des valeurs normales au niveau des alvéoles pulmonaires.

Le dioxyde de carbone dans le sang :
Dans ce document, le sang être assimilé à une solution aqueuse. Le sang transporte du dioxyde de carbone dissous $CO_2(aq)$. En effet, le dioxyde de carbone gazeux est produit par les différents organes et transporté par le sang vers les poumons.
Le dioxyde de carbone dissous dans le sang réagit avec l'eau suivant la réaction acido-basique (R2) :

$$CO_2\,(aq) + 2\,H_2O \;=\; H_3O^+ \;+\; HCO_3^-(aq)$$

Cette réaction peut alors être caractérisée par la constante d'acidité K_{A1} du couple acidobasique $CO_2(aq),H_2O/\ HCO_3^-(aq)$ dont l'expression à l'équilibre est la suivante:

$$K_{A1} \;=\; \frac{\left[H_3O^+\right]\times\left[HCO_3^-\right]}{\left[CO_2\right]} \;=\; 4{,}27 \times 10^{-7} \quad \text{à } 25°C$$

Loi de Henry
Lorsqu'un gaz est en contact avec une solution aqueuse, une partie de ce gaz se dissout en solution. La concentration molaire en gaz dissous est proportionnelle à la pression du gaz au contact de la solution.
Dans le cas du dioxyde de carbone CO_2, le coefficient de proportionnalité vaut :

$$K_{CO2} = 3{,}35 \times 10^{-2}\ \text{mol.L}^{-1}\text{.bar}^{-1} \text{ à } 25°C$$

Quelques données

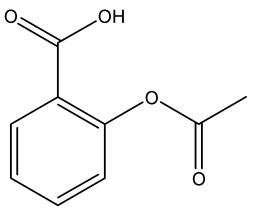
	pH du sang	pH de l'urine	Pression de CO_2 dans les alvéoles pulmonaires	Concentration HCO_3^-	Pression de O_2 dans les alvéoles pulmonaires
Valeurs normales	7,35 – 7,45	6 - 7	40 mmHg	22 – 26 mmol.L^{-1}	100 mmHg

Une pression de 1 bar correspond à une pression de 760 mmHg ou de 1×10^5 Pa.

16. L'ion hydrogénocarbonate HCO_3^- formé par la réaction (R2) peut réagir à son tour avec l'eau en libérant un ion hydrogène. Donner, à l'équilibre, l'expression de la constante d'acidité K_{A2} associée à cette réaction qui a pour valeur $4{,}79 \times 10^{-11}$ à 25°C. Que peut-on attribuer comme qualificatif à l'ion hydrogénocarbonate ?

17. Tracer le diagramme de prédominance des espèces acido-basiques issues de $CO_2(aq)$ en fonction du pH. En déduire l'espèce prédominante dans le sang.

L'acide acétylsalicylique, principe actif de l'aspirine, est un acide faible de $pK_A=3$ et dont la formule topologique est représentée ci-contre.



18. Ecrire la formule de Lewis de sa base conjuguée.

19. Expliquer pourquoi seule la forme acide de l'aspirine peut traverser la paroi du tube digestif pour être absorbée dans le sang.

20. Montrer qu'il y a de l'ordre de 100 000 fois plus de forme basique que de forme acide du principe actif de l'aspirine dans l'intestin.

21. L'aspirine pH=8® est encapsulée dans une membrane résistante au milieu acide et se délitant dans un milieu basique ; elle peut ainsi être libérée au niveau de l'intestin. Sur la notice, il est indiqué de ne surtout pas croquer le comprimé. Justifier cette consigne.

22. En raisonnant sur l'équilibre acido-basique, justifier pourquoi l'aspirine pH=8® est tout de même absorbée dans le sang.

23. En utilisant la loi de Fick (partie 2) expliquer pourquoi on parle alors d'aspirine à action prolongée.

B. Injection de médicaments ou de sang par perfusion et transfusion

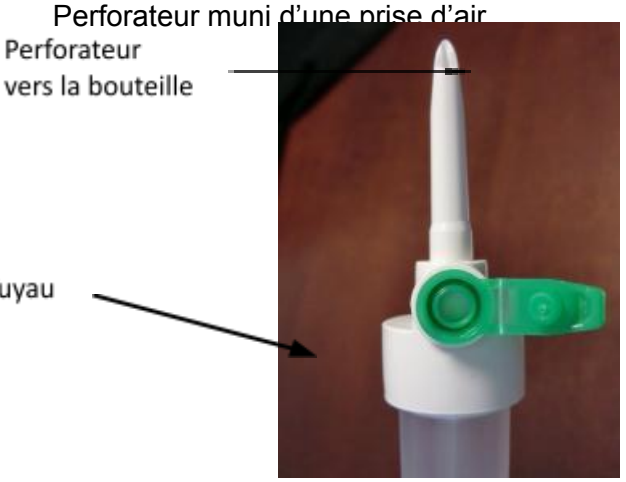
Dans cette partie, les techniques de la perfusion et de la transfusion sont étudiées à l'aide des modèles de l'hydrostatique et de l'hydrodynamique des fluides.

Le matériel de perfusion ou de transfusion

Set de perfusion intraveineux



Perforateur muni d'une prise d'air

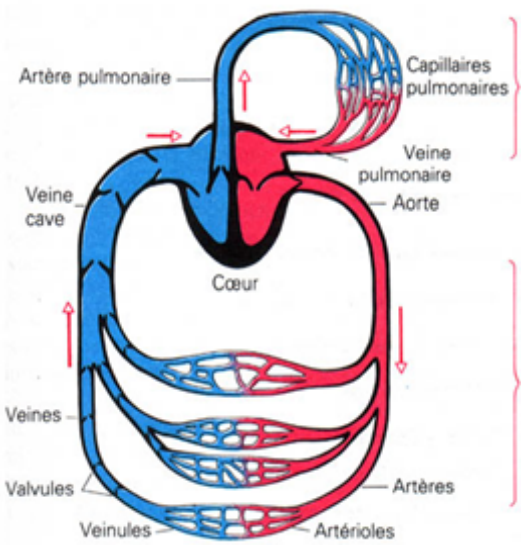


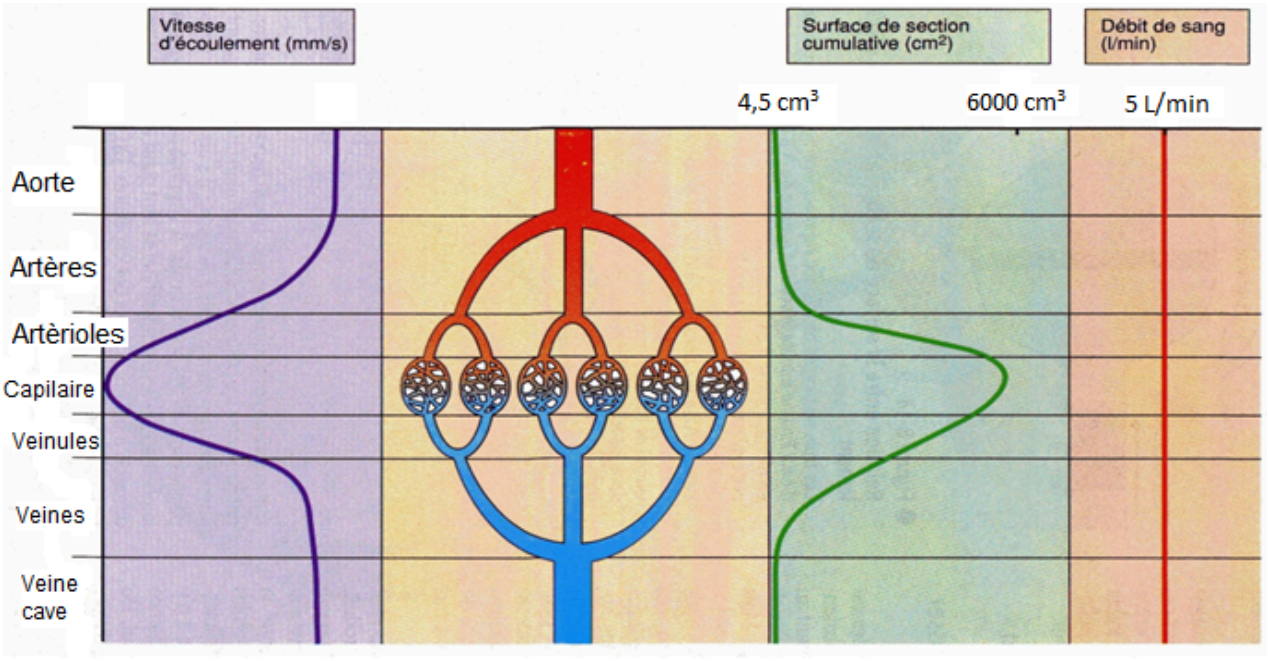
Surshield® Surflo® tuyau +cathéter

Lors d'une perfusion (ou transfusion), la solution passe du flacon dans le vaisseau sanguin sous l'effet de la gravité. Le dispositif comprend généralement une roulette permettant le réglage du débit, un tuyau et un cathéter (aiguille). Les flacons en verre présentent l'avantage d'une excellente innocuité chimique mais nécessitent la mise en place d'une entrée d'air.
Il faut que la pression à la sortie du cathéter soit suffisante pour réaliser la perfusion ou la transfusion, d'où l'intérêt de suspendre le bocal (ou la poche) à une certaine hauteur. Il est aussi important que le débit soit bien adapté.

L'appareil circulatoire sanguin

Le système sanguin ou appareil cardiovasculaire est un type de système circulatoire en circuit fermé qui assure le transport du sang du cœur vers les extrémités et les divers organes, et en retour de ceux-ci vers le cœur.
Le sang est expulsé par le cœur dans l'artère aorte avec une pression relative moyenne de $P_{relative} = 13$ kPa pour un sujet en position horizontale. Cette pression est mesurée par rapport à la pression atmosphérique P_{atm} : $P_{relative} = P_{sang} - P_{atm}$.
Après passage dans la grande circulation (ventricule gauche – aorte – artères – artérioles - veinules – valvules – veines - veine cave - oreillette droite), le sang revient par la veine cave.





Grande circulation

Sur ce schéma sont représentés, pour chaque type de vaisseau sanguin :

- la vitesse moyenne du sang dans le vaisseau
- la somme des sections des vaisseaux de même nature
- le débit total de sang

B1. Débit sanguin dans la grande circulation

24. À partir des documents fournis, donner la valeur du débit volumique sanguin Q_v dans la grande circulation et l'exprimer en mL.s^{-1}.

25. Proposer une explication au fait que la section cumulée des capillaires est différente de celle de l'aorte.

26. Le débit volumique peut être exprimé en fonction de la vitesse *v* du sang et de la section *S* du vaisseau. Identifier la bonne relation parmi les propositions suivantes et justifier votre réponse.

Relation 1 : $Q_V = v \times S$ Relation 2 : $Q_V = \frac{v}{S}$ Relation 3 : $Q_V = \frac{S}{v}$

27. Un cycle complet de la grande circulation dure environ 0,85 s et permet au sang expulsé dans l'aorte de revenir par la veine cave.
Présenter un raisonnement argumenté permettant d'interpréter les courbes « surface de section cumulative » et « vitesse d'écoulement » fournies dans le schéma de la grande circulation ci-dessus. Calculer les valeurs maximale et minimale des vitesses d'écoulement.

B2. Hauteur de la poche de sang lors d'une transfusion sanguine

La pression sanguine au niveau de la sortie du cœur est donnée dans le document portant sur l'appareil circulatoire sanguin 13 kPa. On se place dans un contexte hydrostatique, c'est-à-dire en considérant le sang au repos.

28. Pour un sujet allongé, calculer la hauteur à laquelle doit être placée une poche de sang lors d'une transfusion implantée au niveau de l'artère aorte.

29. Que se passerait-il si le flacon se trouvait à une hauteur inférieure à la valeur calculée précédemment ?

Données : ρ_{sang} = 1,06 x 10^3 kg.m^{-3} ; g = 9,81 m.s^{-2}

B3. Risques encourus lors d'une transfusion sanguine

L'embolie gazeuse

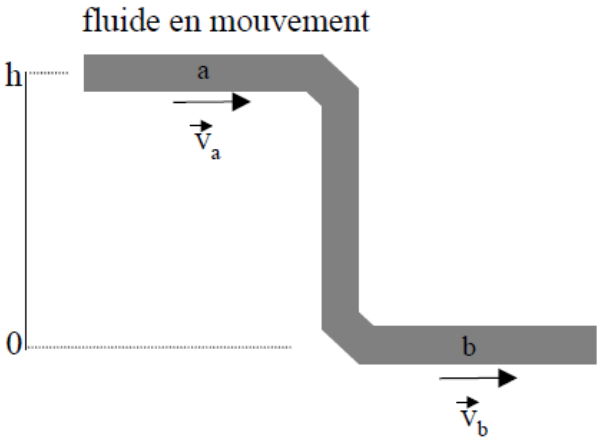
Les techniques de voies d'accès au sang par perfusion des grosses veines du cou (veine jugulaire interne) ou du haut du thorax (veine sous-clavière) ont largement bénéficié des progrès réalisés en matière de matériaux et de kits prêts à l'emploi. Comme tout acte médical, ces actes présentent des risques qu'il faut maitriser. Parmi ces risques, l'embolie gazeuse (ou passage dans le sang d'un gaz, le plus souvent de l'air), est une complication possible.

Une relation de la dynamique des fluides : l'équation de Bernoulli

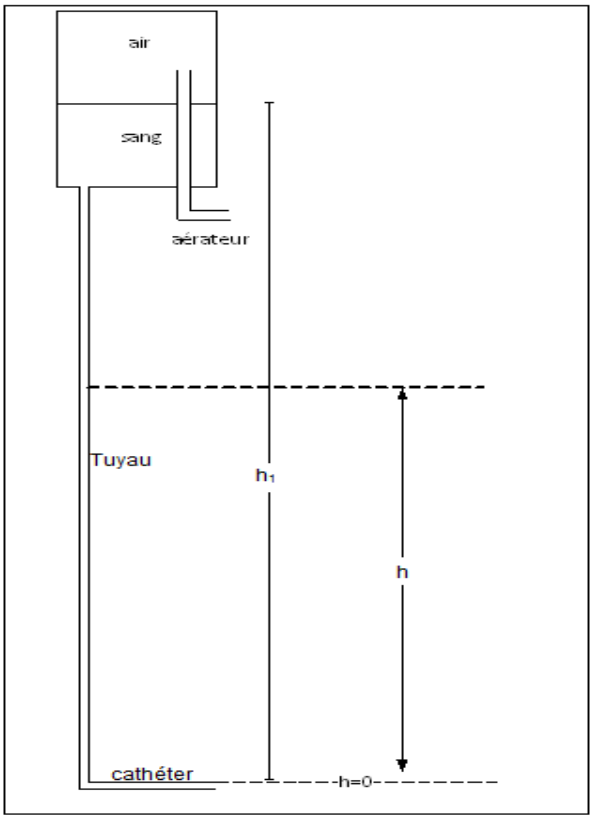
Le théorème de Bernoulli, qui a été établi en 1738 par Daniel Bernoulli, physicien et mathématicien suisse, est la formulation mathématique du *principe de Bernoulli* : pour un fluide en mouvement, une accélération s'accompagne toujours d'une diminution de la pression du fluide. Cette relation caractérise aussi la conservation de l'énergie pour un fluide en mouvement.

Pour un écoulement d'un fluide parfait incompressible et en négligeant les transferts thermiques :

$$\frac{\rho \times v^2}{2} + \rho \times g \times h + P = constante$$



Avec P pression en un point du fluide (en Pa ou N.m^{-2})
ρ masse volumique du fluide (en kg.m^{-3})
v vitesse du fluide en ce point (en m.s^{-1})
g accélération de la pesanteur (en N.kg^{-1} ou m.s^{-2})
h altitude de ce point du fluide (en m)



Pour simplifier l'étude, on suppose dans un premier temps que le cathéter a le même diamètre que le tuyau et que la sortie du cathéter est dans l'air. Ce dernier n'est donc pas implanté dans la veine du patient. L'aérateur permet de maintenir une pression égale à la pression atmosphérique dans le flacon en permettant le contact en entre l'air ambiant et l'air dans le flacon.

Q.30. Le sang s'écoule à travers le tuyau. En utilisant l'équation de Bernoulli, établir la relation $P(h) = P_{atm} - \rho gh$, relation entre la pression $P(h)$ dans le tuyau à une hauteur quelconque h et la pression atmosphérique $P_{atm,}$.

Q.31. Comment varie la pression le long du tuyau ? Expliquer comment peut survenir une embolie gazeuse lors d'une transfusion.

32. On appelle h1, la hauteur entre la surface libre du sang et le cathéter.
Écrire l'équation de Bernoulli en considérant les points d'altitude $h = 0$ et $h = h1$.
Expliquer pourquoi on peut négliger la vitesse du sang au niveau de la surface libre du sang dans le flacon.
En déduire la relation :

$$Q_V = S_{tuyau} \times \sqrt{2g \times h_1}$$

33. D'après la relation précédente, il est possible d'agir sur deux paramètres pour accroître le débit volumique du sang au cours de la transfusion. En argumentant, indiquer le moyen à privilégier pour accroître le débit tout en limitant le risque d'embolie gazeuse.

B4. Prise en compte de la viscosité du fluide transfusé

Dans un contexte dynamique, en raison des frottements du fluide sur les parois du tuyau dans lequel il s'écoule, la pression du fluide diminue au fur et à mesure de sa progression.

La loi de Hagen Poiseuille donne l'expression de cette variation de pression : $\Delta P = \frac{8 \times \eta \times L}{\pi \times r^4} \times Q_V$

ΔP est la variation de pression entre les deux extrémités du tuyau (en Pa), *L* est la longueur du tuyau (en m), r son rayon (en m), η la viscosité du fluide (exprimée en Poiseuille P*l* ou Pa.s) et Q_V le débit volumique du sang exprimé en $m^3.s^{-1}$.

La viscosité est une grandeur indiquant le degré de fluidité d'un fluide et donc sa capacité à s'écouler. Plus la viscosité est importante, plus le fluide est épais et plus il s'écoule difficilement ; plus la viscosité est faible, plus il s'écoule facilement. La viscosité s'exprime en Pa.s ou P*l* (Poiseuille).

Données : viscosité du sang η_{sang} = 1,5 10^{-3} P*l* ; ρ_{sang} = 1,06 x 10^3 kg.m^{-3} ; g = 9,81 m.s^{-2}

34. Le sang revient dans le cœur par la veine cave. La pression relative dans la veine cave est égale à 1,3 kPa alors que dans l'artère aorte la pression relative est 13 kPa. Justifier cette baisse de pression.

35. On considère un cathéter de longueur L = 5,0 cm de diamètre intérieur d = 1,0 mm, calculer la différence de pression entre l'entrée et la sortie de ce cathéter pour un débit volumique de transfusion de valeur Q_v = 1,0 mL.s^{-1}.

36. On s'intéresse à une transfusion dans la veine cave. En négligeant la variation de pression dans le tuyau, déterminer la valeur de la hauteur minimale à laquelle doit être accrochée la poche de sang pour que la transfusion soit effectuée dans de bonnes conditions.

La loi de Haguen Poiseuille peut se mettre sous la forme $\Delta P = R \times Q_v$, R étant la résistance à l'écoulement.

37. Comparer qualitativement la résistance à l'écoulement à travers le cathéter à celle à travers le tuyau. Argumenter soigneusement votre réponse.

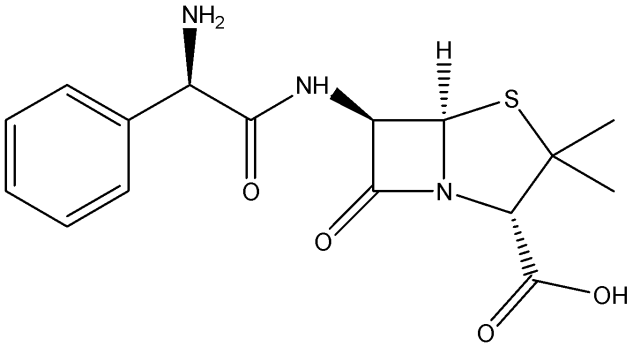
38. Justifier l'approximation faite à la question 36.

C. Utilisation de prodrogues

Une prodrogue est une espèce chimique composée du principe actif chimiquement lié à un groupe transporteur qui peut être retiré par transformation chimique in vivo, avec ou sans enzyme. De nombreux objectifs peuvent être visés lors de la conception de prodrogues : augmentation de l'adsorption ou de la spécificité d'action, suppression de caractères organoleptiques indésirables (goût, odeur), etc.

C1. Prodrogue améliorant la lipophilie d'un principe actif

L'ampicilline est un antibiotique à large spectre d'action mais seul 40 % de la dose administrée est absorbée par l'organisme.



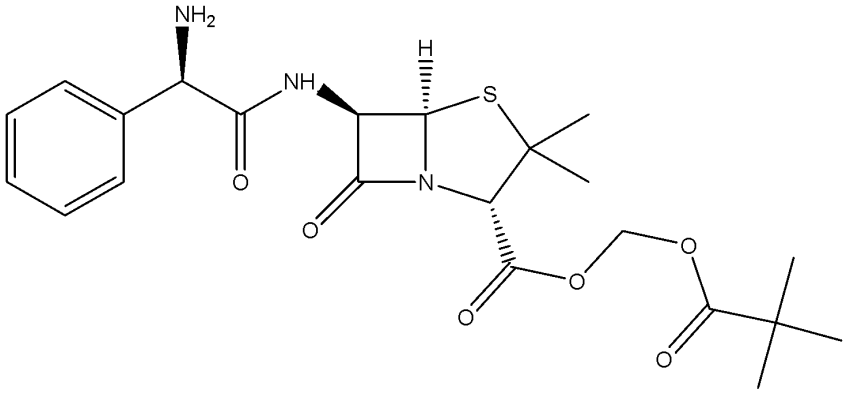
Molécule d'ampicilline

M = 349,4 g.mol^{-1}

39. Recopier la molécule. Identifier les atomes de carbone asymétriques présents et en déduire le nombre de stéréoisomères de configuration.

40. Sur la représentation précédente, entourer les groupes caractéristiques et nommer les fonctions chimiques correspondantes.

Afin d'améliorer l'absorption du principe actif, on améliore la lipophilie de la molécule d'ampicilline en la transformant en prodrogue sous forme de molécule de pivampiciline représentée ci-dessous. Son taux d'adsorption devient alors égal à 98 %. Une fois libérée dans le sang, la pivampicilline se transforme totalement en ampicilline par hydrolyse sous l'action d'une enzyme.



Molécule de pivampicilline

M = 463,5 g.mol^{-1}

41. Justifier l'évolution de la lipophilie lors de la transformation de l'ampicilline en pivampicilline.

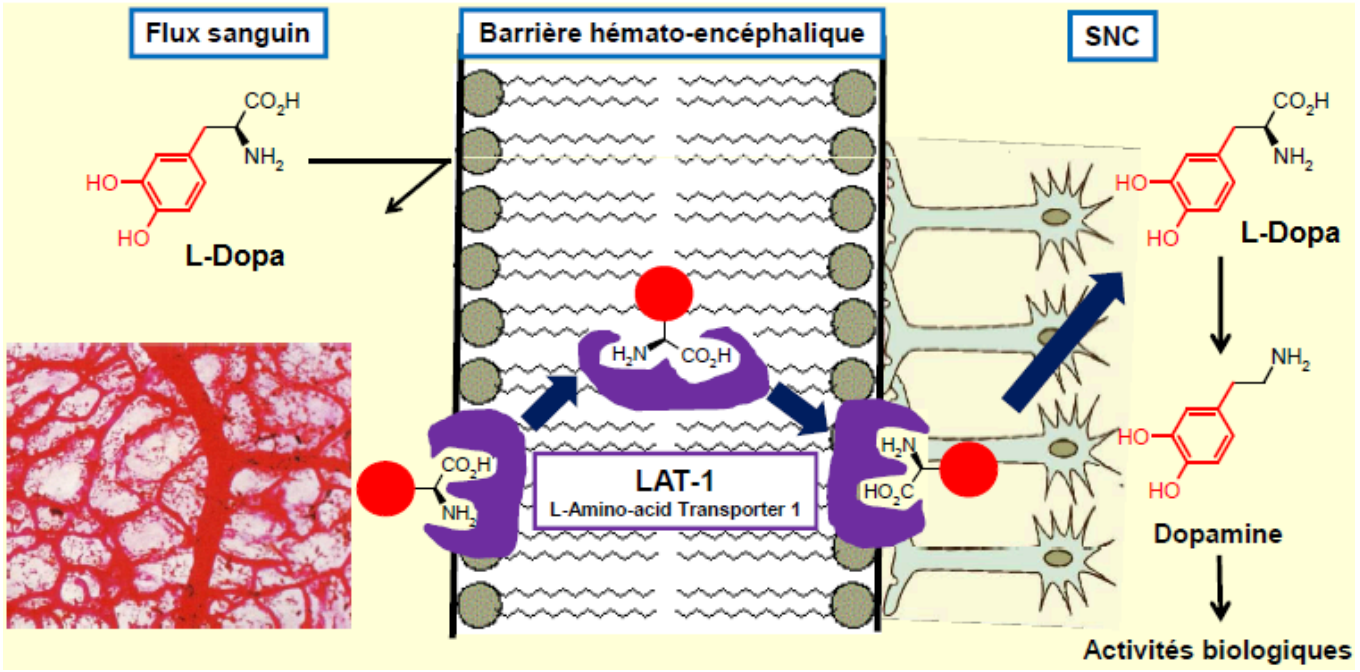
42. Ecrire l'équation de la réaction de transformation enzymatique de la pivampililline en ampicilline dans le sang et donner sa nature.

43. Sachant que l'ampicilline est prescrite à une dose de 2,0 g par jour, calculer la dose quotidienne quand le traitement est prescrit sous forme de pivampicilline.

.

C2. Prodrogue facilitant la traversée de la barrière hémato-encéphalique

La L-DOPA est un médicament utilisé dans le traitement de la maladie de Parkinson. En effet cet acide α aminé peut, lié à un transporteur actif (LAT-1), traverser la barrière hémato-encéphalique, paroi composée d'une bicouche lipidique et séparant le sang du système nerveux au niveau du cerveau (SNC). Une fois la barrière franchie, cette prodrogue est alors métabolisée ; la L-DOPA est libérée, puis transformée en dopamine, molécule qui atténue les symptômes de la maladie de Parkinson.

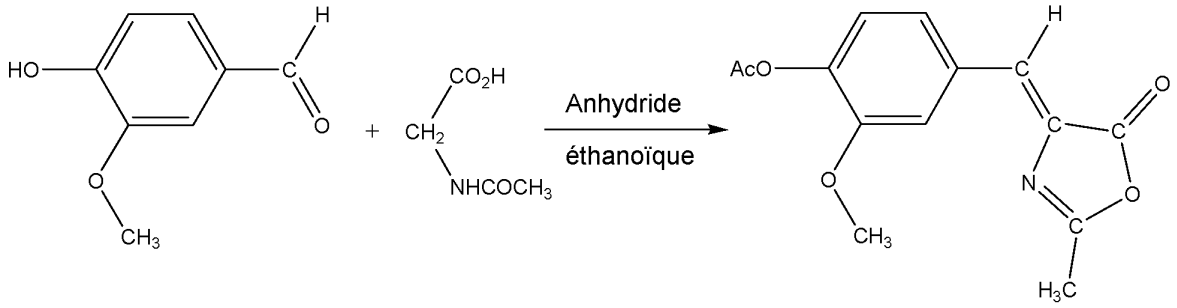


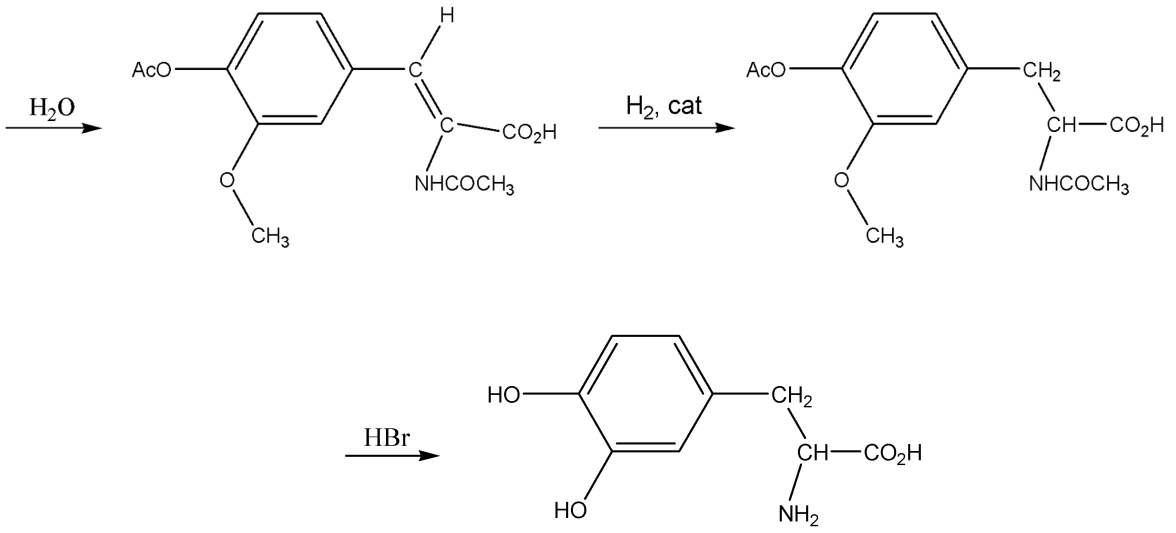
Données IR :

Liaison	O-H (acide carboxylique)	O-H (alcool)	C-H (aldéhyde)	C-H (alcène)	C-H (alcane)	C=O (aldéhyde-cétone, acide carboxylique)	C=C (alcène)	C-O
Nombre d'onde (cm^{-1})	2500-3500	3200-3650	2700-2900	3030-3100	2850-2970	1700-1740	1620-1690	1050-1300

44. Quelle bande en spectroscopie infrarouge permet de différencier la L-dopa de la dopamine ?

La synthèse industrielle de la L-dopa est donnée ci-dessous. Elle s'effectue à partir de la vanilline, abondante et bon marché.





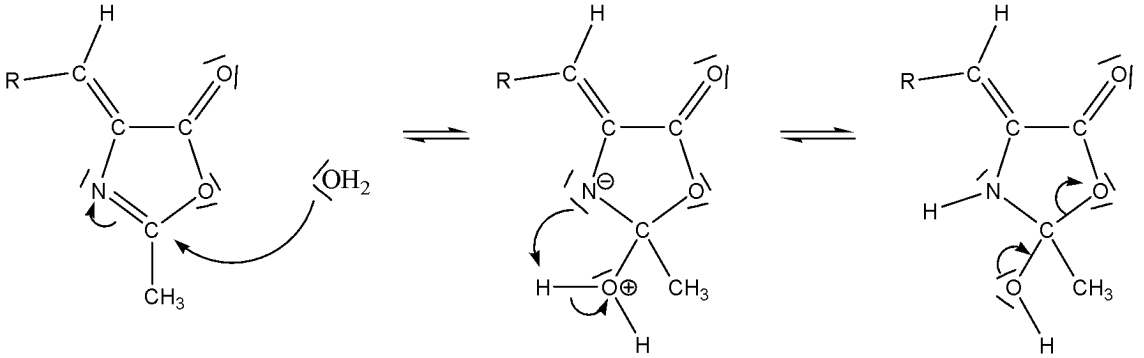
Notations :
Ac : acétyl, groupement $-COCH_3$
Ac-O-Ac : anhydride éthanoïque

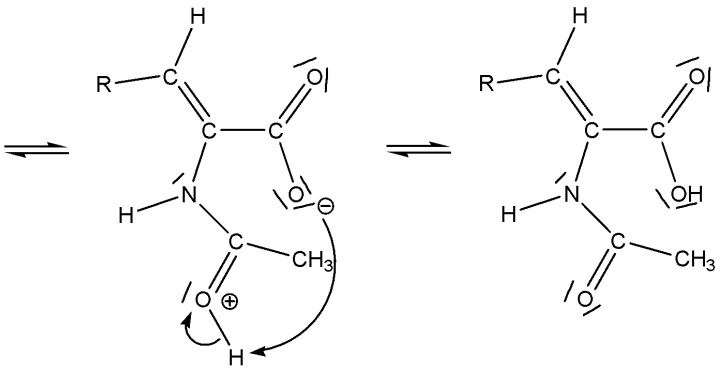
45. Il est signalé dans la description de la synthèse de la L-Dopa que la vanilline utilisée est abondante et bon marché. Indiquer si la vanilline utilisée est d'origine naturelle ou si elle est d'origine synthétique. Argumenter.

46. Déterminer le(s) produit(s) formés dans la première étape de la synthèse, autre que celui donné dans le schéma de synthèse, l'anhydride intervenant aussi comme réactif.

47. Analyser les réactions intervenant au niveau de la fonction phénol (-OH) de la vanilline au cours de la synthèse. Commenter.

Le mécanisme de la réaction d'hydrolyse qui intervient au cours de la deuxième étape de la synthèse est donné ci-dessous.





48. Caractériser les deux premières étapes du mécanisme à l'aide des termes : addition, élimination, substitution, réaction acido-basique.

49. Attribuer, en justifiant, le caractère nucléophile ou électrophile aux deux sites suivants : l'atome d'oxygène de la molécule d'eau et l'atome de carbone de la double liaison C=N.

50. Une autre réaction d'hydrolyse pourrait être envisagée lors de la première étape de ce mécanisme. Ecrire la formule semi-développée du produit qui aurait été alors obtenu

51. Expliquer pourquoi la réaction sur la double liaison C=N intervient au détriment de l'autre réaction envisageable.

Données :

- électronégativité de quelques atomes

	H	C	N	O
χ	2,2	2,55	3,04	3,44

- polarisabilité des liaisons

La polarisabilité d'une liaison traduit la capacité du nuage électronique à se déformer lorsqu'il est soumis à un champ électrique. Plus une liaison est polarisable, plus elle peut se rompre rapidement. La polarisabilité d'une liaison est d'autant plus élevée que la différence d'électronégativité entre les deux atomes est faible.

D. Radiothérapie métabolique

La radiothérapie la plus courante consiste à irradier des cibles tumorales disséminées dans l'organisme au moyen de médicaments radioactifs émettant des rayonnements ionisants. La nature et l'intensité de du rayonnement émis conditionnent l'effet du rayonnement sur la cellule ; plusieurs facteurs sont à prendre en considération : la demi-vie (physique et biologique), la radio-toxicité, la pureté, l'activité spécifique, la disponibilité et le coût de production.

Quelques informations :
On désigne par nucléide un système de nucléons (neutrons + protons), c'est-à-dire un noyau, et on le représente par le symbole : ZAX.
Lors d'une transformation nucléaire le nombre total de masse et nombre total de charge se conservent. Ainsi l'uranium 238, quand il se désintègre, produit du thorium 234 et une particule alpha. L'équation de cette transformation nucléaire est : $92238U \rightarrow 90234Th + 24He$

Lors de l'utilisation des radioéléments pour un traitement médical, il est important d'estimer le temps de présence des radioéléments dans l'organisme. Deux temps caractéristiques interviennent : le temps de demi-vie radioactive (ou période radioactive) du radioélément $T_{1/2}$ et le temps de demi-vie biologique T_b qui est le temps nécessaire à l'organisme pour éliminer la moitié de la quantité du radioélément injecté. Le temps de demi-vie effectif de l'activité du radioélément, noté T_{eff} , se calcule à partir de la relation :

$$\frac{1}{T_{eff}} = \frac{1}{T_b} + \frac{1}{T_{\frac{1}{2}}}$$

Données

Masses molaires atomiques :

$M_{53131I} = 131,0\ g.mol^{-1}$

$M_{53127I} = 127,0\ g.mol^{-1}$

$M_{11H} = 1,0\ g.mol^{-1}$

$M_{612C} = 12,0\ g.mol^{-1}$

$M_{1123Na} = 23,0\ g.mol^{-1}$

$M_{918F} = 18,0\ g.mol^{-1}$

$M_{816O} = 16,0\ g.mol^{-1}$

$M_{88226Ra} = 226,0\ g.mol^{-1}$

Nombre d'Avogadro N_A = 6,02 ×10 ^{23} mol^{-1}
Vitesse de la lumière c = 3,00 ×10^{8} m.s^{-1}
Constante de Planck h = 6,63 ×10^{-34} J.s

1 eV = 1,60 ×10^{-19} J ; 1 MeV = 1,0 ×10^{6} eV

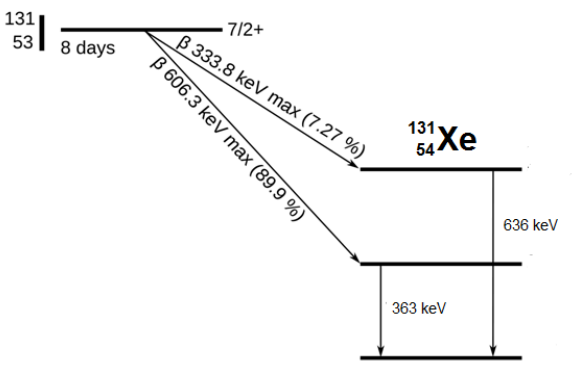


Schéma de désintégration de l'iode 131

PRINCIPAUX RADIOELEMENTS D'INTERET EN MEDECINE EMETTEURS β$^-$	PRINCIPAUX RADIOELEMENTS D'INTERET EN MEDECINE EMETTEURS α

Radionucléide	Demi-vie	Emission
^{186}Re	3,77 j	939 et 1077 keV
^{188}Re	17 h	1962 et 2118 keV
^{90}Y	64 h	2284 keV
^{67}Cu	2,57 j	390, 482, 575 keV
^{131}I	8 j	606 keV
^{153}Sm	1,96 j	634, 703, 807 keV
^{177}Lu	6,7 j	175, 384, 497 keV

Radionucléide	Demi-vie	Emission
^{225}Ac	10 j	a : 5,9 ; 6,5 ; 7,2 MeV + ^{213}Bi)
^{213}Bi	45 min	a : 6 ; 8,5 MeV
^{211}At	7,21 h	a : 5,8 ; 7,5 MeV

D1. Radiothérapie par injection d'iode ^{131}I

Le radioélément le plus utilisé en radiothérapie β^- est l'iode 131.

52. Donner la composition du noyau de l'iode $53131I$

53. La désintégration de l'iode 131 peut s'écrire sous la forme : $53131I \rightarrow 54131Xe + \beta^-$.

Déduire de l'équation de cette réaction nucléaire la nature de la particule β^-.

Dans le cadre d'un traitement radiothérapique, 2 µg d'iodure de sodium sont injectés. L'échantillon est constitué de 20 % d'atomes d'iode $53131I$ radioactifs et de 80 % d'atomes d'iode $53127I$ non radioactifs.

L'activité *A* d'un échantillon est le nombre de désintégrations par unité de temps. Elle s'exprime en Becquerel (Bq) et elle est liée au nombre *N* de noyaux radioactifs contenus dans l'échantillon par la relation :

$$A = \lambda \times N$$

où λ est la constante radioactive reliée à la demi-vie par la relation : $\lambda = \frac{0{,}693}{T_{1/2}}$

54. Calculer l'activité initiale A_0 de cet échantillon.

55. Estimer la durée au bout de laquelle cette activité est divisée par 2 puis par 4 ?

56. L'échantillon peut-il être préparé longtemps avant l'injection ? Commenter.

57. L'injection se fait dans la thyroïde d'un patient. La diminution de l'activité de l'iode contenu dans la thyroïde résulte alors à la fois de la décroissance radioactive et de l'élimination biologique. La demi-vie effective de décroissance de l'iode dans la thyroïde est alors T_{eff}. Cette demi-vie effective T_{eff} est-elle supérieure ou inférieure à la demi-vie radioactive ? Justifier votre réponse.

58. L'activité de l'iode dans la thyroïde mesurée 6 jours après l'injection a diminué de moitié. Calculer la demi-vie biologique Tb.

59. Un document médical indique : « *Le traitement à l'iode-131 conduit à une émission importante de rayonnements gamma de haute énergie qui requiert des contraintes de radioprotection dont un confinement des malades dans des chambres radioprotégées* »
En analysant le schéma de désintégration de l'iode 131, justifier l'existence de ces rayonnements gamma

D2. Choix d'un traitement de radiothérapie

Les radio-isotopes émetteurs de particules alpha sont de plus en plus utilisés, notamment l'astate 211, le couple *plomb 212/bismuth 212* et le couple *actinium 225/bismuth 213*. L'objectif de cette partie est de comparer l'utilisation des particules alpha et béta moins.

Les particules matérielles chargées comme les électrons (β^-) et les particules α interagissent avec la matière. Les interactions se font essentiellement avec les électrons du milieu traité et conduisent à des excitations ou, si l'énergie est suffisante, à des ionisations.
Le transfert d'énergie qui conduit à ces ionisations ou excitations électroniques se fait aux dépens de l'énergie des particules incidentes et conduit à un ralentissement puis à un arrêt de celles-ci. Le parcours moyen caractérise la profondeur moyenne atteinte par les particules incidentes dans un milieu considéré. Dans un milieu donné, ces parcours sont différents suivant la nature des particules incidentes : beta moins ou alpha.

- Pour des particules β^- d'énergie inférieure à 2,5 MeV, le parcours moyen R_{moyen} est donné par la relation de KATZ et PENFOLD

$$R_{moyen} = \frac{0{,}442 \times \left(E_\beta\right)^{\left(1{,}25 - 0{,}0954 \times ln\left(E_\beta\right)\right)}}{\rho}$$

R_{moyen} est exprimé en cm, l'énergie E_β des particules beta moins est exprimée en MeV, ρ est la masse volumique du milieu irradié exprimée en $g.cm^{-3}$

- Pour des particules α, la relation de BRAGG KLEEMAN donne une relation entre les rapports des parcours moyens R_1 et R_2 d'une particule lourde dans deux milieux 1 et 2 différents :

$$\frac{R_1}{R_2} = \frac{\rho_2}{\rho_1} \times \sqrt{\frac{M_1}{M_2}}$$

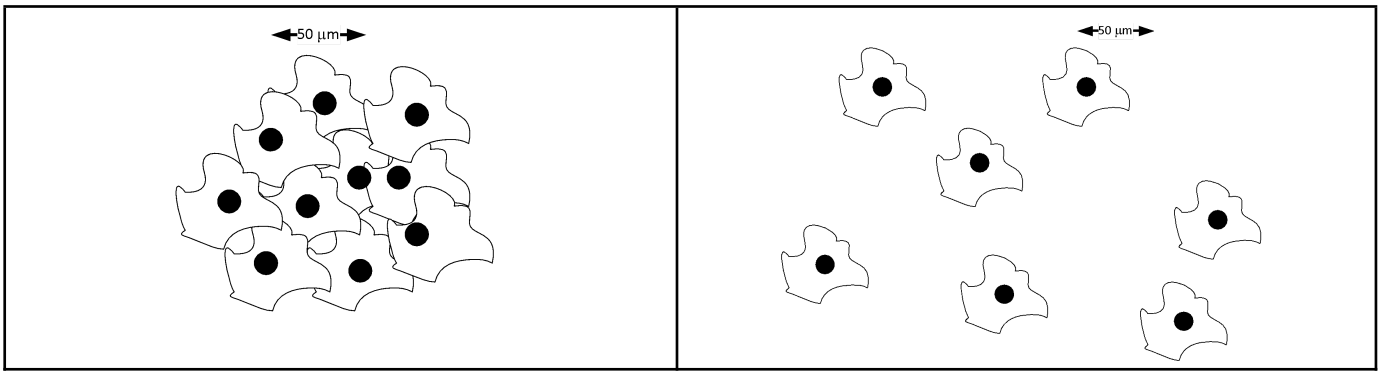
Données :
Masse volumique des tissus mous humains ρ_{hum} = 1,07 $g.cm^{-3}$
Masse molaire moyenne d'un tissu mou humain modélisé par de l'eau est M_{hum} = 18 $g.mol^{-1}$
Masse volumique de l'air ρ_{air} = 1,23.10 $^{-3}$ $g.cm^{-3}$
Masse molaire de l'air M_{air} = 29 $g.mol^{-1}$

Il s'agit de comparer deux traitements radiothérapiques, l'un à l'iode 131 émetteur β^- d'énergie

E_β = 606 keV, et l'autre au Bismuth 213, émetteur de particules α d'énergie E_α = 5,96 MeV de demi-vie

$T_{1/2}(\alpha)$ = 45,6 min et dont le parcours moyen des particules α dans l'air est de R_{air} = 4,6 cm.

60. Proposer le traitement à privilégier dans les deux cas cliniques ci-dessous ; l'un des patients est atteint d'un cancer récent, l'autre nécessite un traitement post chimiothérapie. Le candidat appuiera ses affirmations sur des calculs aboutis.

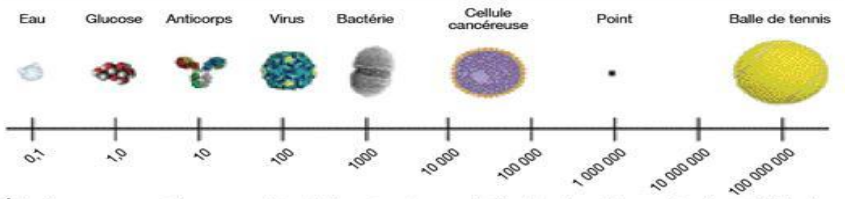


Grappe de cellules tumorales dans un tissu mou	Maladie résiduelle : micro métastases dans un tissu mou

D3. Apport des nanoparticules en radiothérapie

Pour que le traitement soit efficace, l'énergie doit être déposée dans les cellules tumorales pour les détruire tout en préservant les tissus sains.
Les nanoparticules sont des particules dont les dimensions sont comprises entre 1 et 100 nm.

Figure 1 – Un nanomètre c'est petit



Échelle comparant le nanomètre à des structures de l'ordre du micromètre (bactérie), du millimètre (un point) et des centimètres (balle de tennis)
(Adaptée de : US National Cancer Institute)

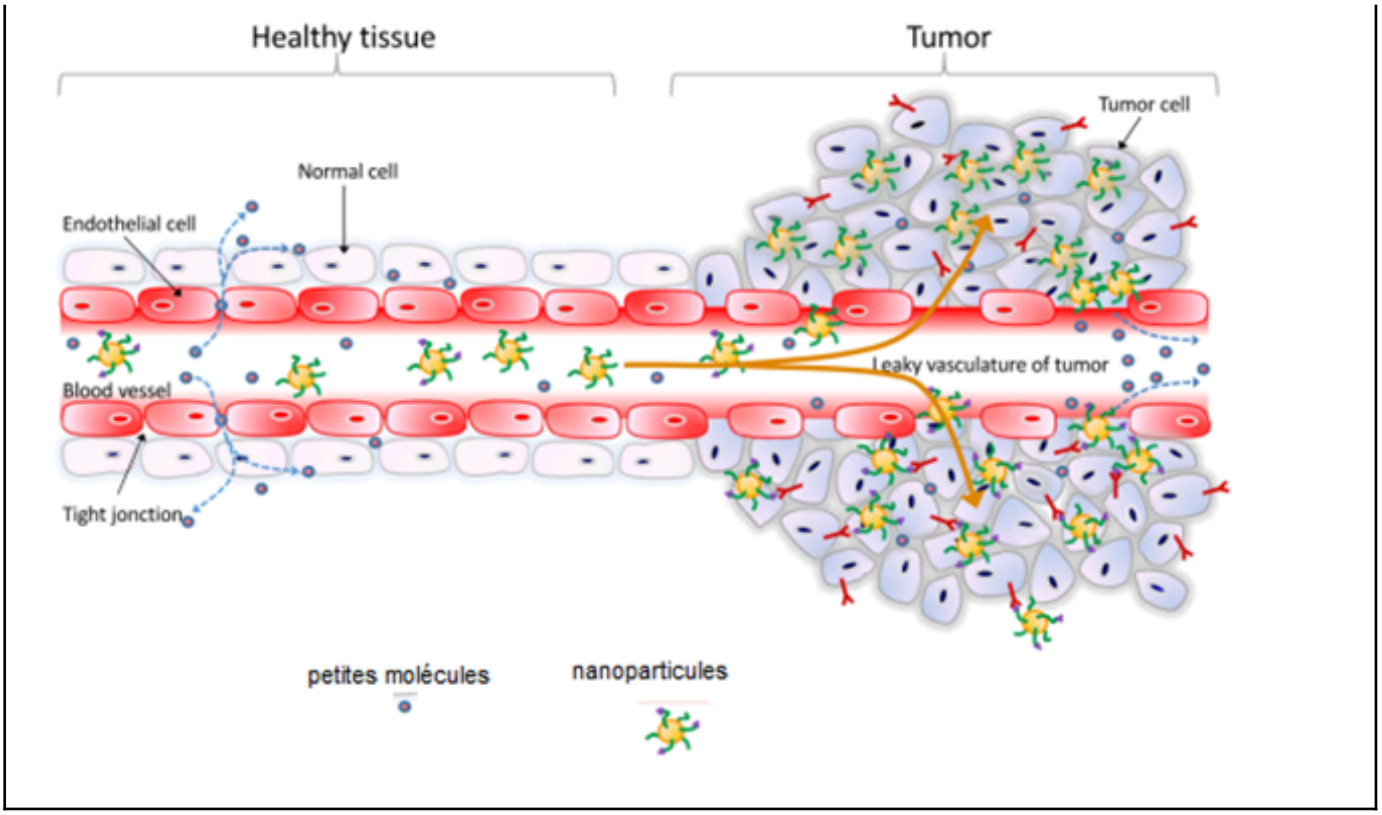
En 1959 Richard Feynman (Prix Nobel de physique en 1965) écrivait : « les principes de la physique pourraient permettre à l'homme de manipuler la matière à l'échelle nanométrique, voire à l'échelle de l'atome, et d'atteindre des cellules humaines ». Ces nanoparticules sont maintenant utilisées pour améliorer le traitement des cellules cancéreuses. Les nanoparticules utilisées en radiothérapie sont l'or (Au, Z=79), le hafnium (Hf, Z= 72)) le gadolinium (Gd, Z = 64).

61. À partir des documents qui suivent, expliquer comment les nanoparticules améliorent les traitements des tumeurs cancéreuses et dégager les avantages, les inconvénients d'un tel traitement.

Nanoparticules et circulation sanguine

La figure ci-dessous fait apparaitre des vaisseaux sanguins en montrant l'impact des tumeurs cancéreuses sur les cellules endothéliales qui tapissent la face interne des vaisseaux.

Vaisseau sanguin « normal » : les cellules endothéliales sont resserrées	Vaisseau sanguin qui alimente une tumeur : les cellules endothéliales sont espacées de quelques centaines de nanomètres



Absorption de l'énergie

La figure de droite représente l'absorption d'un rayonnement B par une tumeur colonisée par des nanoparticules d'or et la figure de gauche l'absorption en l'absence de nanoparticule d'or.



Probabilité de destruction cellulaire

Des études ont été conduites pour étudier la proportion de cellules survivant à un traitement par radiothérapie β en fonction du taux de nanoparticules présentes dans les cellules. Les nanoparticules utilisées lors de cette étude sont des nanoparticules d'or AuNPs (gold Nano Particules).

Le graphique ci-contre représente la proportion de cellules survivant après traitement radiothérapique β (survival fraction) en fonction de la dose d'énergie déposée exprimée en Gray.
Ces mesures ont été faites avec des cellules :

- sans nanoparticules
- avec une concentration en nanoparticules égale à $0{,}50.10^{-3}$ mol.L^{-1}
- avec une concentration en nanoparticules égale à $1{,}00.10^{-3}$ mol.L^{-1}

L'énergie des particules β est fixée à 12 MeV

Le dépôt d'énergie par les rayonnements dans un échantillon de matière est mesuré en Gray ; 1 gray (Gy) correspond à un dépôt énergétique d'1 J/kg

