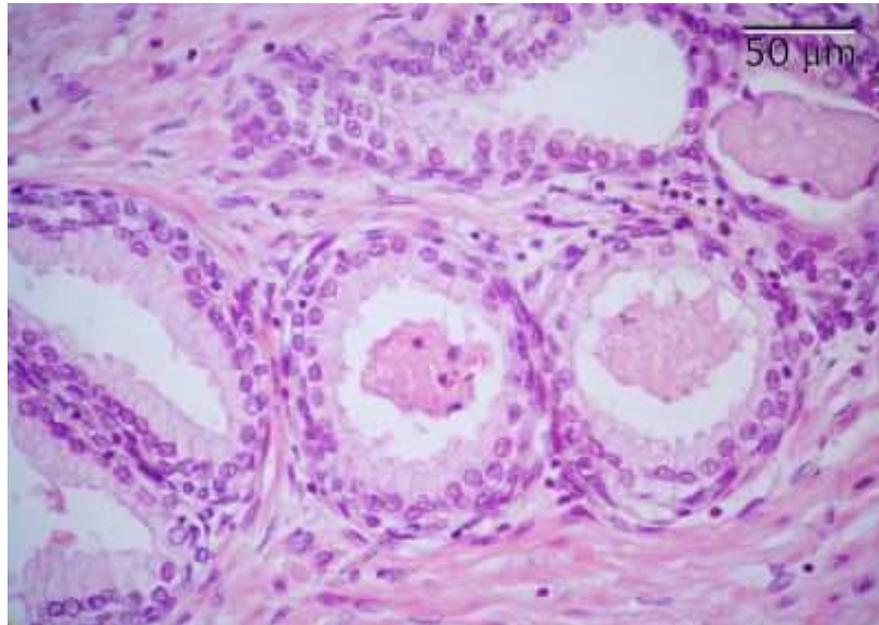
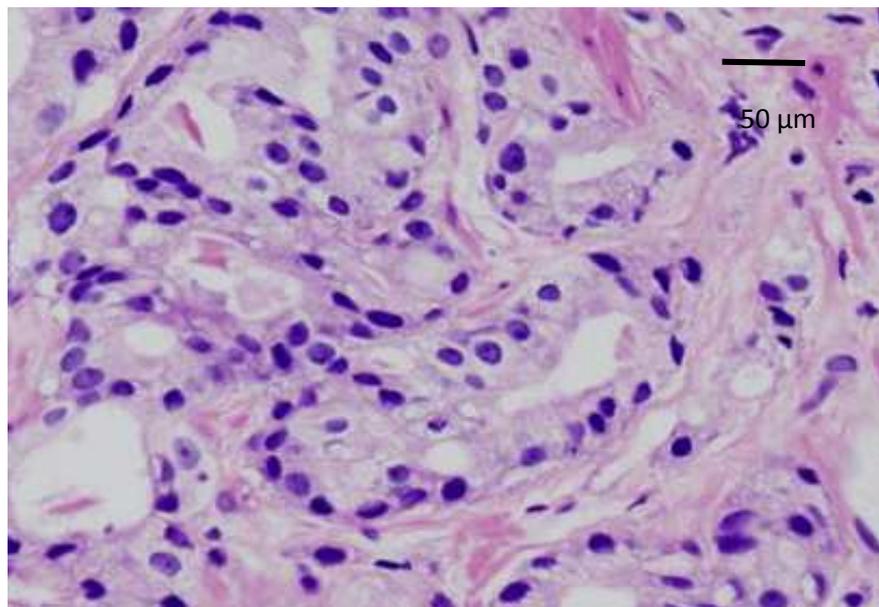


Document 1

Coupes histologiques d'un tissu sain et d'un tissu tumoral



Tissu prostatique normal



Adénocarcinome de la prostate

Grossissement x1000

Source : http://fr.wikipedia.org/wiki/Cancer_de_la_prostate

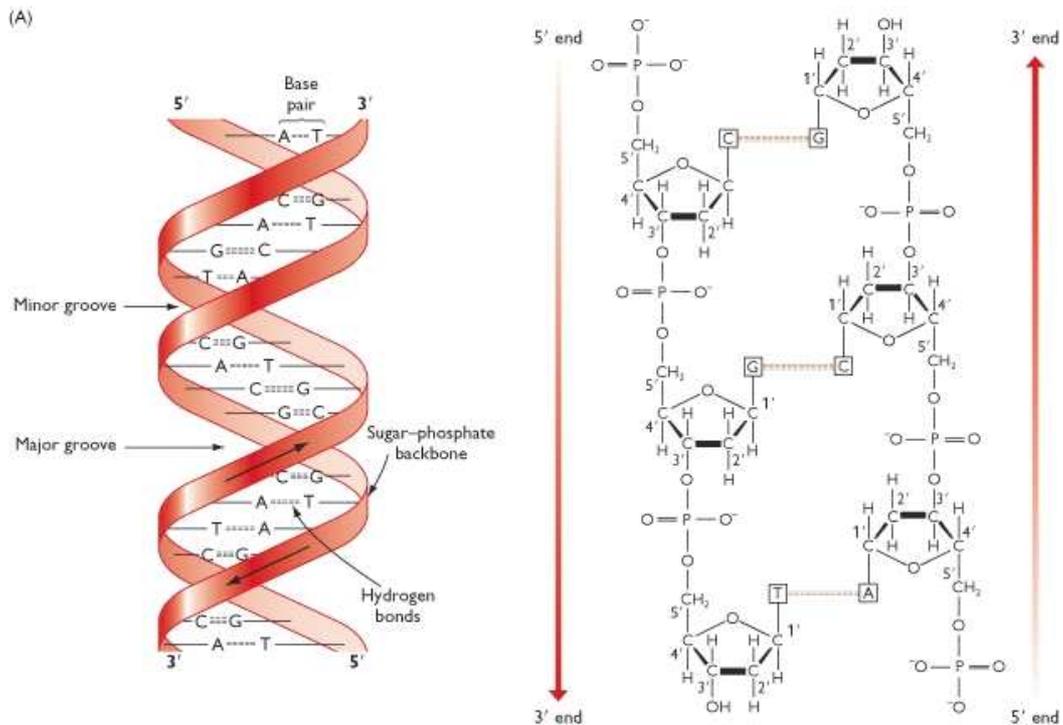
La coloration histologique usuelle est l'hématoxyline-éosine (HE).

L'hématoxyline est un colorant nucléaire violet, l'éosine colore le cytoplasme en rouge orangé. On peut y associer le safran qui colore en jaune les fibres conjonctives du tissu interstitiel (HE&S).

Document 2

Structure secondaire d'un fragment d'ADN

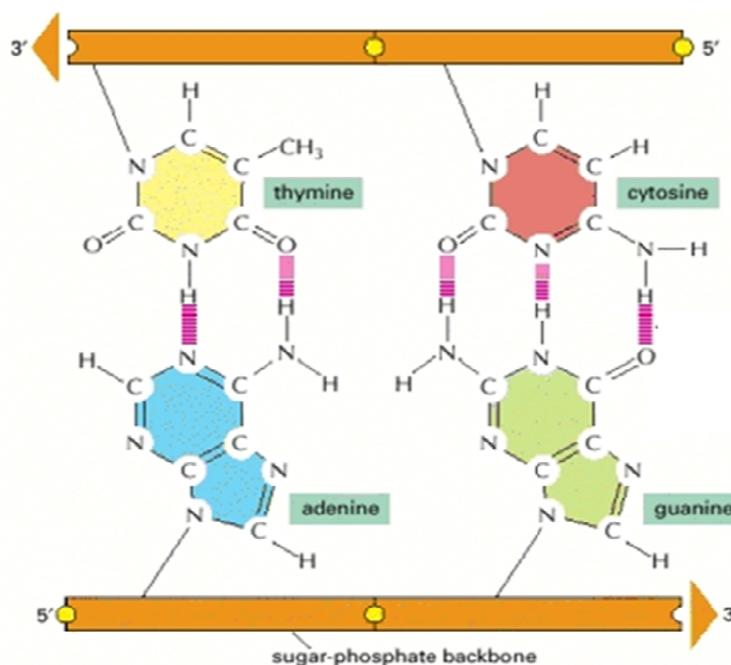
Two representations of the double helix. On the left the structure is shown with the sugar-phosphate 'backbones' of each polynucleotide drawn as a red ribbon with the base pairs in black. On the right the chemical structure for three base pairs is given.



Source : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21134/figure/A5268/>

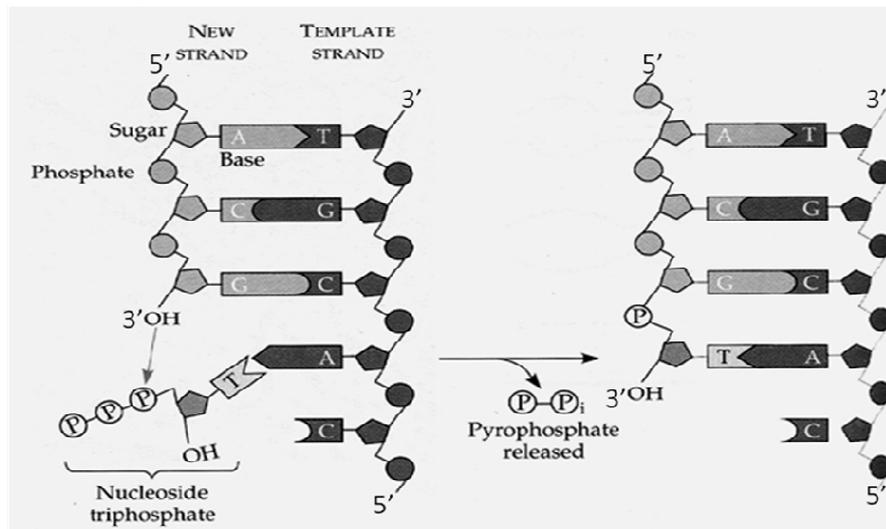
Document 3

Association des deux chaînes d'ADN



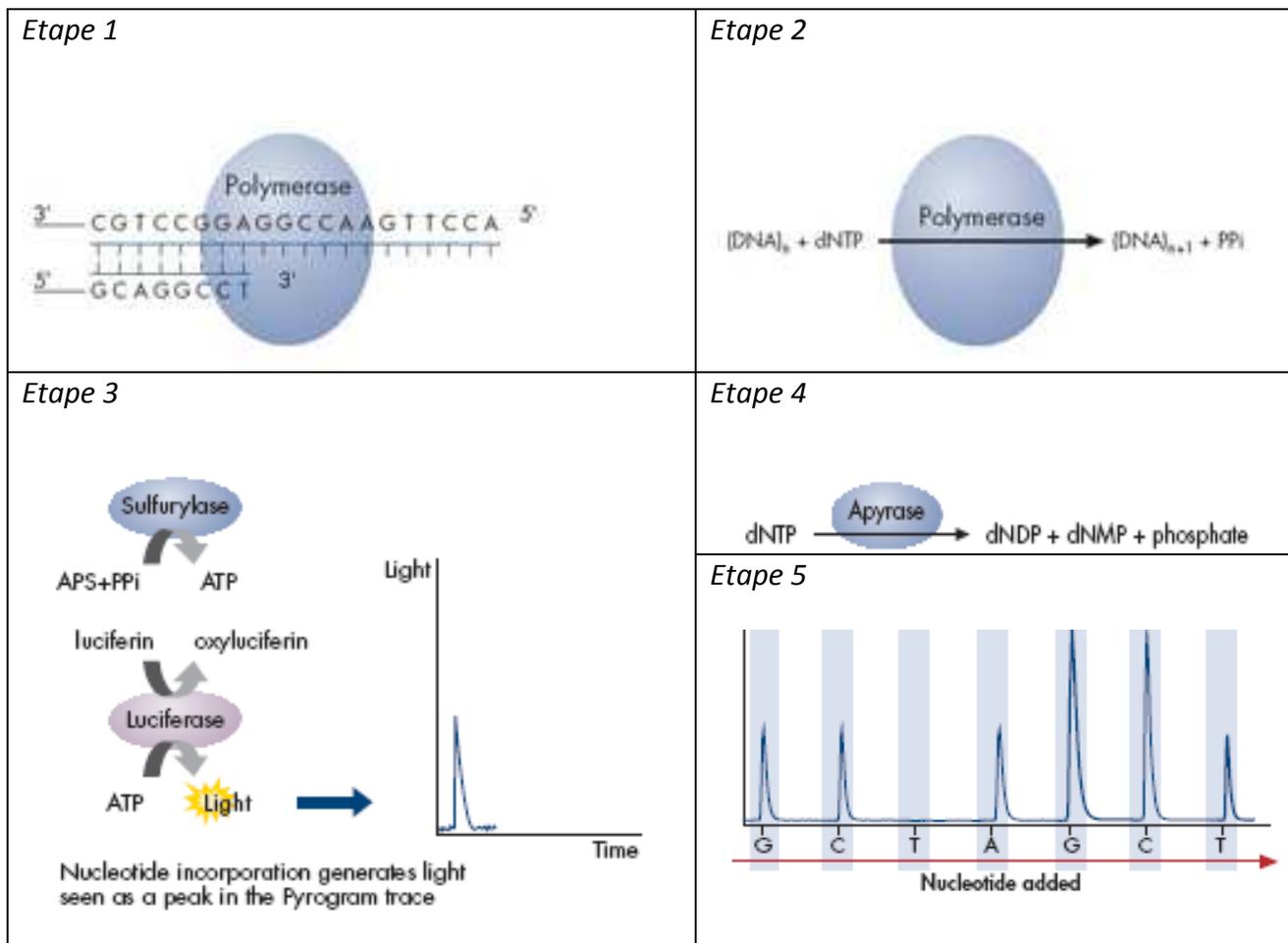
Document 4

Réaction de polymérisation de l'ADN



Document 5

Principe du pyroséquençage



Principe du pyroséquençage (suite)

1 : L'étape 1 consiste à préparer le mélange réactionnel qui contient les enzymes clés de la réaction ainsi que les différents substrats. Une amorce est hybridée à la matrice d'ADN simple brin à séquencer en présence :

- d'enzymes : ADN polymérase, ATP sulfurylase, luciférase et apyrase ;
- de substrats : adénosine 5' phosphosulfate (APS) et luciférine.

2 : Les désoxyribonucléotides sont ajoutés l'un après l'autre. Si le désoxyribonucléotide ajouté dans le milieu réactionnel correspond à celui nécessaire à l'ADN polymérase, il est incorporé dans le brin d'ADN en cours de synthèse et libère un pyrophosphate.

3 : L'ATP sulfurylase transforme ce pyrophosphate (PPi) en ATP qui est utilisé, couplé à une luciférine, par la luciférase. On a alors production d'oxyluciférine et d'un signal lumineux.

4 : L'apyrase dégrade les nucléotides en surplus, non incorporés.

5 : Le signal lumineux est capté puis transcrit sous forme d'un pic sur le pyrogramme. La hauteur de ce pic est fonction de l'intensité du signal lumineux, elle même proportionnelle au nombre de désoxyribonucléotides incorporés en même temps.

On peut donc déduire la séquence en ADN synthétisée par l'ADN polymérase à partir de la hauteur des pics obtenus.

Document 6

Les différents types de mutations ponctuelles de l'ADN et leurs conséquences sur la protéine encodée

3' C A C T G G A A T T T G 5' ADN brin transcrit
5' G U G A C C U U A A A C 3' ARNm

Val — Thr — Leu — Asn protéine

Addition

C A C T G G A A T T T G ADN avant
C A C T G G T A A T T T ADN après
G U G A C C A U U A A A ARNm

Val — Thr — **Ile** — **Lys** protéine

Délétion

C A C T G G A A T T T G ADN avant
C A C T G G A T T T G ADN après
G U G A C C U A A A C ARNm

Val — Thr — ... protéine

mutation silencieuse

C A C T G G A A T T T G ADN avant
C A C T G T A A T T T G ADN après
G U G A C A U U A A A C ARNm

Val — Thr — Leu — Asn protéine

mutation faux-sens

C A C T G G A A T T T G ADN avant
C A C T C G A A T T T G ADN après
G U G A G C U U A A A C ARNm

Val — **Ser** — Leu — Asn protéine

mutation non-sens

C A C T G G A A T T T G ADN avant
C A C T G G A C T T T G ADN après
G U G A C C U G A A A C ARNm

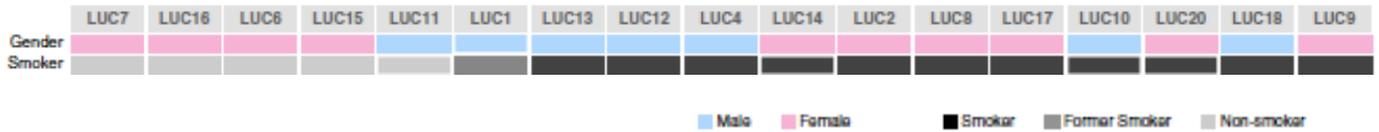
Val — Thr — ... protéine

Source : http://svt.ac-dijon.fr/schemassvt/article.php3?id_article=1393

Document 7

Profil de mutation dans le cancer du poumon

(A) Clinical Data

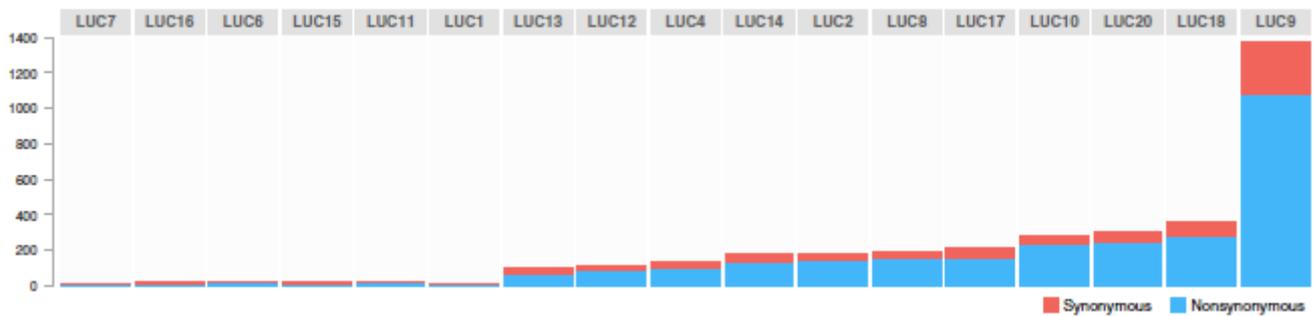


Smoker : fumeur

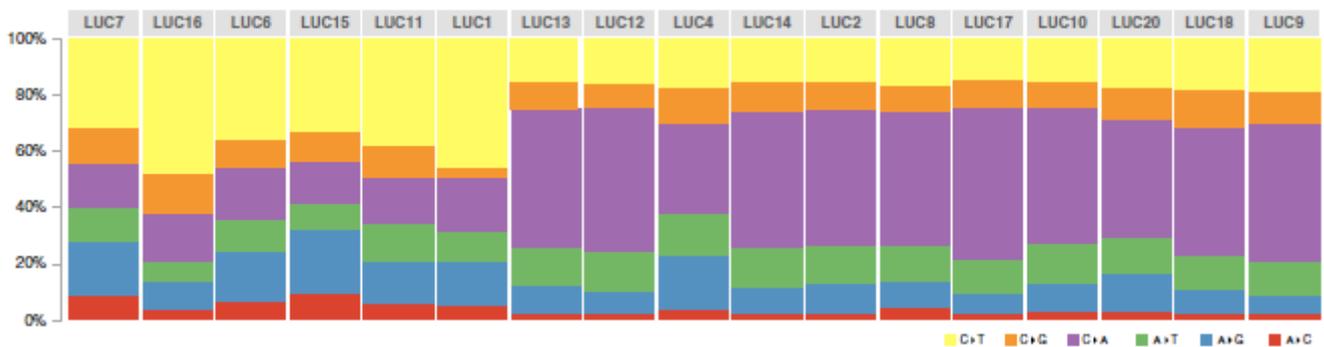
Former Smoker : ancien fumeur

Non – smoker : non fumeur.

(B) Synonymous & Nonsynonymous Mutations



(C) Mutation Frequency



(A) : Caractéristiques cliniques de 17 patients atteints d'un cancer du poumon.

LUC signifie "Lung cancer" ou cancer du poumon. "LUC 1" à "LUC 17" correspondent aux 17 patients atteints d'un cancer du poumon ayant participé à l'étude.

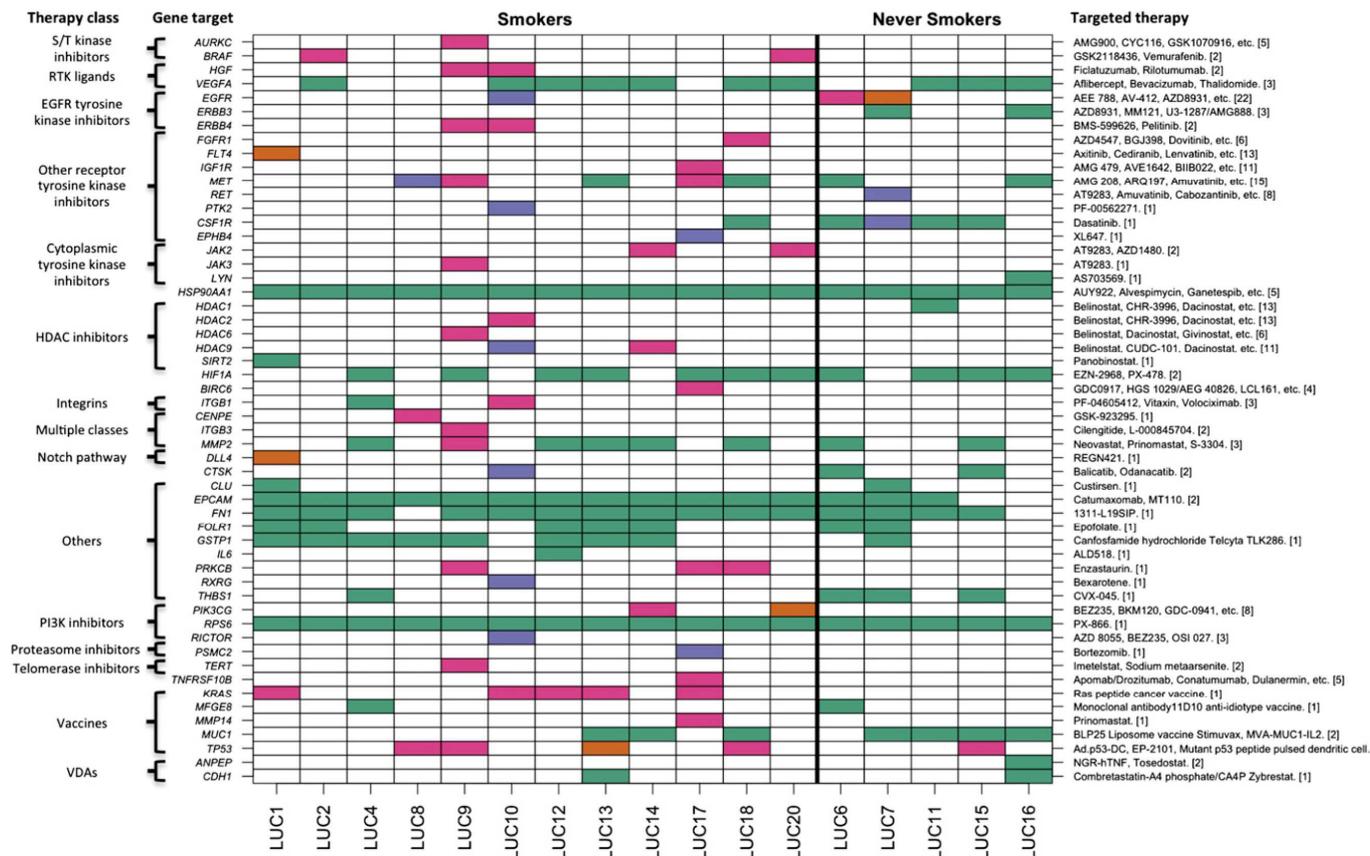
(B) Représentation de la quantité de mutations synonymes et non synonymes dans le génome des cellules cancéreuses issues de chaque patient.

(C) Proportion des différents types de mutation par substitution dans le génome des cellules cancéreuses des 17 patients atteints d'un cancer du poumon.

Source : « Genomic Landscape of Non-Small Cell Lung Cancer in Smokers and Never-Smokers », Ramaswamy Govindan and coll., Cell 150, 1121–1134, September 14, 2012

Document 8

Cibles thérapeutiques potentielles du cancer du poumon non à petites cellules



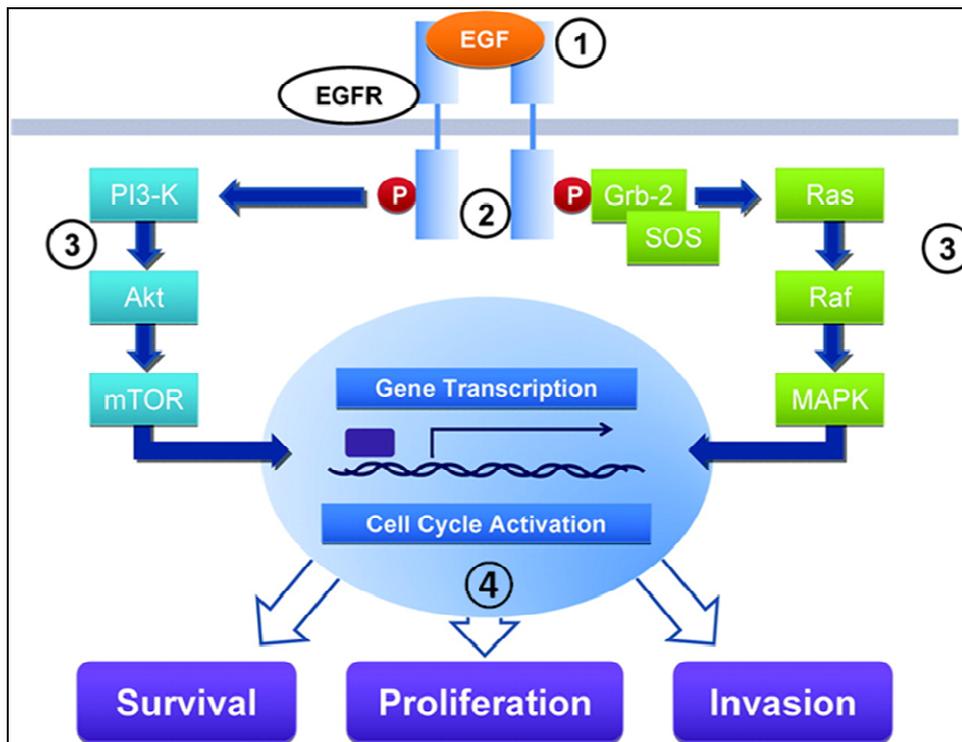
Représentation graphique des différentes cibles thérapeutiques pour chaque patient de l'étude.

- Les patients sont listés sur l'axe des abscisses (LUC1, LUC2, etc).
- Les gènes identifiés comme mutés chez un ou plusieurs patients ("Gene target", à gauche) et les médicaments qui ciblent ces gènes ("Targeted therapy", à droite) sont représentés sur l'axe des ordonnées.
- Le nom de certains médicaments a été abrégé. Le nombre entre parenthèse indique le nombre total de médicaments actuellement disponibles pour chaque gène cible. Les différents gènes cibles sont regroupés en fonction de la classe thérapeutique (« Therapy class ») à laquelle appartient le médicament qui les cible.

Source: « Genomic Landscape of Non-Small Cell Lung Cancer in Smokers and Never-Smokers »,
Ramaswamy Govindan and coll.,
Cell 150, 1121–1134, September 14, 2012

Document 9

Transduction du signal initié par les EGF

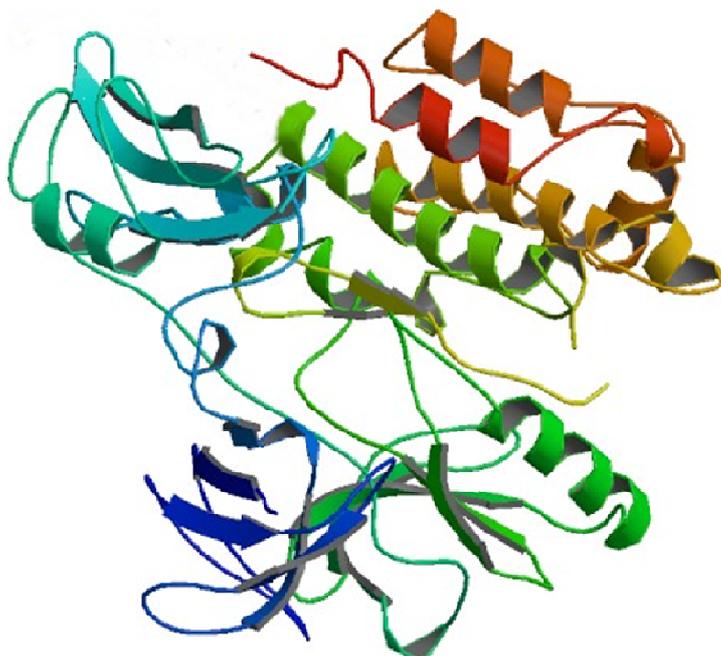


Source : <http://journal.publications.chestnet.org/data/Journals/CHEST/22070/zcb0040815680001.jpeg>

Document 10

Three-dimensional structure of the C-terminal Src kinase

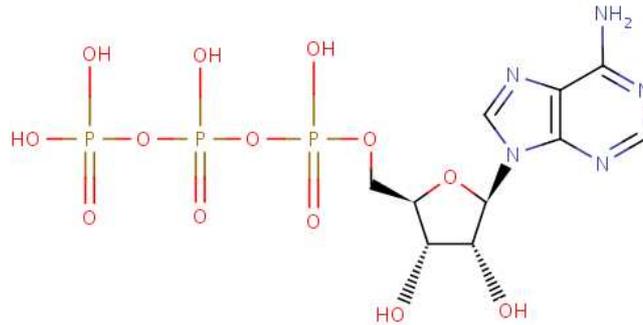
Xu, W., Harrison, S.C., Eck, M.J., Journal: (1997) Nature385: 595-602



Source : <http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?structureId=1FMK>

Document 11

Adénosine triphosphate ou ATP

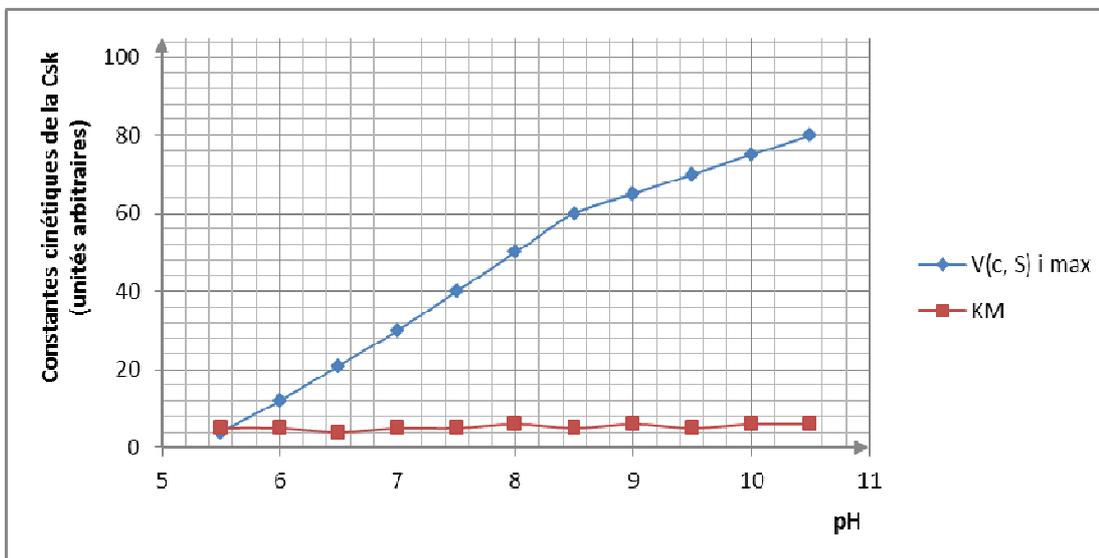


Masse molaire moléculaire : 507 g.mol⁻¹

Source : http://www.brenda-enzymes.org/Mol/Mol.php4?n=22040&compound=ATP&s_type=1&back=1&limit_start=0

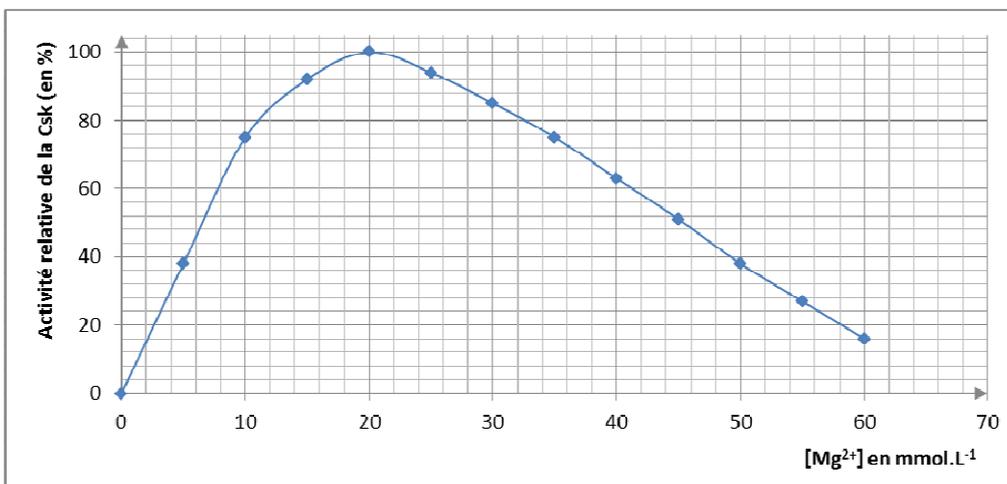
Document 12

Etude de l'influence du pH sur les constantes cinétiques de la Csk



Document 13

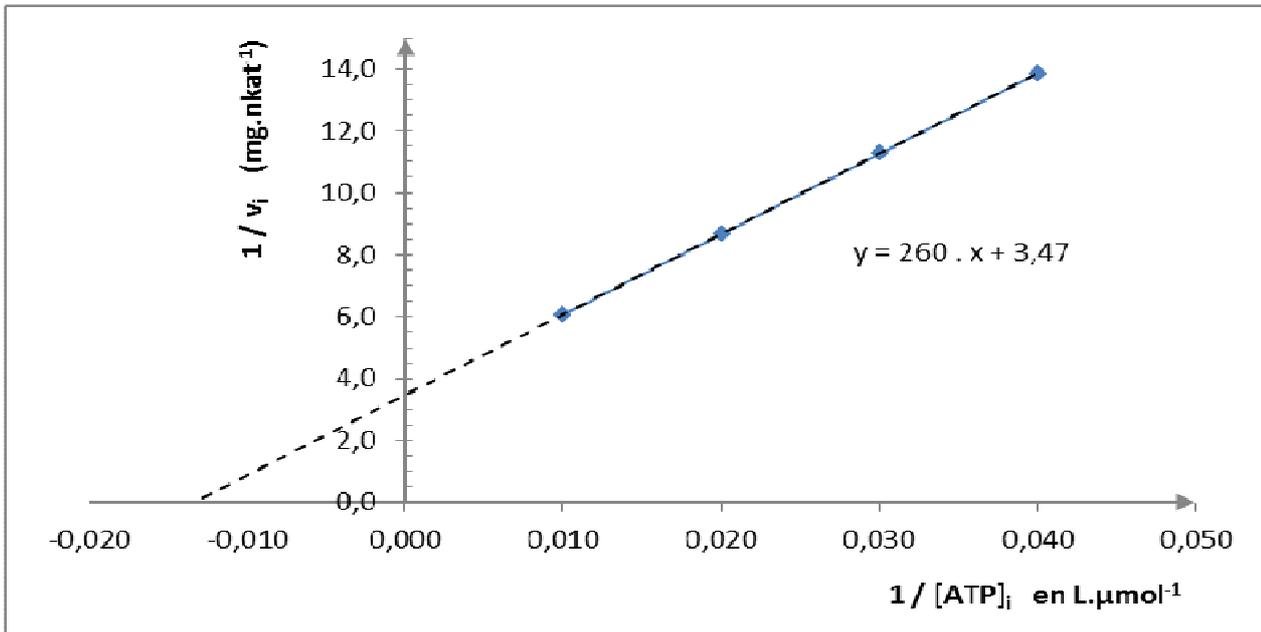
Etude de l'influence de la concentration en ions Mg²⁺ sur la cinétique de la Csk



Etude réalisée au pH optimum de l'enzyme

Document 14

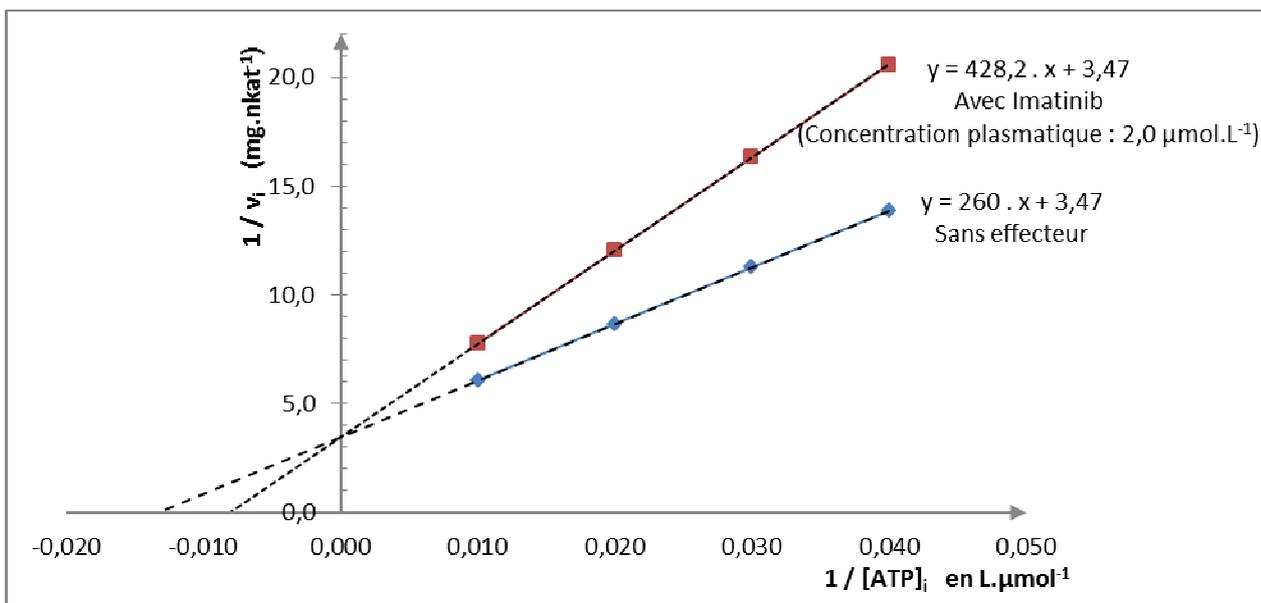
Etude de l'influence de la concentration en ATP sur la cinétique de la Csk



Etude réalisée au pH optimum de l'enzyme

Document 15

Etude de l'influence de la présence d'imatinib sur la cinétique de la Csk



Etude réalisée au pH optimum de l'enzyme
La vitesse initiale est ici une activité spécifique

Document 16

Calcul de la constante d'inhibition

Pour un inhibiteur compétitif : la présence de l'inhibiteur compétitif ne modifie pas la vitesse initiale maximale de la réaction mais diminue l'affinité de l'enzyme pour son substrat.

La grandeur cinétique K_M déterminée en l'absence d'effecteur est remplacée par une grandeur cinétique $K_{M(I)}$ déterminée en présence d'effecteur. Ces deux grandeurs sont liées par l'équation suivante :

$$K_{M(I)} = K_M \cdot \left(1 + \frac{[I]}{K_I} \right) \quad \text{avec } [I] : \text{concentration en inhibiteur}$$

Pour un inhibiteur non compétitif : la présence de l'inhibiteur ne modifie pas l'affinité de l'enzyme pour son substrat mais diminue la vitesse initiale maximale de la réaction.

La grandeur cinétique $v_{(c, S) \text{ imax}}$ déterminée en l'absence d'effecteur est remplacée par une grandeur cinétique $v_{(c, S) \text{ imax (INC)}}$ déterminée en présence d'effecteur. Ces deux grandeurs sont liées par l'équation suivante :

$$v_{(c, S) \text{ imax (INC)}} = \frac{v_{(c, S) \text{ imax}}}{\left(1 + \frac{[I]}{K_I} \right)} \quad \text{avec } [I] : \text{concentration en inhibiteur}$$

Document 17

Imatinib



Masse molaire moléculaire : $494 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Source : <http://www.brenda-enzymes.org/Mol/Mol.php4?n=221966>

Document 18

Règlementation relative aux ZAC

Document 18 a : Classification des zones selon les types d'opérations

Classe	Opérations sur des préparations aseptiques
A	Préparation et remplissage aseptiques
B	Environnement immédiat d'une zone de travail de classe A
C	Préparation des solutions destinées à être filtrées
D	Manipulation d'accessoires après nettoyage

Document 18 b: Extrait des Bonnes pratiques de fabrication

Article 18. Les opérations aseptiques doivent être fréquemment surveillées par des méthodes telles que l'utilisation des boîtes de Pétri, des échantillons volumétriques d'air et des prélèvements de surfaces (écouvillons et géloses de contact, par exemple). Les méthodes d'échantillonnage utilisées en activité ne doivent pas interférer avec la protection des zones. Les résultats de la surveillance doivent être pris en compte lors de la revue des dossiers de lots en vue de la libération des produits finis. Les surfaces et le personnel doivent être contrôlés après chaque opération critique. Une surveillance microbiologique supplémentaire est également nécessaire en dehors des phases de production, par exemple après des opérations de validation, de nettoyage ou de désinfection.

Article 19. Recommandations pour la surveillance microbiologique des zones à atmosphère contrôlée durant la production.

Classe	Limites recommandées de contamination microbiologique			
	Echantillon d'air UFC/m ³	Boîte de Petri (Ø 90 cm) UFC/4h	Gélose Contact (Ø 5,5 cm) UFC/plaque	Empreinte de gants (5 doigts) UFC/ gants
A	< 1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Article 20. Des seuils d'alerte et d'action appropriés doivent être définis pour les résultats de la surveillance particulière et microbiologique. En cas de dépassement de ces limites, des procédures opérationnelles doivent imposer des mesures correctives.

Document 19

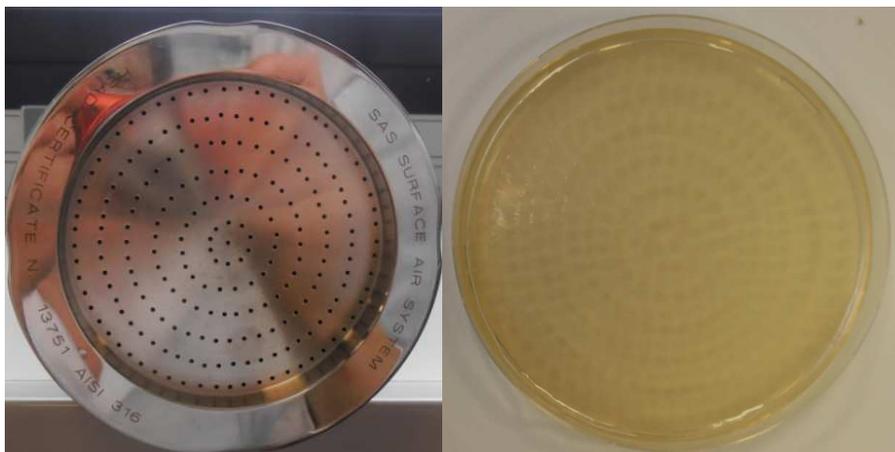
Le biocollecteur

Document 19 a: composants de l'appareil



Le biocollecteur est constitué d'un système d'aspiration électrique (1 et 6). Une boîte de Petri contenant le milieu gélosé choisi est placée sur le support de boîte de Petri (2) et fixée à l'aide de la vis de serrage (3). Le crible perforé en inox autoclavable est vissé sur la vis de serrage. L'air est aspiré au travers de ce crible (4) et imprime le milieu gélosé (5).

Document 19 b : Crible perforé et aspect du milieu gélosé après prélèvement



Document 19 c : Extraits de la fiche technique de l'appareil

Choix du volume d'air à prélever

Pour 100 litres d'air prélevé, le temps de prélèvement est de 1 minute.

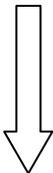
Volume d'air en litres	Temps de prélèvement (minutes)	Applications
100 à 500	1 à 5	 Taux de contamination décroissant
600 à 900	6 à 9	
1000 à 1500	10 à 15	

Table de correction d'ajustement des colonies

Une bactérie déposée sur un milieu gélosé formera une colonie mais le point d'impact du flux d'air sur la boîte peut correspondre à plusieurs microorganismes à la fois. Une table d'ajustement permet de corriger cette erreur.

r	Pr	r	Pr	r	Pr	r	Pr	r	Pr	r	Pr	r	Pr
1	1	21	21	41	43	61	65	81	88	101	113	121	139
2	2	22	23	42	44	62	66	82	90	102	114	122	140
3	3	23	24	43	45	63	67	83	91	103	116	123	142
4	4	24	25	44	46	64	69	84	92	104	117	124	143
5	5	25	26	45	47	65	70	85	93	105	118	125	144
6	6	26	27	46	48	66	71	86	95	106	119	126	146
7	7	27	28	47	49	67	72	87	96	107	121	127	147
8	8	28	29	48	50	68	73	88	97	108	122	128	148
9	9	29	30	49	52	69	74	89	98	109	123	129	150
10	10	30	31	50	53	70	75	90	99	110	125	130	151
11	11	31	32	51	54	71	77	91	101	111	126	131	152
12	12	32	33	52	55	72	78	92	102	112	127	132	154
13	13	33	34	53	56	73	79	93	103	113	128	133	155
14	14	34	35	54	57	74	80	94	104	114	130	134	157
15	15	35	36	55	58	75	81	95	106	115	131	135	158
16	16	36	37	56	59	76	83	96	107	116	132	136	159
17	17	37	38	57	61	77	84	97	108	117	134	137	161
18	18	38	40	58	62	78	85	98	109	118	135	138	162
19	19	39	41	59	63	79	86	99	111	119	136	139	163
20	20	40	42	60	64	80	87	100	112	120	138	140	165

r = colony forming units counted = unité formant colonies comptées

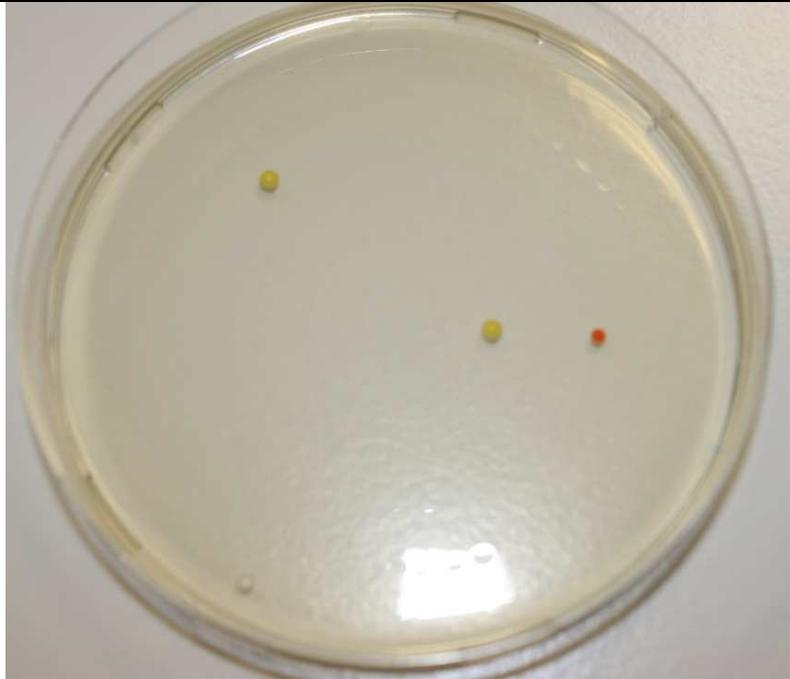
Pr = probable count= unités formant colonies comptées probables (valeur corrigée)

Document 20

Résultats obtenus après 72h d'incubation à 30°C.

Prélèvement 1 :

- réalisé sous PSM
- volume filtré : 1500 L



Prélèvement 2 :

- réalisé au laboratoire
- volume filtré : 1500 L



Document 21

Composition et caractéristiques des milieux de culture

Milieu liquide au thioglycolate	
L-cystine	0,5 g
Gélose	0,75 g
NaCl	2,5 g
Glucose	5,0 g
Extrait de levure	5,0 g
Hydrolysât pancréatique de caséine	15,0 g
Thioglycolate	0,5 g
Résazurine à 1g.L-1	1,0 mL
Eau	1000 mL
pH après stérilisation	7,1 ± 0,2
Température d'incubation	30 – 35 °C

Le milieu au thioglycolate assure la croissance d'une grande variété de microorganismes aérobies et anaérobies.

- L'action du thioglycolate de sodium, à une concentration de 0,05%, abaisse le potentiel d'oxydo-réduction sans avoir d'effet toxique.
- La présence de gélose favorise le développement des bactéries anaérobies en stabilisant le milieu contre les courants de convection, de façon à maintenir l'anaérobiose dans la partie inférieure des récipients.
- La résazurine est utilisée comme indicateur d'oxydo-réduction : incolore en milieu réducteur, elle devient rose en milieu oxydé.

Milieu à l'hydrolysât de caséine et de soja	
Hydrolysât pancréatique de caséine	17,0 g
Hydrolysât papaïnique de soja	3,0 g
NaCl	5,0 g
Phosphate dipotassique	2,5 g
Glucose	2,3 g
Eau	1000 mL
pH après stérilisation	7,3 ± 0,2
Température d'incubation	20 – 25 °C

Le milieu à l'hydrolysât de caséine et de soja permet la culture des germes aérobies et aéro-anaérobies, ainsi que celle de certains champignons.

Document 22

Microorganismes à utiliser pour les tests de fertilité

Sur milieu au thioglycolate :

<i>Clostridium sporogenes</i>	Bacille à Gram positif, anaérobie strict, sporulant, ubiquitaire : sol, fumier, boue, intestin des hommes et des animaux...
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Bacille à Gram négatif, aérobie strict, pathogène opportuniste ubiquitaire : sol, eaux....,
<i>Staphylococcus aureus</i>	Coque à Gram positif, aéro-anaérobie, commensal de la peau et des muqueuses de l'homme, pathogène opportuniste, ubiquitaire : eau, aliments...

Incubation d'au maximum 3 jours à 30 – 35 °C.

Chacune des espèces bactériennes testées doit se développer dans le délai défini.

Sur milieu à l'hydrolysate de caséine et de soja :

<i>Aspergillus brasiliensis</i>	Moisissure
<i>Bacillus subtilis</i>	Bacille à Gram positif, sporulant
<i>Candida albicans</i>	Levure

Incubation à 20 – 25 °C, d'au maximum 3 jours pour *Bacillus* et d'au maximum 5 jours pour *Aspergillus* et *Candida*.

Chacune des espèces bactériennes testées doit se développer dans le délai défini.

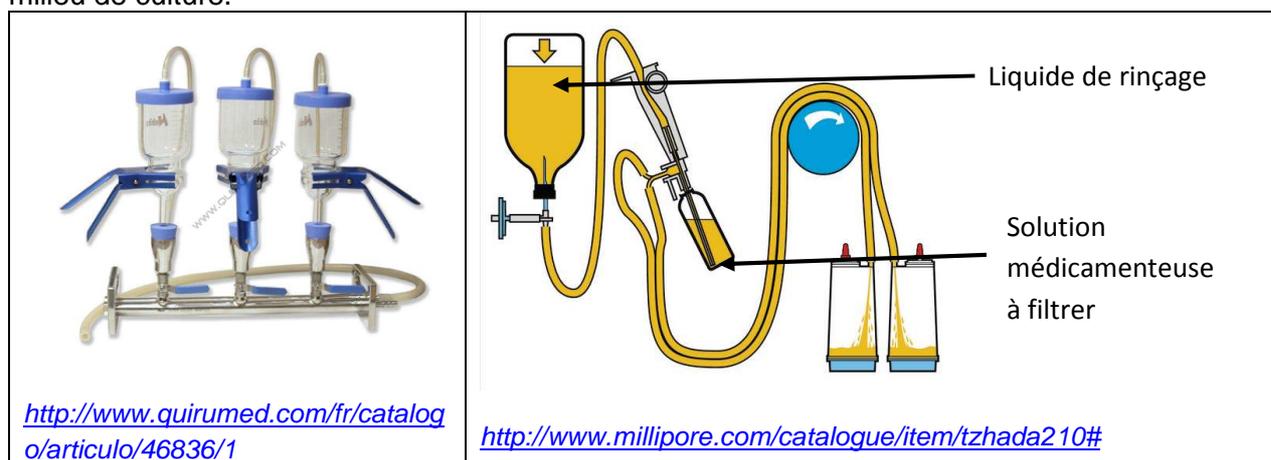
Document 23

Essai de stérilité du bevacizumab

La Pharmacopée Européenne propose deux méthodes pour tester la stérilité d'une préparation

L'ensemencement direct des deux milieux de culture : on ensemence directement les deux milieux de culture avec une fraction déterminée du produit. A plusieurs reprises au cours de l'incubation, puis au bout de 14 jours d'incubation, on examine les deux milieux pour détecter des signes macroscopiques de prolifération microbienne. S'il n'est observé de signes de croissance microbienne sur aucun des deux milieux, le produit à examiner satisfait à l'essai.

La filtration sur membrane : on utilise des membranes dont la porosité est inférieure ou égale à 0,45 µm. L'appareil de filtration et la membrane sont stériles et l'appareil doit permettre l'introduction et la filtration de la solution à examiner dans des conditions aseptiques. Il doit également être compatible avec un transfert aseptique de la membrane de filtration dans le milieu de culture.

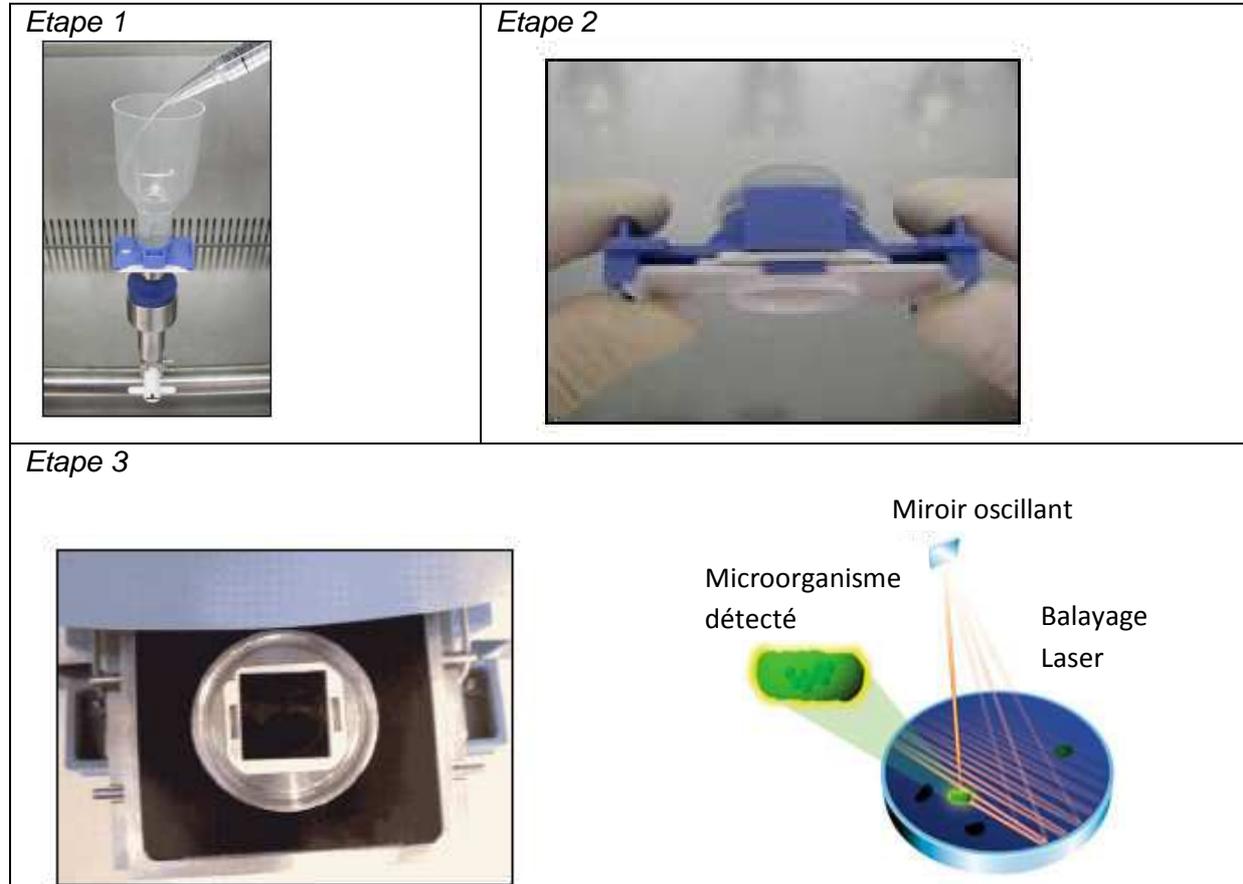


Document 24

Méthode alternative pour le contrôle de stérilité d'une préparation pharmaceutique

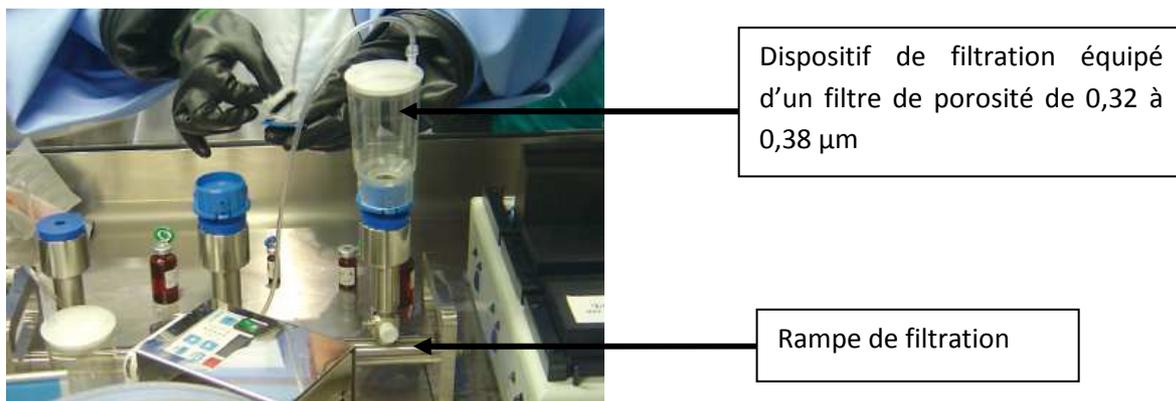
La procédure consiste en trois étapes :

- 1 : Filtration de l'échantillon
- 2 : Marquage fluorescent de viabilité des micro-organismes retenus par le filtre
- 3 : Détection des micro-organismes marqués avec le cytomètre en phase solide



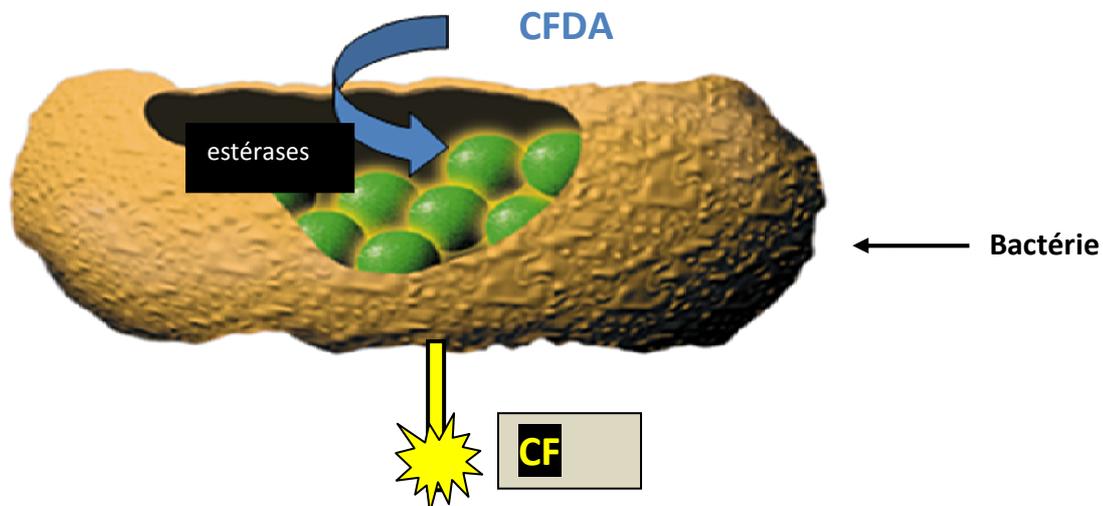
L'échantillon est traité dans un isolateur, en environnement stérile. Les réactifs, les consommables, le petit matériel et le produit à analyser sont introduits dans l'isolateur de travail après une décontamination, par exemple au peroxyde d'hydrogène. Après filtration de la totalité du volume, tubulure et entonnoir sont rincés avec une solution spécifique pour éviter la perte éventuelle de micro-organismes sur les parois en plastique.

Le dispositif est clos, du flacon échantillon jusqu'à la membrane de filtration.



L'étape de marquage est réalisée avec la di-acétate 5-carboxyfluorescéine (CFDA), molécule non fluorescente et lipophile. Après désacétylation grâce à des estérases cellulaires et activation en présence de peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) et de peroxydase elle donne la 5-carboxyfluorescéine (CF) fluorescente et polaire.

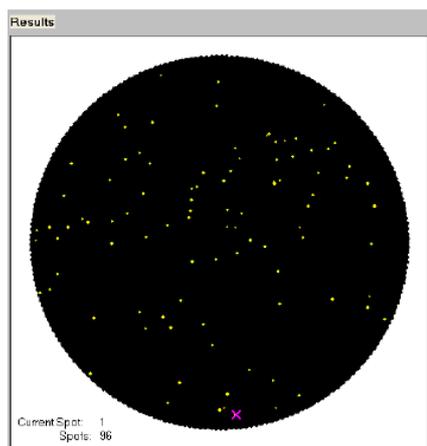
Cette étape dure au maximum 3 heures.



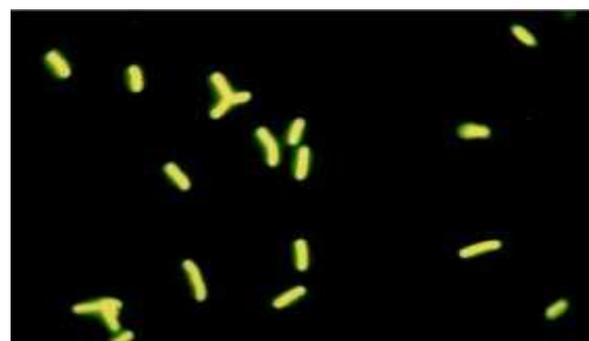
Après marquage, la membrane de filtration est sortie de l'isolateur pour être analysée avec le cytomètre à balayage laser dont le principe repose sur la détection de fluorescence émise lors de l'illumination des objets marqués. La lumière d'excitation balaye la surface de la membrane en moins de 5 minutes.

L'appareil est capable de séparer les signaux fluorescents spécifiques associés aux microorganismes du bruit de fond fluorescent (particules électroniques, optiques et autofluorescentes). Les données sont numérisées et le résultat s'affiche sous forme d'une image sur l'écran de l'ordinateur montrant la localisation de chaque objet fluorescent ayant les caractéristiques des microorganismes.

Le cytomètre est connecté à un microscope à épifluorescence équipé d'une platine motorisée pilotée par le système afin de pouvoir confirmer visuellement la présence de microorganismes. Le test est considéré comme positif si au moins un microorganisme est détecté.



Résultat quantitatif fourni par analyse informatique : représentation graphique du filtre



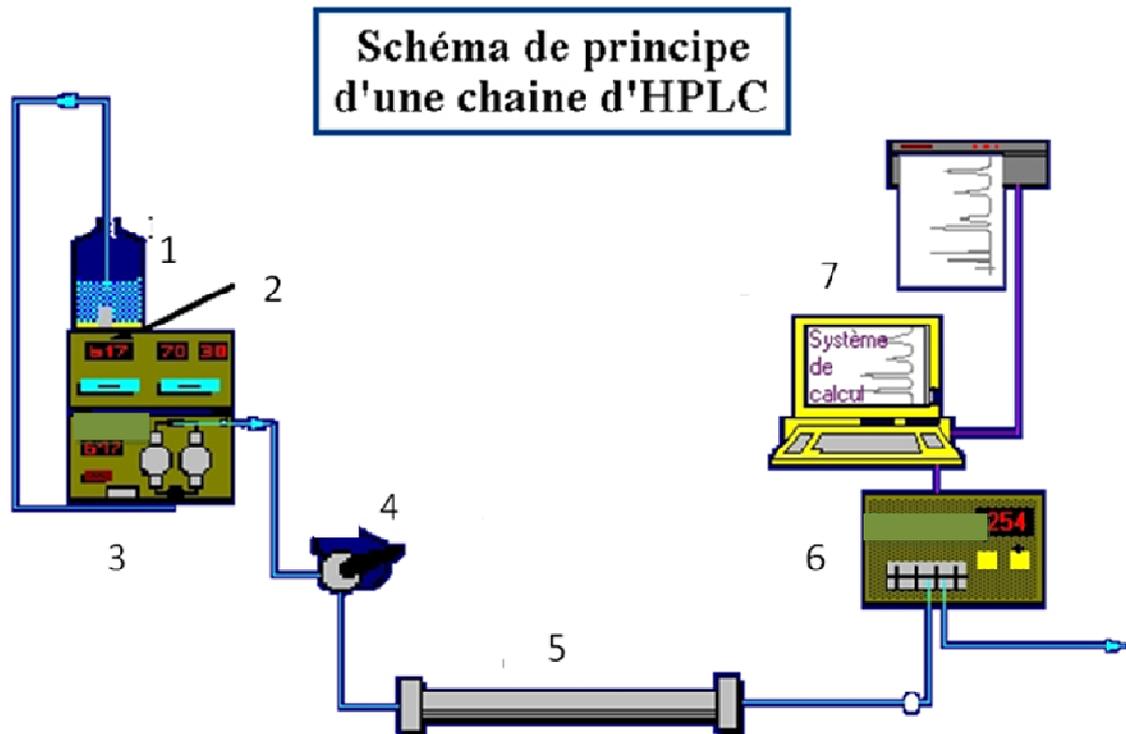
Validation du résultat par observation au microscope à épifluorescence

Source : http://fr.aeschemunex.com/images/presse/44_article-salles-propres-coriolis.pdf
www.abrasp.org.br/downloads/2011/aes.pdf

Document 25

Principe de la chromatographie liquide à haute performance (HPLC)

Les composés à séparer (solutés) sont mis en solution dans un solvant. Ce mélange est introduit dans la phase mobile liquide (éluant). Selon la nature des molécules, elles interagissent plus ou moins avec la phase stationnaire dans un tube appelé colonne chromatographique.



La phase mobile poussée par une pompe sous haute pression, parcourt le système chromatographique.

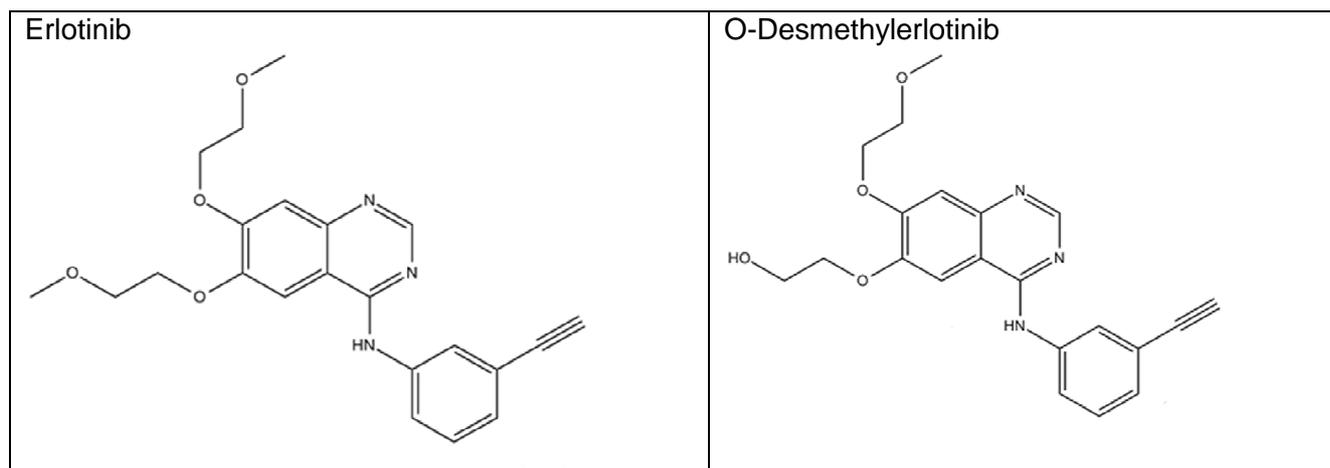
Le mélange à analyser est injecté puis transporté au travers du système chromatographique. Les composés en solution se répartissent alors selon leur affinité entre la phase mobile et la phase stationnaire.

En sortie de colonne grâce à un détecteur approprié les différents solutés sont caractérisés par un pic. L'ensemble des pics enregistrés est appelé chromatogramme.

Source : <http://biotech.spip.ac-rouen.fr/spip.php?article9>

Document 26

Structures moléculaires de l'erlotinib et de son métabolite l'o-desmethylerlotinib



Sources : <http://www.alsachim.com/product>

Polarité de certains groupements chimiques (classement du moins polaire au plus polaire) :

- 1) hydrocarbures
- 2) amine tertiaires
- 3) aldéhydes et cétones
- 4) alcools
- 5) acides
- 6) phénols

- 7) amines secondaires
- 8) les acides hydroxylés
- 9) amines primaires

Alcools, phénols et acides ont quasiment la même polarité

Document 27

Extrait de documentation technique concernant la colonne NUCLEODUR C8 RP

NUCLEODUR[®] C₈ ec

Silice de haute pureté pour la HPLC

Modification octyle monomérique de densité moyenne
end-capped • 10,5 % C • USP L7

Caractéristiques

Caractéristiques principales :

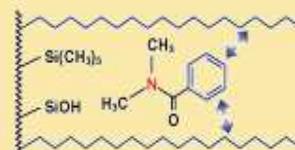
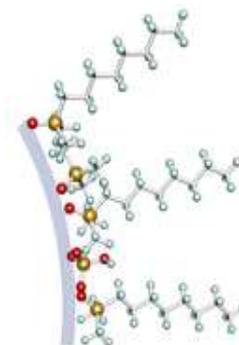
- Phase RP standard idéale pour des analyses de routine et pour la transposition en HPLC préparative
- Phase octyle de densité moyenne avec un end-capping exhaustif
- Large spectre d'applications

Données techniques :

Taille des pores 110 Å ; tailles des particules 3 µm et 5 µm ;
7 µm, 10 µm, 16 µm, 20 µm et 50 µm pour des séparations préparatives sur demande ; teneur en carbone 10,5 % ; stabilité aux pH 1-9 ;
haute reproductibilité lot à lot

Domaines d'applications :

Drogues basiques, neutres et acides ; acides aminés dérivés ; pesticides ;
vitamines liposolubles ; aldéhydes et cétones ; composés phénoliques

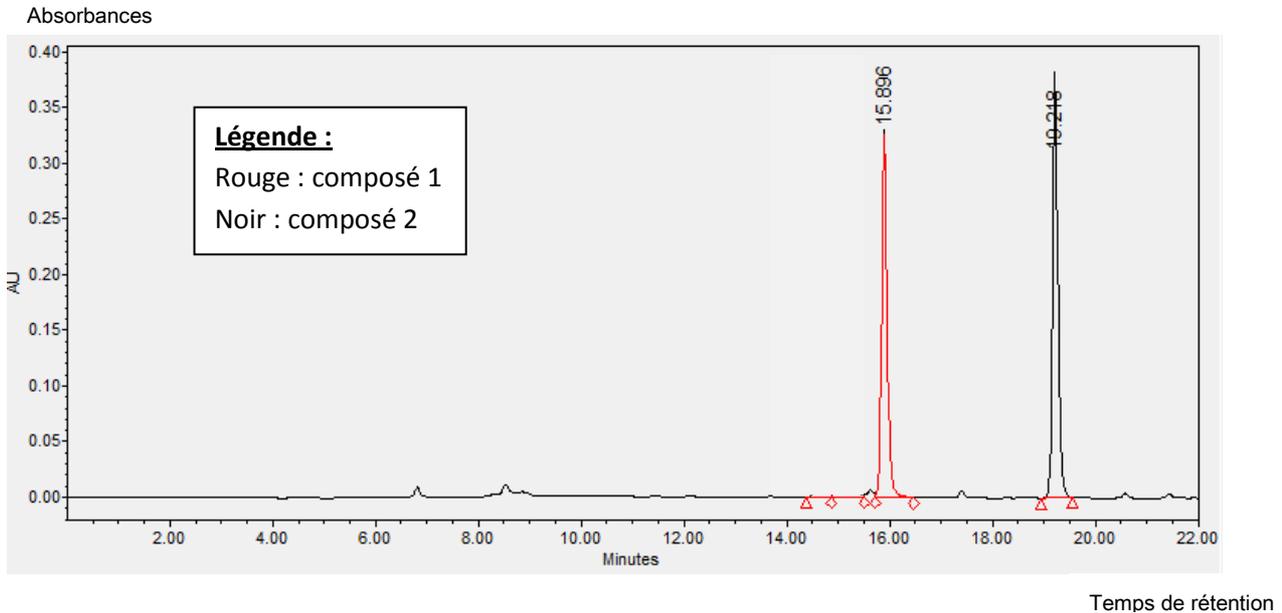


Source : ftp://ftp.mn-net.com/english/Instruction_leaflets/Chromatography

Document 28

Chromatogramme obtenu dans les conditions suivantes :

- Phase mobile : tampon formiate pH= 3,6
- Phase stationnaire : colonne NUCLEODUR C8 ec RP
- Echantillon extrait du plasma de patient à partir de la technique d'extraction n°1

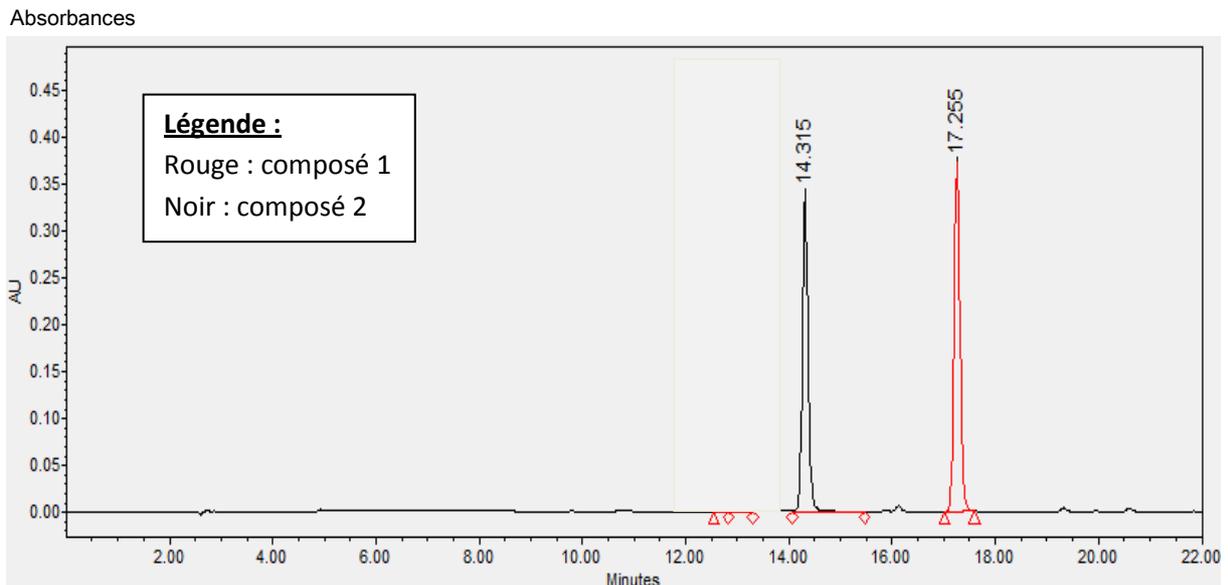


Document 29

Mise au point de la technique de chromatographie

Document 29 a : Chromatogramme obtenu dans les conditions suivantes :

- Phase mobile : tampon formiate pH= 3,6
- Phase stationnaire : colonne SYMMETRY
- Echantillon extrait du plasma de patient à partir de la technique d'extraction n°1



Document 29 b : Résultats obtenus dans les conditions suivantes :

- Phase mobile : tampon pH=7
- Phase stationnaire : colonne NUCLEODUR C8 ec RP
- Echantillon extrait du plasma de patient à partir de la technique d'extraction n°1

	Temps de rétention (min)	Aire du pic de l'erlotinib (UA)
Erlotinib	17,25	2 964 635
O-Desmethylerlotinib	14,31	2 663 837

Document 29 c : Résultats obtenus dans les conditions suivantes :

- Phase mobile : tampon pH=3,6
- Phase stationnaire : colonne NUCLEODUR C8 ec RP
- Echantillon extrait du plasma de patient à partir de la technique d'extraction n°1, de la technique d'extraction n°2 ou sans extraction

	Aire du pic de l'erlotinib (UA)
Solution de référence (sans extraction)	679959
Méthode d'extraction 1 Déprotéinisation à l'acide sulfo-salicylique Extraction avec du tampon borate et d'une solution contenant du dichlorométhane, de l'isopropanol et de l'acétate d'éthyle Evaporation de la phase organique récupérée et reprise de l'extrait sec par la phase mobile.	179513
Méthode d'extraction 2 Déprotéinisation et extraction combinées avec une solution de soude additionnée d'acétate d'éthyle. Evaporation de la phase organique récupérée et reprise de l'extrait sec par de la phase mobile	596320

Données :

- L'aire du chromatogramme est proportionnelle à la concentration de la molécule analysée.
- La mesure du coefficient d'extraction entre la phase d'extraction et la phase plasmatique est nécessaire afin de choisir la méthode d'extraction la plus efficace.
- Le coefficient d'extraction correspond au rapport de l'aire du pic de l'échantillon extrait sur l'aire du pic d'une solution de référence de même concentration (sans extraction).