

**Question I : (12 points)**

**EMD N°2 (variante 2)**

**Durée 1h30**

1. Ecrire les structures des pénicillines V et G. Quel est l'élément chimique qui fait la différence entre les deux ? Expliquer comment cet élément chimique peut palier aux inconvénients de l'un par rapport à l'autre. (répondre sur le sujet)

2. Relation structure activité des pénicillines. (répondre sur le sujet)

**ResiPharma<sup>TM</sup>**

3. En se basant sur leurs structures et leurs modes d'action principale, classer les antibiotiques suivants: La **phenéticilline**, l'**Hétacilline**, l'**Augmentin**, la **Carbenicilline**, l'**Azlocilline** et l'**Ampicilline**. <sub>PV</sub>
4. Soient les molécules céphalosporines suivantes : Céfalogtine, Céfalogridine, Céfadroxil, Céfradine, Céfamandole, Cefsulodine, Céfopérazone, Céfazoline, Céfotiam, Céfalexine, Céfatrizine. Parmi ces molécules identifier :  
Une  $\alpha$ -non substituée, une  $\alpha$ -aminée, une  $\alpha$ -hydroxylée, une  $\alpha$ -sulfonique, une  $\alpha$ -urédique.
5. Classez les céphalosporines suivantes selon la classification classique:  
Céfapirine, Céphamandole, Céfuroxime, Céfoxitine, Céfator, Céfatrizine, Céfalogtine.
6. Soient les molécules sulfamides suivantes : Glybuthiazol, Carbutamide, Dichlorophénamide, Salmid, Chlorothiazide, Sulfadiazine, Sumedine, Sulfamoxol <sub>N<sub>1</sub></sub>
- Parmi ces molécules identifiez :  
Un Sulfathiadiazoles, un Benzènes Sulfonyleurées, un Disulfonamides Diurétiques, un Benzothiazines, un bactériostatique substitué en N1.
- Regrouper les sulfamides hypoglycémiantes, les sulfamides bactériostatiques et les sulfamides diurétiques.
7. Soient les molécules antibiotiques aminosidiques suivantes : L'Arbécacyne, La Tobramycine, La Paramomycine, La Néomycine, Nétilmicine.
- Parmi ces molécules identifiez :  
Deux Aminosides à Génine Streptidine et deux Aminosides à Génine Streptamine.
8. Relation Structure-Activité des antibiotique aminosidiques.
9. Citer les trois sites essentiels de la molécule de chloramphénicol.

10. Quels sont les différents stéréo-isomères du chloramphénicol ? Parmi eux un seul présente une activité bactéricide puissante et constitue le produit officinal lequel ?

### Question II : (4 points)

Relation structure activité des anesthésiques locaux.

### Question III (Qcm) : (4 points)

1) Structure des quinolones :

- A. Les recherches visaient exclusivement à améliorer le pouvoir antibactérien et élargir le spectre d'action.
- B. Le noyau de base des quinolones est une 1,4-dihydro-4-oxoquinoléine substituée en position 3 par un groupe méthoxy (OCH<sub>3</sub>).
- C. La synthèse des quinolones consiste à construire progressivement le cycle A à partir d'une arylamine I ou d'un chlorure d'o-chlorobenzoyl convenablement substitué ; selon deux voies d'accès possibles.
- D. L'exemple-type de molécules synthétisées par la cyclisation d'une énamine-ester est la ciprofloxacine.

2) Activité et relations structure-activité des quinolones :

- A. Les quinolones sont des antibiotiques bactéricides agissant par fixation sur les sous-unités A de l'ADN gyrase.
- B. Les modifications structurales les plus importantes, apportées à cette classe d'antibiotiques, sont la fluoration en 6 et l'introduction d'une pipérazinyle en 7.
- C. L'alkyle sur l'azote en position 1 (le R1) confère un maximum d'activité s'il est di, tri ou tétracarboné.
- D. La modification du COOH en 3 ou du groupement oxo en 4 accroît l'activité.

3) Choisissez la (les) proposition (s) juste (s):

# ResiPharma<sup>TM</sup>

- A. Les tétracyclines inhibent la synthèse protéique en agissant, comme les aminosides, sur la sous-unité 30S du ribosome.
- B. Les tétracyclines et les macrolides possèdent le même site d'action sur le ribosome bactérien.
- C. Les cyclines sont stables en solution, mais se dégradent rapidement à la lumière et à pH élevé ou très bas.
- D. Les tétracyclines sont des antibiotiques bactériostatiques à spectre large : bactéries Gram positif et Gram négatif, bactéries à multiplication intracellulaire (rikettsies et Chlamydia), parasites, levures et le virus de la lymphogranulomatose.

4) A propos des cyclines :

- A. Ce sont des composés amphotères grâce aux groupements 4-diméthylamino (responsable du caractère basique) et phénols et énols (caractère acide).
- B. A cause des substituants hydroxyles libres, les tétracyclines peuvent complexer le calcium, contre-indiquant ainsi leur utilisation chez la femme enceinte (à partir du 2<sup>e</sup> trim.), allaitante et les jeunes enfants.
- C. Le *Pseudomonas* est naturellement sensible aux tétracyclines.
- D. A cause de la résistance et des effets indésirables, ces antibiotiques sont réservés aux infections causées par des micro-organismes pour lesquels il existe peu d'alternatives (particulièrement les germes intracellulaires obligatoires).



5) Concernant les macrolides et antibiotiques apparentés :

- A. Les macrolides, synergistines et lincosamides sont trois familles de molécules à spectres antibactériens différents, mais possédant les mêmes propriétés pharmacocinétiques et la même structure chimique.
- B. La majorité des bacilles Gram négatif (particulièrement les entérobactéries) sont insensibles au groupe MLS par défaut de perméabilité membranaire.
- C. Ce sont des antibiotiques à spectre relativement étroit.
- D. Les macrolides agissent sur la membrane cytoplasmique, entraînant l'éclatement de la cellule bactérienne.

6) Cochez la (les) mauvaise (s) proposition (s) :

- A. L'une des deux adénines nécessaires à la fixation des macrolides est remplacée par une guanine chez la cellule eucaryote, ce qui explique la sélectivité d'action de ces antibiotiques.
- B. Les MLS sont bactéricides à forte concentration.
- C. La dénaturation de l'adénine de l'ARN ribosomal par une méthylase d'origine plasmidique représente la forme la plus fréquente de résistance acquise contre le groupe MLS.
- D. La roxithromycine, préparée par modification structurale de l'érythromycine est moins stable que cette dernière en milieu acide et sa biodisponibilité est plus faible.

7) Cochez la (les) proposition (s) juste (s):

- A. L'activité antibactérienne des macrolides vrais augmente avec la diminution de la lipophilie.
- B. Contrairement aux tétracyclines, les macrolides ne modifient pas la flore intestinale (naturellement résistante).
- C. Les lincosamides ne déséquilibrent pas la flore colique, donc ils sont utilisés en prophylaxie dans les interventions chirurgicales colorectales.
- D. Compte tenu de leur faible lipophilie, les macrolides vrais possèdent une excellente pénétration tissulaire (sauf dans le LCR).

8) Concernant les quinolones :

- A. Ils constituent les plus anciennes substances utilisées pour le traitement des infections bactériennes.
- B. Il s'agit d'antibiotiques prescrits le plus souvent pour les infections urinaires.
- C. Le chef de file « l'acide nalidixique » a été synthétisé à partir de la 7-chloroquinoléine, suite à la mise en évidence de son activité antimicrobienne.
- D. L'acide nalidixique était commercialisé sous le ND (nom déposé) « NEGRAM® » à cause de la résistance des bactéries Gram négatif à cette molécule.

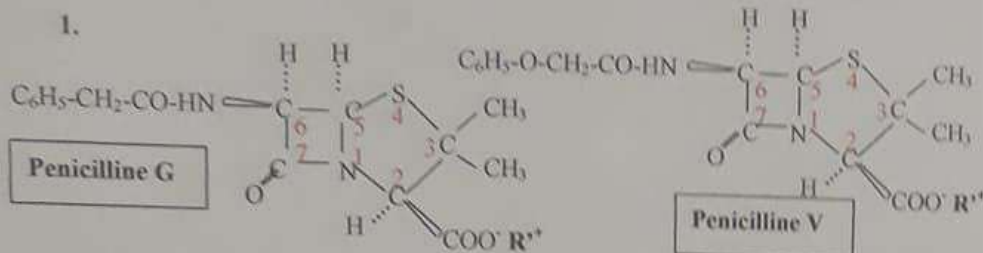
**ResiPharma<sup>TM</sup>**

Fin de l'énoncé

BON COURAGE

Corrigé type EMD N°2

Question I : (12 points)



L'élément chimique qui fait la différence est un atome d'oxygène qui par son effet inducteur attracteur donne une stabilité au cycle bêta lactame chez la pénicilline V.

2. Trois centres de chiralité dont les configurations absolues ( $C_2:S$ ,  $C_5:R$ ,  $C_6:R$ ) sont indispensables à l'activité antibiotique. Cette activité nécessite en outre : La présence d'une fonction à caractère acide sur le carbone 2. La présence d'une autre fonction amide dont l'azote est lié au cycle azétidin-2-one. Les substituants R de la chaîne latérale modifient les propriétés antibactériennes (spectre, CMI ...) et la stabilité de la molécule.

3. **La Phénéticilline** : pénicilline hémisynthétique du groupe I à partir du modèle de la pénicilline V inhibant la biosynthèse de la paroi.

**L'Hetacilline** : proampicilline des aminobenzylpénicilline des pénicilline du groupe III inhibant la biosynthèse de la paroi.

**L'Augmentin** : Analogue de l'ampicilline des aminobenzylpénicilline des pénicilline du groupe III inhibant la biosynthèse de la paroi.

**La Carbenicilline** : Carboxybenzylpénicilline des pénicilline du groupe III inhibant la biosynthèse de la paroi.

**L'Azlocilline** : Uréidopénicilline des pénicilline du groupe III inhibant la biosynthèse de la paroi.

**L'Ampicilline** : Aminobenzylpénicilline des pénicilline du groupe III inhibant la biosynthèse de la paroi.

4. Une  $\alpha$ -non substituée : Céfotaxime ou Céfazoline ou Céfotiam.

Une  $\alpha$ -aminée : Céfadroxil ou Céfalexine ou Céfadrine ou Céfatrizine.

Une  $\alpha$ -hydroxylée : Céfamandole.

Une  $\alpha$ -sulfonique : Cefsulodine.

Une  $\alpha$  uréidique : Céfopérazone.

5. Classez les céphalosporines suivantes selon la classification classique:

**Céfapirine** : céphalosporine du premier groupe de la première génération (CSI).

**Céfotaxime** : céphalosporine du premier groupe de la première génération (CSII).

**Céfazolin** : céphalosporine du troisième groupe de la première génération (CSI).

**Céfatrizine** : céphalosporine du premier groupe de la première génération (CSI).

**Céphamandole** : céphalosporine de la deuxième génération (CSII).

**Céfuroxime** : céphalosporine de la deuxième génération (CSII).

**Céfotaxime** : céphalosporine de la deuxième génération (CSII).

**Céfotaxime** : céphalosporine de la deuxième génération (CSII).

6. Un Sulfathiadiazole : Glybutiazol

Un Benzènes Sulfonylurées : Carbutamide

Un Disulfonamides Diurétiques : Dichlorophénamide ou Saliamid

Un Benzothiazines : Chlorothiazide

Un bactériostatique substitué en N<sub>1</sub> : Sulfadiazine ou Sumédine ou Sulfamoxol.

ResiPharma<sup>TM</sup>

Sulfamides hypoglycémisants  
Sulfamides bactériostatiques  
Sulfamides diurétiques

7. Deux Aminosides  
Deux Aminosides

8. Les fonctions amides  
les récepteurs, et  
spectre antibactérien.

9. Le cycle aromatique  
La chaîne amine  
La chaîne dichlorée

10. Les isomères érythro  
Seul le stéréoisomère  
constitue le produit

Question II : (4 points)

Les anesthésiques locaux utilisés

- ✓ Une région lipophile
- ✓ Une chaîne hydrocarbonée
- ✓ Une région aminée

Les substitutions sur l'anneau  
son récepteur ce qui détermine

Pôle lipophile  
aromatique

Esters

Amides

Question III (Qcm) : (4 points)

Variantel

|    |     |
|----|-----|
| 1  | 2   |
| AD | ABD |

Variante2

|   |     |
|---|-----|
| 1 | 2   |
| D | ABC |

Variante3

|     |    |
|-----|----|
| 1   | 2  |
| ABD | BC |

Variante4

|    |   |
|----|---|
| 1  | 2 |
| BC | D |



Sulfamides hypoglycémiantes : Glybutiazol, Carbutamide.  
 Sulfamides bactériostatiques : Sulfadiazine, Sumédine, Sulfamoxol.  
 Sulfamides diurétiques : Dichlorophénamide, Salmid, Chlorothiazide.

7. Deux Aminosides à Génine Streptidine : L'Arbécacyne, La Tobramycine ou La Nétilmicine.  
 Deux Aminosides à Génine Streptamine : La Paramomycine, La Néomycine.
8. Les fonctions amines sont indispensables et doivent participer activement à l'interaction avec les récepteurs, en particulier l'amine en 3. Les hydroxydes jouent plutôt un rôle dans le spectre antibactérien en modulant la pénétration de l'antibiotique.
9. Le cycle aromatique.  
 La chaîne amino propane diol.  
 La chaîne dichloroacétyle.
10. Les isomères érythro (1S,2R (-)), (1R,2S (+)) et Les isomères thréo (1R,2R (-)), (1S,2S (+))  
 Seul le stéréo-isomère thréo(-) ou (1R,2R) présente une activité bactéricide puissante et constitue le produit officinal

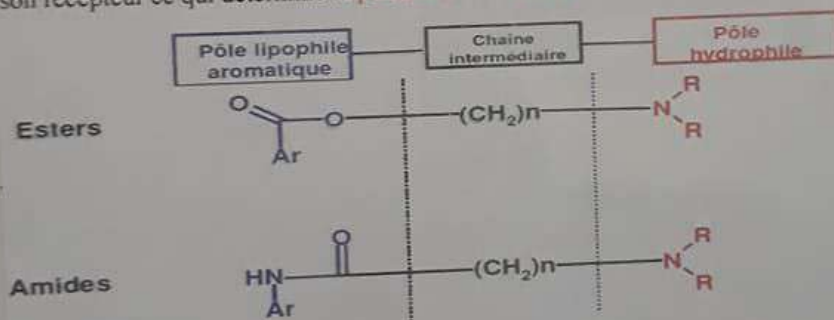
# ResiPharma<sup>TM</sup>

## Question II : (4 points)

Les anesthésiques locaux utilisés en thérapeutique sont constitués de 3 parties principales

- ✓ Une région **lipophile** aromatique
- ✓ Une chaîne **hydrocarbonée** intermédiaire
- ✓ Une région aminée **hydrophile**

Les substitutions sur l'une des deux régions modifient la **solubilité** et la **fixation** de l'anesthésique sur son récepteur ce qui détermine la **puissance** et la **durée** d'action de la molécule



## Question III (Qcm) : (4 points)

Variante1

| 1  | 2   | 3  | 4 | 5   | 6  | 7 | 8   |
|----|-----|----|---|-----|----|---|-----|
| AD | ABD | BC | D | ABD | BC | D | ABC |

Variante2

| 1 | 2   | 3  | 4   | 5  | 6 | 7   | 8  |
|---|-----|----|-----|----|---|-----|----|
| D | ABC | AD | ABD | BC | D | ABD | BC |

Variante3

| 1   | 2  | 3 | 4   | 5  | 6   | 7  | 8 |
|-----|----|---|-----|----|-----|----|---|
| ABD | BC | D | ABC | AD | ABD | BC | D |

Variante4

| 1  | 2 | 3   | 4  | 5 | 6   | 7  | 8   |
|----|---|-----|----|---|-----|----|-----|
| BC | D | ABD | BC | D | ABC | AD | ABD |