Du principe actif d'un médicament à sa formulation et son action

La chimie et la santé sont deux domaines intimement liés et les grandes évolutions médicales actuelles (allongement de la vie, recul des maladies graves, combat contre la douleur…) doivent leurs avancées aux programmes de recherches dans le domaine des médicaments.

Ainsi, l'intérêt que revêtent pour les élèves les problématiques liées à la santé ont conduit à faire de ce domaine une des trois entrées thématiques de l'enseignement de physique-chimie en classe de seconde générale et technologique. Dans le cycle terminal de la série S, de nombreux concepts et notions étudiés trouvent des applications dans le domaine de la santé.

Ce sujet propose d'explorer quelques aspects des médicaments, substances ou compositions possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales.

Le sujet se compose de trois parties **A**, **B** et **C** indépendantes :

A. Extraction et synthèse de principes actifs

B. Formulation et analyse d'un médicament

C. Mode d'action d'un médicament

Il sera tenu compte dans la notation de la présentation, du soin accordé à la justification concise et rigoureuse des réponses, en particulier pour les questions « ouvertes », ainsi que de la maitrise de la langue française.

Pour les réponses aux questions, le candidat indiquera uniquement le numéro de la question (indiqué en italique dans l'énoncé, de *1* à *87*), il n'est pas utile de préciser le paragraphe (**A.I.1**…).

Les **annexes A**, **B** et **C** sont à rendre avec la copie.

A. Extraction et synthèse de principes actifs

Traitements contre le paludisme : de la quinine aux trioxaquines

Le paludisme ou malaria est une maladie infectieuse due à un parasite du genre *Plasmodium*, propagée par la piqûre de certaines espèces de moustiques anophèles. Selon le Rapport 2011 de l'OMS sur le paludisme dans le monde, on a enregistré en 2010 216 millions de cas de paludisme qui ont causé 655 000 décès. Les moyens de lutte existants sont les médicaments antipaludiques et la lutte contre les moustiques vecteurs du parasite *Plasmodium*.

On se propose ici d'étudier l'évolution des traitements antipaludéens.

A.I. Quinine et chloroquine

A.I.1. Extraction de la quinine

L'écorce de quinquina utilisée dans la cordillère des Andes comme antipyrétique a été apportée en Europe au début du XVII^{e} siècle. En 1820, Pierre Pelletier et Joseph Caventou en ont extrait la quinine, représentée figure 1.

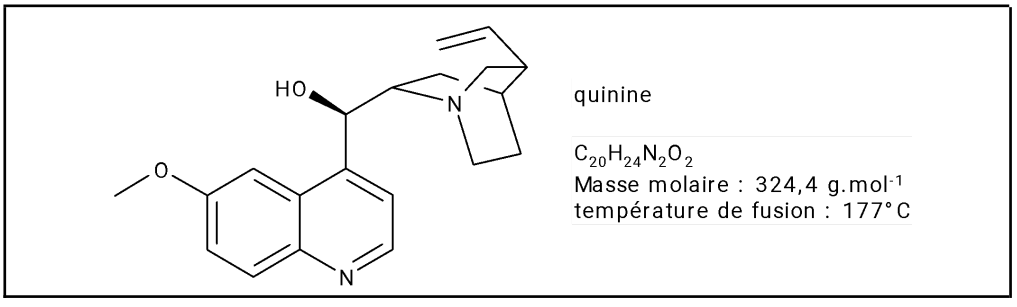


Figure 1

La quinine a été le premier médicament efficace contre le paludisme.

1. Que signifie le terme « antipyrétique » ?

La quinine est une dibase notée *Q* dont les couples acido-basiques sont : QH_2^{2+}/ QH^+ (pK_{a1} = 5,1) et QH^+ / *Q* (pK_{a2} = 9,7).

2. Identifier sur la structure les groupes caractéristiques responsables de ces propriétés acido-basiques (on ne demande pas de leur attribuer leur pK_a).

Un protocole d'extraction de la quinine de l'écorce de quinquina est décrit dans le bulletin de l'Union des professeurs de physique-chimie (*Bull. Un. Phys*., mars 2009, vol 103, n°912, p.311-320), dont certaines étapes sont reproduites ci-après :

L'écorce est tout d'abord traitée par de la soude dans l'éthanol, puis extraite au dichlorométhane. La solution limpide extraite est alors soumise au protocole de purification suivant :

- *Prélever 50 mL de la solution de dichlorométhane résultant de l'extraction.*
- *Étape 1 : Extraire la solution de dichlorométhane à l'aide de deux fois 10 mL d'une solution d'acide chlorhydrique de concentration environ 0,1 mol.L^{-1}.*

  Réunir les deux phases aqueuses, les laver à l'aide de 10 mL de dichlorométhane.
- *Étape 2 : Dans un erlenmeyer, ajouter goutte à goutte une solution de soude de concentration environ 0,5 mol.L^{-1} (vérifier la valeur du pH grâce à du papier pH). L'ajout de soude provoque l'apparition d'un précipité blanc dans l'erlenmeyer.*
- *Étape 3 : Une fois que le pH est de 12, extraire cette phase aqueuse à l'aide de deux fois 20 mL de dichlorométhane.*
- *Étape 4 : Réunir les phases organiques, ajouter une spatule de sulfate de sodium anhydre, filtrer à l'aide d'un papier filtre plissé. Transvaser le filtrat dans un ballon taré et évaporer le solvant.*

3. Analyser soigneusement le protocole afin d'expliquer en quoi les étapes 1 à 3 permettent d'isoler la quinine. On précisera en particulier, pour chaque étape, la forme acido-basique sous laquelle la quinine est présente et dans quelle phase elle se trouve majoritairement.

4. Identifier les objectifs de l'étape 4.

A.I.2. Synthèse de la chloroquine

La chloroquine **H** est un antipaludéen de synthèse, mis sur le marché en 1949. Il présente moins d'effets secondaires que la quinine qui peut provoquer hypoglycémie, hypotension, vertiges, troubles allergiques…

Sa structure est indiquée figure 2 :

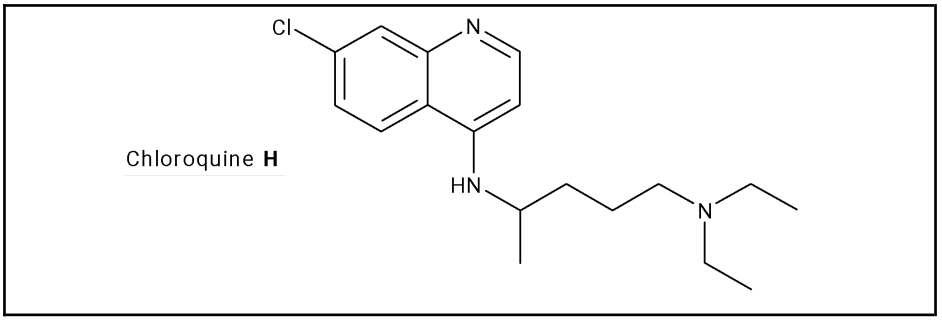


Figure 2

Une synthèse de la chloroquine à partir de la 2-chloroaniline a été publiée en 1946 (*J. Am. Chem Soc.,* **1946**, *68*, 113-116). Les étapes de la synthèse sont schématisées figure 3 :

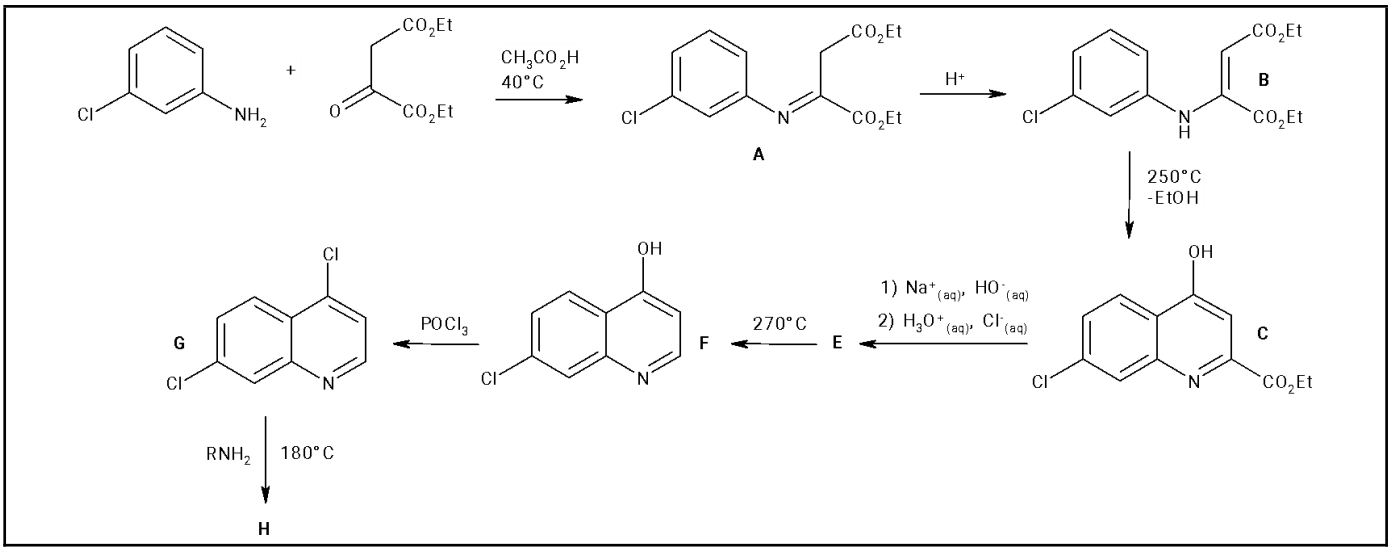


Figure 3

A.I.2.1. Préparation de l'imine **A**

Les différentes étapes d'un mécanisme de la synthèse d'une imine catalysée par les ions H^+ sont reproduites *en annexe A document 1*.

5. Sur le document 1 de l'annexe A à rendre avec la copie, compléter le mécanisme en indiquant :

- ≡ Les charges formelles manquantes sur les intermédiaires réactionnels
- ≡ Les doublets d'électrons impliqués dans les différentes étapes
- ≡ Les flèches indiquant leurs déplacements

6. Pourquoi la formation d'une imine est-elle ralentie si le pH est trop faible ?

7. Proposer un mécanisme pour la réaction, catalysée par les ions H^+, permettant de passer de l'imine **A** au composé **B**.

A.I.2.2. Étape **B → C**

8. Reproduire la molécule **B** et indiquer les atomes qui se lient au cours de la réaction **B → C**.

9. **C** est en équilibre avec la molécule **C**' représentée figure 4. De quel type d'équilibre s'agit-il ? Justifier par un argument structural que la molécule **C** est très largement majoritaire.

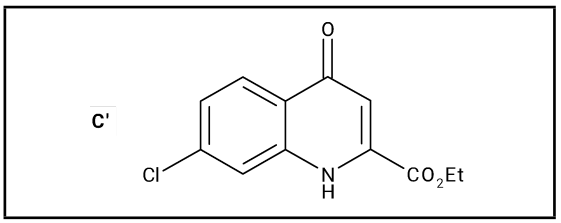


Figure 4

10. La transformation conduit également à un composé **D**, un isomère de **C**. Représenter le composé **D**.

L'isomère **C** est séparé de l'isomère **D** par recristallisation dans l'acide acétique glacial.

11. Que signifie le qualificatif « glacial » dans ce contexte ?

12. Expliquer le principe de la purification de **C** par recristallisation.

A.I.2.3. Étape **C → E**

13. Quel est le nom de la réaction mise en œuvre lors du traitement de **C** par une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium ?

14. Donner le mécanisme de cette réaction (on pourra utiliser une représentation simplifiée de **C**).

15. Représenter le produit **E** obtenu.

A.I.2.4. Étape **E** → **F**

Le composé **F** est obtenu par simple chauffage de **E** dans une huile minérale.

16. Donner l'équation de la réaction modélisant le passage de **E** à **F**. Comment s'appelle cette réaction ?

A.II. Artémisinine et trioxaquines

L'utilisation massive de la chloroquine a conduit à l'apparition de souches résistantes de parasites. La recherche de traitements contre les souches chloroquino-résistantes a mis en évidence l'efficacité d'une molécule d'origine naturelle, l'artémisinine.

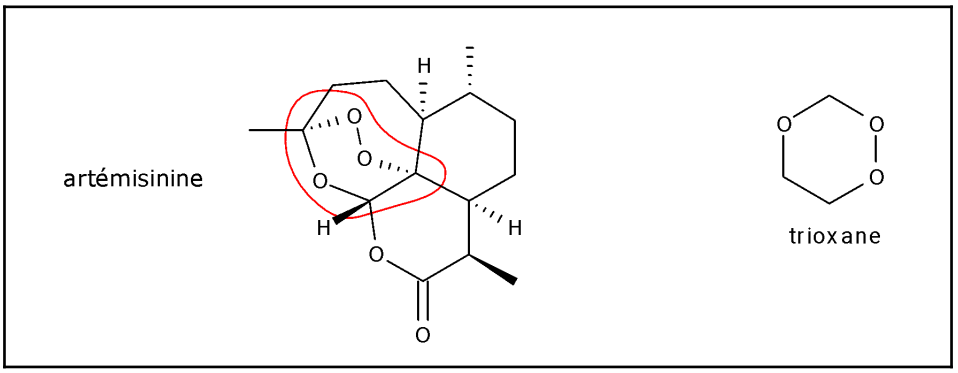


Figure 5

Une étude de son mécanisme d'action a montré que la partie active de la molécule (le pharmacophore) est constituée d'un trioxane, entouré sur la représentation de la molécule d'artémisinine en figure 5.

S'inspirant des différentes molécules antipaludéennes déjà connues, plusieurs équipes ont imaginé la synthèse de nouvelles structures, les trioxaquines. L'une d'elles, dont la synthèse est décrite dans *C.R. Chimie* 6 (**2003**) 153-160, est représentée figure 6 :

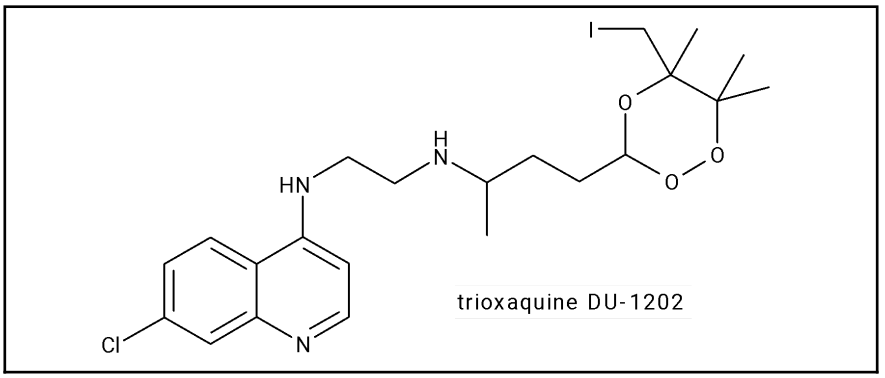


Figure 6

17. Pourquoi ces molécules sont-elles appelées « hybrides » dans le contexte de la lutte contre le paludisme ?

On s'intéresse à quelques étapes de la synthèse du DU-1202 représentées figure 7 :

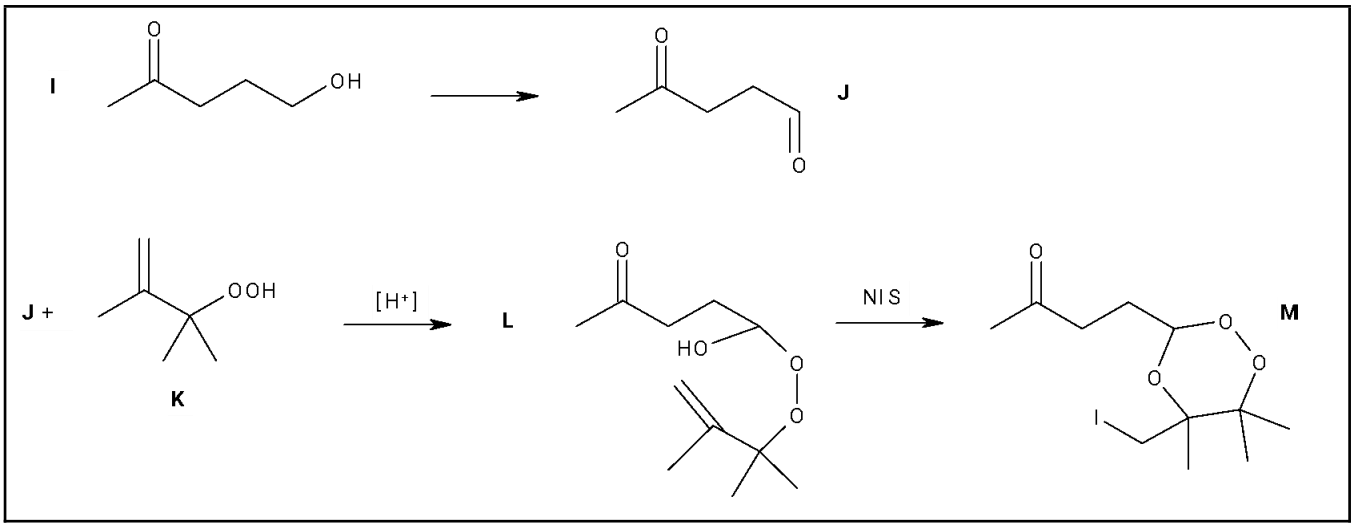


Figure 7

A.II.1. Étape I → J

18. Donner, en nomenclature officielle, les noms des molécules **I** et **J**.

19. Proposer un réactif permettant de réaliser cette transformation de **I** en **J**.

20. Proposer une technique spectroscopique permettant de différencier simplement les molécules **I** et **J**. Justifier succinctement votre choix.

Dans la section expérimentale de la publication, la caractérisation de **J** par spectroscopie RMN du proton est donnée comme suit : 1H RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ, ppm : 2,14 (singulet, 3H), 2,70 (multiplet non résolu, 4H), 9,75 (triplet, 1H)

21. À quelle grandeur la valeur 250 MHz fait-elle référence ?

22. À partir de cette description donner l'allure du spectre de RMN et de la courbe d'intégration.

23. Attribuer chacun des signaux aux protons ou groupes de protons de la molécule.

Le rendement de la synthèse n'est que de 58%. L'un des sous-produits identifiés est **J'** représenté figure 8 :

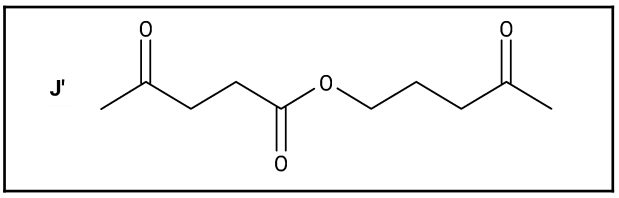


Figure 8

24. Proposer une interprétation pour la formation de ce sous-produit **J'**.

A.II.2. Étape J + K → L

25. Identifier les sites nucléophiles et électrophiles des molécules **J** et **K** impliqués dans la formation de **L**.

26. Quel autre produit **L'** pourrait se former ? Donner sa représentation topologique.

27. Pourquoi le produit **L** est-il majoritaire ?

A.II.3. Étape L → M

Le composé **L** n'est pas isolé. Lorsque sa formation est achevée (au bout d'une heure), de la N-iodosuccinimide (NIS représentée figure 9) est ajoutée au milieu réactionnel acide pour former le composé **M**.

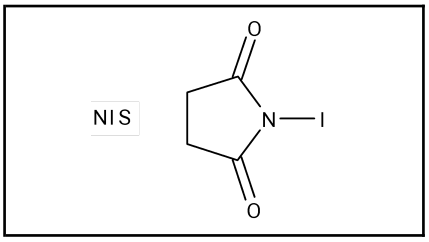


Figure 9

A.II.3.1.

28. Quelle technique expérimentale peut-on utiliser pour s'assurer que l'étape **L → M** est bien achevée ?

A.II.3.2. Du point de vue de la réactivité, NIS peut être considérée comme « un donneur d'ions I^+ ».

29. En utilisant la notation simplifiée indiquée figure 10 pour le composé **L**, proposer un schéma réactionnel permettant d'expliquer sa cyclisation en présence d'ions « I^+ ». On justifiera rigoureusement la régiosélectivité de cette réaction.

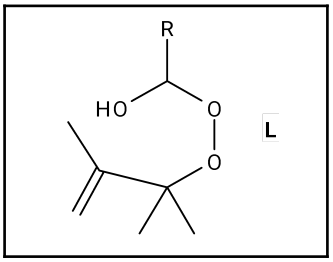


Figure 10

A.II.3.3. Stéréosélectivité de l'étape

30. Justifier qu'à la formule topologique de **M** puissent correspondre deux couples d'énantiomères.

L'un des couples est majoritaire devant l'autre avec un rapport de 5 pour 1.

Les auteurs justifient cette stéréosélectivité par la plus grande stabilité d'un des couples.

On considère les deux diastéréoisomères représentés figure 11 :

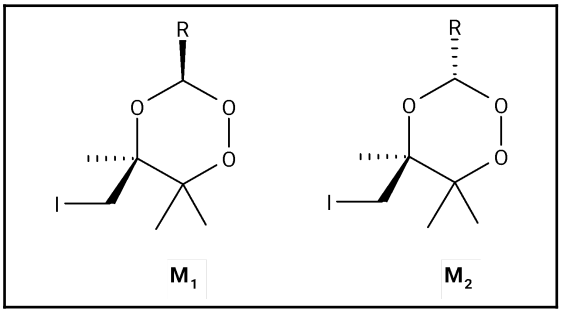


Figure 11

On suppose que, comme les cyclohexanes, les conformations les plus stables de ces molécules sont les conformations « chaise ».

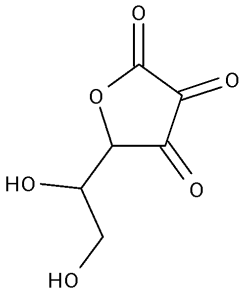
31. Compléter le *document 2 de l'annexe A* (à rendre avec la copie) afin de représenter les deux conformations chaise en équilibre pour chacune des deux molécules $\mathbf{M_1}$ et $\mathbf{M_2}$.

32. Si la réaction est sous contrôle thermodynamique, quel sera de $\mathbf{M_1}$ ou de $\mathbf{M_2}$ le produit majoritaire ? Justifier.

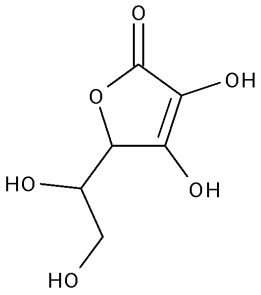
B. Formulation et analyse d'un médicament : le Timoférol®

Données nécessaires à cette partie :

Masse molaire atomique du fer : $M(\text{Fe}) = 55{,}8\ \text{g.mol}^{-1}$



acide désoxyascorbique
noté Asc



acide ascorbique
noté $AscH_2$
$M = 176\ \text{g.mol}^{-1}$

Potentiel standard du couple Asc / $AscH_2$ à 25 °C : $E° = 0{,}13$ V

pK_a du couple $AscH_2$ / $AscH^-$ à 25 °C : p$K_a = 4{,}2$

Parmi les ressources proposées pour enseigner en classe de Seconde on trouve une activité expérimentale qui permet de vérifier la teneur en fer d'un médicament prescrit en cas d'anémie : le Timoférol®.

B.I. Analyse de l'étiquette du Timoférol®

L'étiquette du médicament est reproduite figure 12.

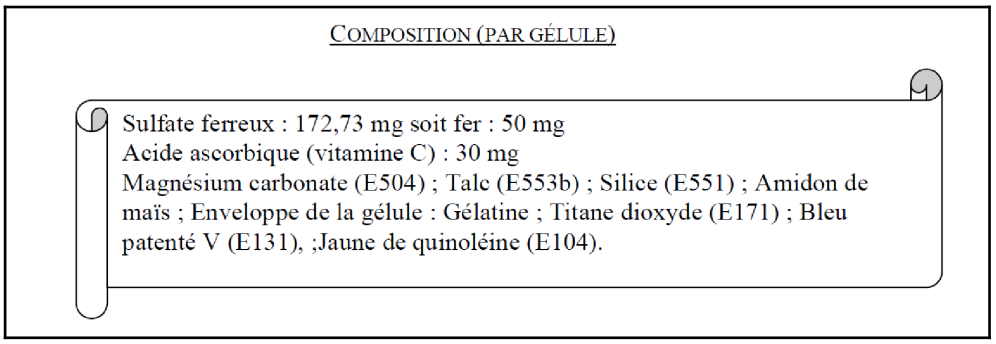


Figure 12

Les ions Fe^{2+} présents dans le sulfate ferreux ($FeSO_4$) et la vitamine C (acide ascorbique) constituent les principes actifs du médicament.

33. Quel nom donne-t-on à l'ensemble des autres espèces chimiques présentes dans le médicament ?

34. Quels sont les rôles du bleu patenté et du jaune de quinoléine ?

35. Donner les formules brutes du carbonate de magnésium et de la silice.

B.II. Détermination de la teneur en ions fer II dans le Timoférol®

Pour déterminer la teneur en ions Fe^{2+} dans le médicament, l'utilisation d'une échelle de teintes est proposée.

B.II.1. Préparation de l'échelle de teintes

Une solution mère de concentration massique en ions ferreux (Fe^{2+}) C_{0m} = 280 $mg.L^{-1}$ est proposée aux élèves.

Cette solution est préparée à partir de sel de Mohr. Le texte de l'activité précise qu'il est nécessaire d'ajouter quelques gouttes d'acide sulfurique à la solution.

36. Quel est le rôle de cet ajout ?

Les élèves sont invités à préparer, dans des fioles jaugées, 100,0 mL des sept solutions S_1 à S_7 de concentrations massiques en ions Fe^{2+} indiquées dans le tableau 1.

solutions	S_1	S_2	S_3	S_4	S_5	S_6	S_7
concentration massique en ions Fe^{2+} / $mg.L^{-1}$	28,0	22,4	16,8	11,2	8,40	5,60	2,80

Tableau 1

Ils ajoutent ensuite, à chaque solution, 1,0 mL d'hexacyanoferrate III de potassium ($3K^+$, $Fe(CN)_6^{3-}$) à 25,0 $g.L^{-1}$ (soit $7{,}59.10^{-2}$ $mol.L^{-1}$).

37. Pourquoi ne pas plutôt ajouter une solution de cyanure de potassium (K^+, CN^-) à la solution d'ions Fe^{2+} ?

38. Citer deux compétences que la préparation de cette échelle de teintes met en œuvre.

B.II.2. Exploitation directe de l'échelle de teintes en classe de Seconde

Le protocole de dissolution d'une gélule de Timoférol® proposé aux élèves est le suivant :

- Placer le contenu d'une gélule dans une fiole jaugée de 100,0 mL.
- Ajouter de l'eau distillée aux trois-quarts de la fiole.
- Agiter.
- Compléter au trait de jauge avec de l'acide sulfurique concentré.

39. Expliquer pourquoi la dissolution du carbonate de magnésium de la gélule est améliorée en milieu acide. On argumentera la réponse avec les outils (ou objets de communication) pertinents du chimiste.

40. Expliquer la nécessité de diluer au 1/50ème la solution obtenue avant d'effectuer le dosage. On obtient une solution notée S_T.

41. Comment procède-t-on pour réaliser le dosage par échelle de teintes ? Donner le résultat attendu pour ce dosage sous la forme d'un encadrement de la masse *m* d'ions Fe^{2+} dans la gélule.

B.II.3. Exploitation spectrophotométrique de l'échelle de teintes en classe de Terminale S

Un professeur souhaite adapter cette activité pour une classe de Terminale S afin de déterminer avec davantage de précision la quantité d'ions Fe^{2+} présente dans une gélule. Il décide de conserver la méthode de dissolution de la gélule décrite en **B.II.2** et prévoit de doser la solution obtenue.

Le professeur projette d'effectuer un dosage par étalonnage des ions Fe^{2+} en utilisant un spectrophotomètre et l'échelle de teintes préparée par les élèves de Seconde et décrite en **B.II.1**.

Pour éviter la saturation du spectrophotomètre il est nécessaire de diluer les solutions S_i et la solution S_T d'un facteur 4,00 : on obtient ainsi les solutions notées S'_i et S'_T.

Le spectre visible de la solution S'_1 présente un maximum d'absorbance pour une longueur d'onde de 690 nm.

42. Ce maximum est-il compatible avec la couleur bleu observée ? Justifier.

Les élèves mesurent l'absorbance *A* de chaque solution S'_i et S'_T à 690 nm. Les résultats sont rassemblés dans le tableau 2.

Solution	S'_1	S'_2	S'_3	S'_4	S'_5	S'_6	S'_7	S'_T
A	0,516	0,409	0,315	0,217	0,152	0,101	0,050	0,179

Tableau 2

43. Exploiter les résultats du tableau 2 pour déterminer la masse de fer dans la gélule de Timoférol®.

Le professeur s'interroge sur la nature de la réaction entre les ions Fe^{2+} et les ions $Fe(CN)_6^{3-}$ qui conduit à la formation d'un produit soluble donnant une couleur bleue à la solution.

La figure 13 présente les spectres de solutions S'_i contenant initialement les deux réactifs aux concentrations apportées indiquées sur les graphes.

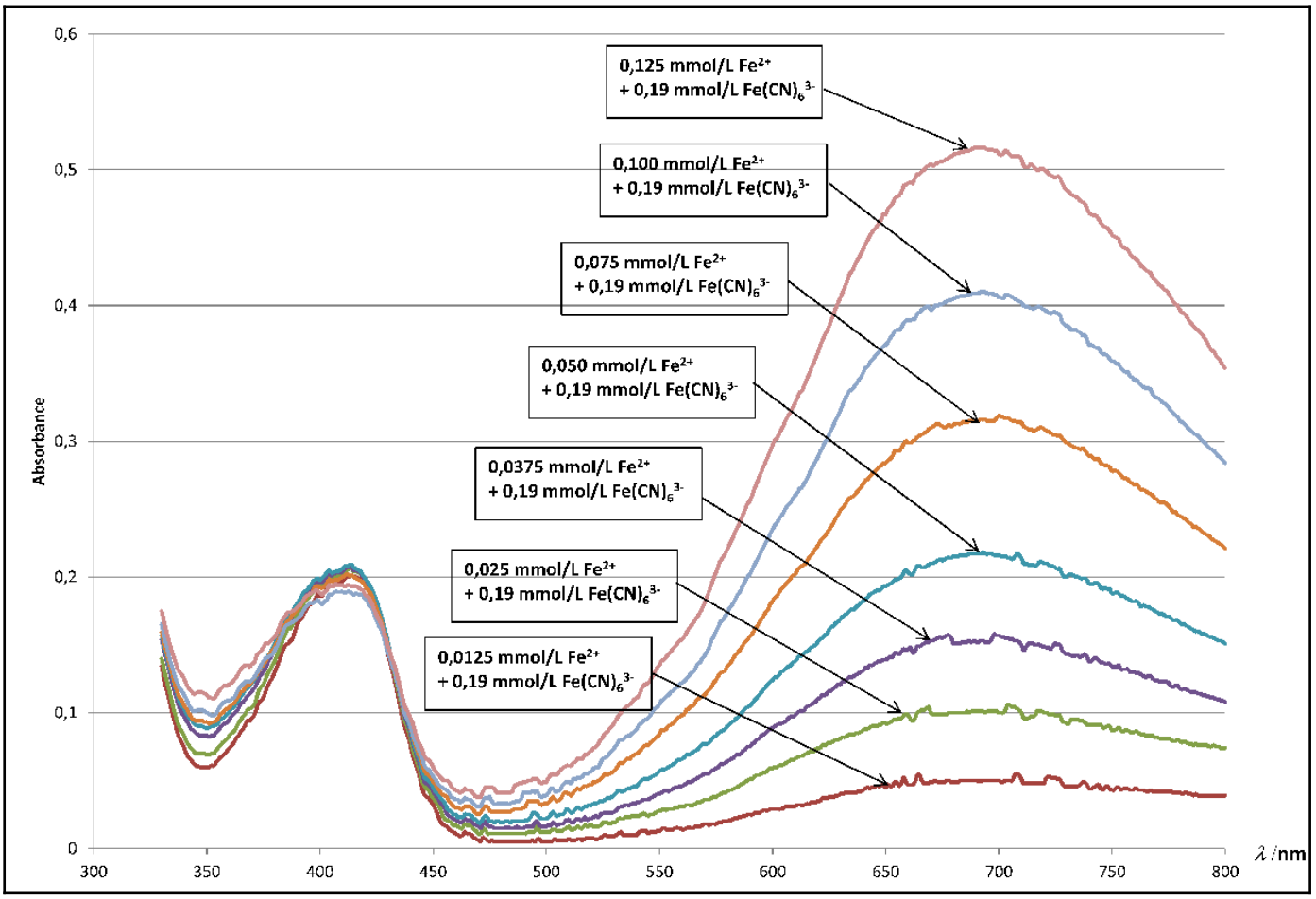


Figure 13

La figure 14 présente les spectres de la solution S'_1 et de la solution ne contenant que l'hexacyanoferrate de potassium, à même concentration apportée que dans les solutions S'_i.

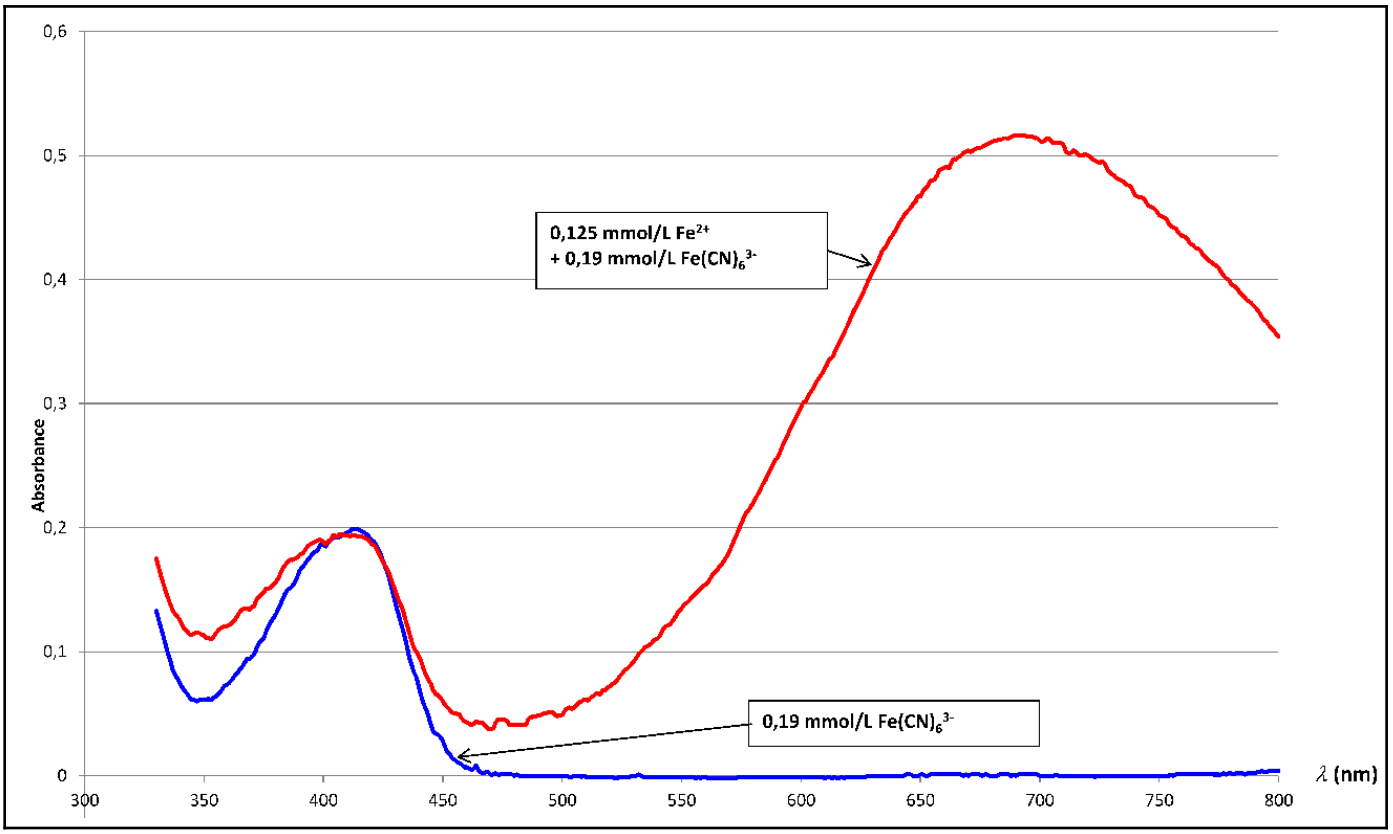


Figure 14

Au cours de sa consultation de la littérature, le professeur trouve deux réactions possibles entre les ions Fe^{2+} et $Fe(CN)_6^{3-}$ conduisant à la formation de produits solubles :

Réaction (1) : $Fe^{2+} + Fe(CN)_6^{3-} = Fe^{3+} + Fe(CN)_6^{4-}$ (1)

Réaction (2) : $Fe^{2+} + Fe(CN)_6^{3-} = Fe_2(CN)_6^{-}$ (2)

Il envisage quatre hypothèses pour interpréter ses observations :

Hypothèse (A) : réaction (1) peu avancée

Hypothèse (B) : réaction (1) très avancée

Hypothèse (C) : réaction (2) peu avancée

Hypothèse (D) : réaction (2) très avancée

44. Confronter les quatre hypothèses aux résultats expérimentaux et indiquer celle qui vous paraît convenir le mieux, en justifiant votre réponse. On pourra discuter de l'avancement de la réaction à partir des figures 13 et 14 ; l'exploitation faite des résultats du tableau 2 (question *43*) n'est alors possible que pour l'une des hypothèses restantes.

B.III. Dosage de l'acide ascorbique dans le Timoférol®

Le professeur souhaite également déterminer la quantité d'acide ascorbique contenu dans la gélule de Timoférol®**.** En consultant sa documentation le professeur retient deux méthodes classiques de dosage de l'acide ascorbique adaptées à une classe de Terminale S : un titrage acido-basique et un titrage d'oxydoréduction.

B.III.1. Titrage acido-basique

45. L'acide ascorbique $AscH_2$ est un acide faible. Donner la représentation topologique de sa base conjuguée, en justifiant la réponse.

46. Proposer une solution titrante adaptée à ce titrage (indiquer sa composition et proposer une valeur pour sa concentration, en justifiant succinctement les choix). Écrire l'équation de la réaction de titrage et proposer une méthode pour déterminer expérimentalement le volume à l'équivalence.

47. Pourquoi le professeur ne retient-il finalement pas cette méthode pour doser l'acide ascorbique dans la gélule de Timoférol® dissoute selon le même protocole qu'en **B.II.2** ?

B.III.2. Titrage d'oxydoréduction

La seconde méthode proposée est un titrage d'oxydoréduction de l'acide ascorbique $AscH_2$ par une solution d'ions triiodure I_3^-.

Pour répondre aux questions on s'appuiera sur le diagramme potentiel-pH fourni en annexe B.

48. Sur le diagramme de l'annexe B, tracer le diagramme potentiel-pH des espèces dérivées de l'acide ascorbique en y plaçant les domaines de prédominance des espèces Asc, $AscH_2$ et $AscH^-$.

49. Justifier la pertinence du choix de la solution titrante et écrire l'équation de la réaction de titrage.

50. Pourquoi ce titrage doit-il être effectué en milieu acide ?

51. La présence des ions Fe^{2+} pose-t-elle problème ? Justifier.

52. La réalisation pratique de ce titrage conduit à une difficulté : la texture de la solution de Timoférol® s'épaissit lors de l'addition de la solution titrante et prend une couleur violacée. Proposer une explication en consultant la reproduction de l'étiquette du Timoférol® (figure 12).

C. Mode d'action d'un médicament

Données nécessaires à cette partie :

Enthalpies standard de formation à 298 K : $\Delta_f H°(CO_2, g) = -393{,}5$ kJ.mol^{-1}

$\Delta_f H°(H_2O, \ell) = -285{,}8$ kJ.mol^{-1}

$\Delta_f H°(CH_4, g) = -74{,}4$ kJ.mol^{-1}

Constante des gaz parfaits : $R = 8{,}314$ J.mol^{-1}.K^{-1}

Numéro atomique du fer : $Z = 26$.

La pharmacocinétique est l'étude du devenir du médicament dans l'organisme.

Après son administration, le principe actif franchit différentes barrières pour finalement accéder au plasma sanguin. La circulation sanguine assure sa distribution dans l'organisme. Il peut alors parvenir à son site d'action, ou être métabolisé (c'est-à-dire transformé) puis éliminé ou encore être stocké. Sa concentration dans le plasma sanguin évolue donc au cours du temps.

C.I. Conditions de passage transmembranaire par diffusion

L'organisme humain est assimilé à plusieurs compartiments aqueux séparés entre eux par des membranes cellulaires lipidiques qu'un médicament doit traverser pour passer d'un compartiment à un autre (par exemple pour passer du plasma sanguin au liquide intracellulaire). Une représentation schématique d'une telle membrane lipidique est donnée figure 15.

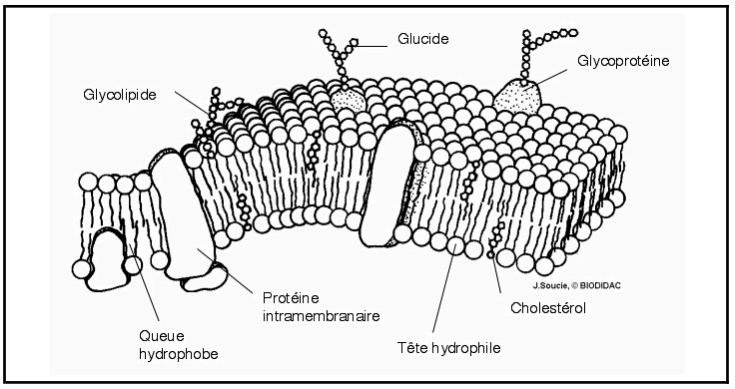


Figure 15

(source : http://www.defl.ca/~debloisj_dev/cellules/contenu/cellule2.html)

53. En s'appuyant sur les informations de la figure 16, proposer une justification précise et concise pour chacune des trois observations suivantes (un seul argument est attendu par observation) :

① L'urée traverse trois fois plus vite une membrane cellulaire que le glucose.

② La noradrénaline traverse beaucoup moins vite la membrane cellulaire que la chlorpromazine.

③ L'aspirine ingérée par voie orale est rapidement absorbée au niveau de l'estomac mais plus lentement au niveau de l'intestin.

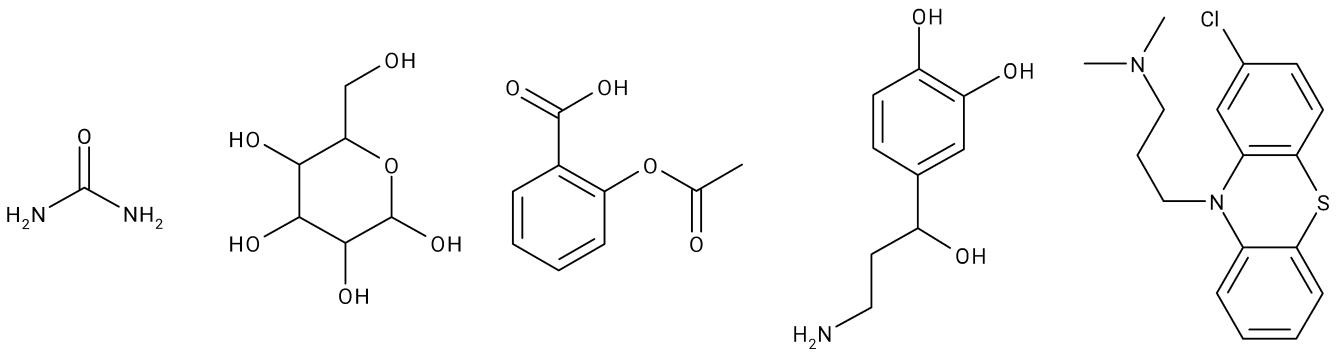


Figure 16

C.II. Étude de modèles utilisés en pharmacocinétique

Après l'administration d'un médicament, la mesure de sa concentration dans le plasma sanguin est en général possible, ce qui permet de suivre son évolution au cours du temps.

Cette évolution a été suivie pour l'acide valproïque, de formule topologique représentée figure 17, médicament antiépileptique commercialisé sous le nom de Dépakine®

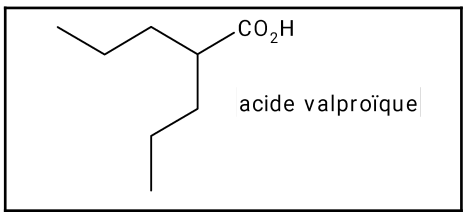


Figure 17

Le graphe de la figure 18 présente l'évolution temporelle de la concentration massique C de cette molécule dans le plasma sanguin d'un patient à qui on a administré une masse $D = 2{,}0$ g d'acide valproïque (appelée dose) de deux manières différentes : injection intraveineuse (a) et administration par voie orale d'une forme galénique dite « à libération prolongée » (b).

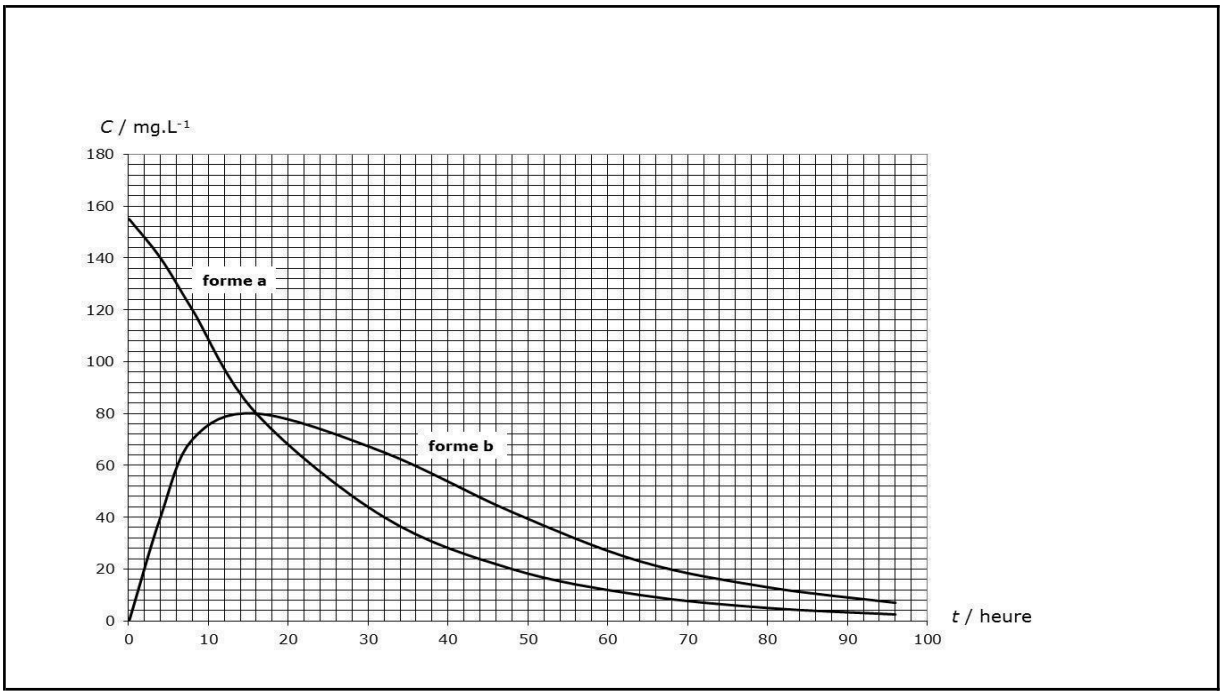


Figure 18

54. Sachant que les taux thérapeutiques recommandés sont de 40 à 100 mg.L^{-1}, commenter et comparer les résultats des deux modes d'administration.

On se propose d'étudier deux modèles pharmacocinétiques simples de l'évolution temporelle de la concentration massique C de l'acide valproïque dans le plasma sanguin.

C.II.1. Modèle pour l'administration intraveineuse (I.V.)

La dose est directement injectée dans le plasma sanguin à la date $t = 0$. La consommation du médicament par l'organisme est modélisée par une loi cinétique d'ordre 1, de constante de vitesse k_e, comme indiqué figure 19.

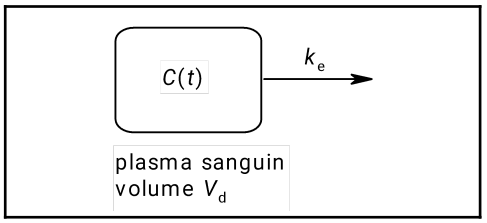


Figure 19

55. En notant C la concentration massique d'acide valproïque dans le plasma sanguin, déterminer l'expression de C en fonction de la date t, C_0 étant la concentration massique initiale d'acide valproïque dans le plasma sanguin.

56. Exploiter numériquement (une régression linéaire est attendue) les résultats du tableau 3 donnant la concentration C dans le plasma sanguin à différentes dates pour vérifier l'adéquation des résultats au modèle et déterminer les valeurs de k_e et de la concentration massique initiale C_0.

temps t / h	0,08	4,0	8,0	16,0	32,0	48,0	64,0	80,0	96,0
C / mg.L^{-1}	155	140	120	80	40	20	10	5,0	2,5

Tableau 3

57. Lorsque la dose est administrée à la date $t = 0$, elle est dissoute dans une partie de l'organisme que l'on assimile à une solution de volume V_d appelée volume de distribution. Déduire des résultats la valeur du volume de distribution.

Le temps de présence moyen d'un médicament dans le plasma sanguin (noté *MRT* pour « mean resident time ») est défini par :

$$MRT = \frac{\int_0^{\infty} t \cdot C(t) \cdot \mathrm{d}t}{\int_0^{\infty} C(t) \cdot \mathrm{d}t}$$

58. Exprimer le *MRT* pour l'acide valproïque en fonction de k_e. On pourra utiliser le résultat mathématique suivant : $\int_0^{\infty} x \cdot \exp(-\lambda x) \cdot \mathrm{d}x = \frac{1}{\lambda^2}$, avec $\lambda > 0$.

59. Donner la valeur numérique de *MRT*.

C.II.2. Modèle pour l'administration par voie orale (per os)

La dose d'acide valproïque, de masse D, administrée par voie orale doit parvenir dans le plasma sanguin par échanges tout au long du tube digestif (au niveau de l'estomac et de l'intestin en particulier).

L'absorption et la consommation par l'organisme du médicament sont modélisées par des lois cinétiques d'ordre 1 et de constantes de vitesse respectives k_a et k_e, avec $k_a \neq k_e$, comme indiqué figure 20. On note respectivement $m_T(t)$ et $m_P(t)$ les masses d'acide valproïque dans le tube digestif et dans le plasma sanguin.

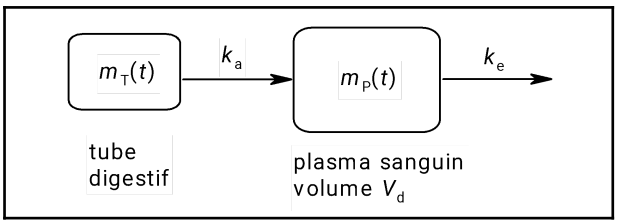


Figure 20

C.II.2.1.

60. Établir le système d'équations différentielles vérifié par $m_T(t)$ et $m_P(t)$.

61. Donner l'expression de la masse m_T au niveau du tube digestif en fonction du temps et des paramètres utiles.

62. La résolution du système d'équations différentielles donne : $m_P(t) = \frac{k_a}{k_a - k_e} \cdot D \cdot \left(\exp\left(-k_e t\right) - \exp\left(-k_a t\right)\right)$. En déduire l'expression de $C(t)$, concentration dans le plasma sanguin, en introduisant le volume de distribution V_d supposé identique à celui déterminé à la question *57*.

C.II.2.2.

63. Montrer que $C(t)$ passe par un maximum noté C_{max} à une date notée t_{max}. Exprimer t_{max} en fonction de k_e et k_a.

64. Montrer que $C_{max} = \frac{D}{V_d} \cdot \exp\left(-k_e t_{max}\right)$.

65. En utilisant la figure 18, évaluer t_{max} et C_{max} pour la forme (b).

66. En déduire une évaluation des valeurs de k_e et k_a (une résolution numérique à la calculatrice est attendue). On conservera la valeur de V_d évaluée à la question *57*.

C.II.2.3. Avec ce modèle, le *MRT* défini en **C.II.1** s'exprime en fonction de k_e et k_a par $MRT = \frac{1}{k_a} + \frac{1}{k_e}$.

67. Donner la valeur numérique du *MRT* de la forme (b).

68. Comparer à celle de la forme (a). Conclure.

C.III. Études de différents traitements mis en œuvre lors d'une intoxication : intoxication au monoxyde de carbone

Le monoxyde de carbone est un gaz inodore, incolore, non irritant, très toxique du fait notamment de sa liaison avec l'hémoglobine qui entrave la libération d'oxygène au niveau tissulaire. Les causes d'intoxications sont extrêmement nombreuses puisque du monoxyde de carbone apparaît dans toutes les situations où une combustion incomplète se produit (appareil de chauffage, moteur à essence en atmosphère confinée, etc.). Les intoxications peuvent survenir à domicile, en milieu de travail. Elles peuvent être aiguës et accidentelles ou subaiguës et chroniques si la cause de l'intoxication n'est pas repérée. L'intoxication peut être individuelle, elle est souvent collective ce qui en augmente encore la morbidité. L'intoxication peut être rapidement mortelle, laisser des séquelles neurologiques plus ou moins graves ou être responsable même dans les formes « bénignes » de nombreuses hospitalisations.

Repérer et traiter les intoxications oxycarbonées
Conseil Supérieur d'hygiène publique de France (mars 2005)

L'objectif de cette partie **C.III** est l'étude du traitement d'une intoxication au monoxyde de carbone : la formation du monoxyde de carbone est abordée dans un premier temps (**C.III.1**), puis les principes du transport du dioxygène dans le sang sont analysés (**C.III.2**) et le principe du traitement d'une intoxication est enfin étudié (**C.III.3**).

C.III.1. Formation du monoxyde de carbone CO

69. Écrire l'équation de la combustion complète d'un hydrocarbure de formule brute C_xH_y dans le dioxygène.

70. Déterminer l'enthalpie de cette réaction de combustion à 298 K, notée $\Delta_r H°$ et supposée indépendante de la température, lorsque l'hydrocarbure est le méthane (constituant principal du gaz naturel) et que l'eau formée est dans l'état liquide.

Le pouvoir calorifique supérieur (PCS) d'un combustible gazeux est l'énergie échangée par transfert thermique lors de la combustion complète d'un mètre cube de gaz (assimilé à un gaz parfait et pris à une pression de 1,00 bar et une température de 298 K) lorsque l'eau formée est liquide et que la combustion est réalisée à pression constante.

71. Déterminer le PCS du méthane.

Un bruleur à gaz naturel fournit une puissance thermique P = 800 kW.

72. Déterminer les débits volumiques q_v de méthane et q_v' d'air (pris à 298 K sous 1,00 bar) nécessaires pour obtenir cette puissance.

73. Que signifie l'expression « combustion incomplète » ?

74. Dans les véhicules à essence, la combustion incomplète du carburant produit du monoxyde de carbone. De quel dispositif les véhicules sont-ils équipés pour réduire la quantité de monoxyde de carbone dégagée dans l'atmosphère ?
En expliquer le principe en quelques lignes en utilisant un vocabulaire adapté à des élèves de Terminale S.

C.III.2. Transport et stockage du dioxygène dans le corps

Le dioxygène est faiblement soluble dans le sang.

Le stockage et le transport du dioxygène dans le corps sont assurés par deux protéines, la myoglobine (notée Mb) et l'hémoglobine (notée Hb).

75. Qu'est-ce qu'une protéine ?

C.III.2.1. La myoglobine

La myoglobine est fixée à un groupe hème (représenté sur le document 1 de l'annexe C), groupe au sein duquel l'ion Fe^{2+} est complexé par le ligand protoporphyrine IX.

76. Donner la configuration électronique de l'ion Fe^{2+} dans son état fondamental. Quels sont les électrons impliqués dans la formation des liaisons avec des ligands ?

77. Justifier par un argument structural qu'une solution de protoporphyrine (dénuée de fer) soit colorée.

Le dioxygène peut se fixer à l'ion Fe^{2+} de la myoglobine selon l'équation de réaction suivante, de constante d'équilibre K :

$$Mb\ (aq) + O_2\ (g) = MbO_2\ (aq) \qquad K$$

Considérons la mise en contact d'une solution de myoglobine de concentration molaire initiale $[Mb]_0$ avec une phase gazeuse dans laquelle la pression partielle en dioxygène, notée $p(O_2)$, est maintenue constante.

Les biochimistes définissent la saturation fractionnelle de la myoglobine, notée s_{Mb}, comme le rapport de la quantité de dioxygène fixée à l'équilibre à la myoglobine sur la quantité maximale de dioxygène qui pourrait être fixée :

$$s_{Mb} = \frac{[MbO_2]}{[Mb]_0}$$

(où $[MbO_2]$ est la concentration molaire de MbO_2 en solution à l'équilibre)

78. Exprimer la saturation fractionnelle de la myoglobine s_{Mb} en fonction de $p(O_2)$, de la pression standard $p°$ et de K.

Pour $p(O_2) = 0{,}13$ kPa, la moitié des molécules de myoglobine est oxygénée, c'est-à-dire convertie en MbO_2.

79. En déduire la valeur de la constante d'équilibre K.

80. Tracer l'allure de l'évolution de s_{Mb} en fonction de $p(O_2)$ sur le graphe joint (document 2 de l'annexe C) en le superposant à la courbe déjà tracée.

C.III.2.2. L'hémoglobine

En première approximation, l'hémoglobine Hb peut être considérée comme un tétramère de myoglobine. Elle possède donc quatre groupes hème et peut fixer quatre molécules de dioxygène selon les quatre réactions d'équations :

(1) $Hb\ (aq) + O_2\ (g) = Hb(O_2)\ (aq)$ constante $K_1 = 7{,}5$

(2) $Hb(O_2)\ (aq) + O_2\ (g) = Hb(O_2)_2\ (aq)$ constante $K_2 = 15$

(3) $Hb(O_2)_2\ (aq) + O_2\ (g) = Hb(O_2)_3\ (aq)$ constante $K_3 = 30$

(4) $Hb(O_2)_3\ (aq) + O_2\ (g) = Hb(O_2)_4\ (aq)$ constante $K_4 = 60$

81. Pourquoi peut-on dire, au vu des valeurs des constantes K_1, K_2, K_3 et K_4, que la fixation des molécules de dioxygène est un exemple de « fixation coopérative » ?

Considérons la mise en contact d'une solution d'hémoglobine de concentration molaire initiale $[Hb]_0$ avec une phase gazeuse dans laquelle la pression partielle en dioxygène, notée $p(O_2)$, est maintenue constante. Le graphe déjà tracé sur le document 2 de l'annexe C représente la saturation fractionnelle de l'hémoglobine, s_{Hb}, définie de la même façon que s_{Mb}, en fonction de la pression en dioxygène.

Les biochimistes appellent p_{50} la pression partielle en dioxygène pour laquelle la saturation fractionnelle s est de 50 %.

82. En utilisant le document 2 de l'annexe C, donner les valeurs de p_{50} pour la myoglobine et pour l'hémoglobine.

Dans les poumons la pression partielle en dioxygène est voisine de 12 kPa, dans les tissus elle vaut environ 4 kPa.

83. À l'aide des graphiques, justifier les deux affirmations suivantes :

- *L'hémoglobine emmagasine le dioxygène dans les poumons et le libère au niveau des tissus*
- *La myoglobine constitue une réserve de dioxygène*

C.III.3. Toxicité du monoxyde de carbone et traitement des intoxications au monoxyde de carbone

Le monoxyde de carbone peut se lier à l'ion Fe^{2+} de l'hème de l'hémoglobine et prendre la place du dioxygène pour former la carboxyhémoglobine HbCO, ce que l'on peut modéliser par la réaction d'équation (5) :

$$Hb(O_2)\ (aq) + CO\ (g) = HbCO\ (aq) + O_2\ (g) \qquad (5)$$

84. Justifier que le monoxyde de carbone puisse se lier à l'ion Fe^{2+} de l'hémoglobine.

85. Pour traiter l'intoxication au monoxyde de carbone on fait respirer au patient de l'air enrichi en dioxygène. Justifier.

L'oxygénothérapie hyperbare est utilisée pour traiter les intoxications. Il s'agit de faire respirer au patient intoxiqué de l'oxygène pur sous une pression supérieure à 1 bar.

Une étude a été réalisée sur une dizaine de patients. L'évolution de la concentration en carboxyhémoglobine, pour une pression en dioxygène inspiré maintenue constante, a été suivie au cours du temps afin d'étudier la cinétique de la réaction d'équation : HbCO (aq) + O_2 (g) = HbO_2 (aq) + CO (g). On suppose que sa loi de vitesse peut se mettre sous la forme $v = k \cdot [HbCO]^{\alpha} \cdot (p(O_2))^{\beta}$.

La courbe de la figure 21 montre le résultat obtenu pour une pression en dioxygène inspiré $p(O_2) = 2{,}0$ bar.

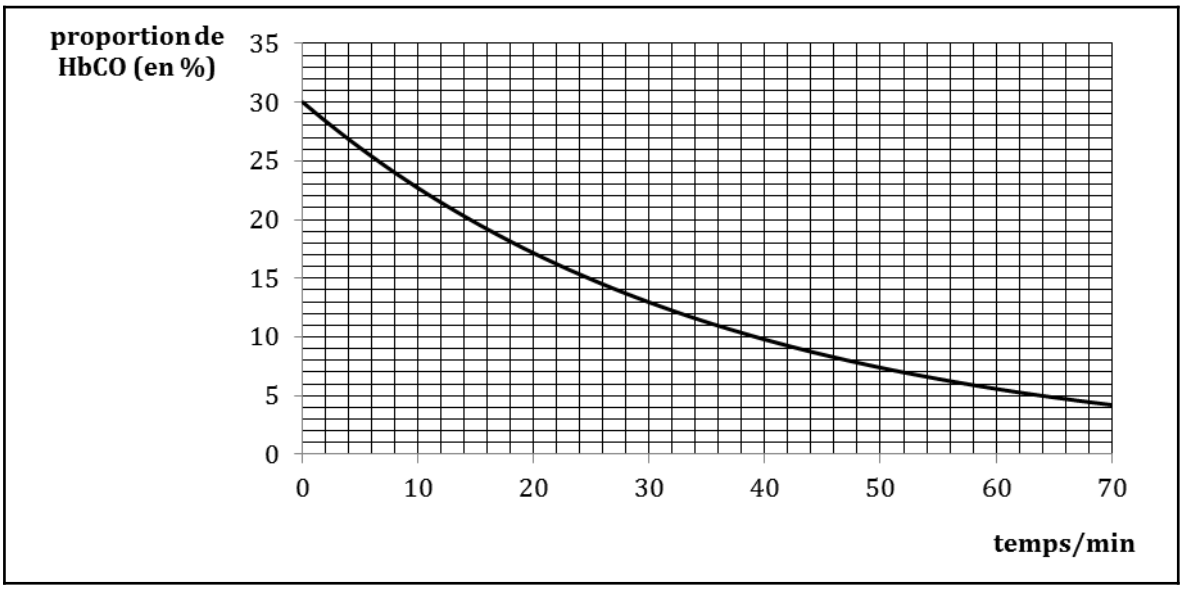


Figure 21

L'expérience a été répétée pour différentes pressions en dioxygène. Le tableau 4 rassemble les valeurs de temps de demi-réaction $t_{1/2}$ obtenus pour différentes pressions $p(O_2)$ en dioxygène :

$p(O_2)$ / bar	0,2	1,0	1,5	2,0	2,5
$t_{1/2}$ / min	250	50	33	25	20

Tableau 4

86. Donner la définition du temps de demi-réaction $t_{1/2}$ de la réaction.

87. Exploiter les résultats expérimentaux pour déterminer les ordres partiels α et β.