

UNIVERSITÉ HAMMA LAKHDAR D'EL-OUED
FACULTÉ DES SCIENCES EXACTES
DÉPARTEMENT DE CHIMIE



**COURS DE CHIMIE
THÉRAPEUTIQUE**

**DR. HANANE
DEBBECHE**

**MASTER 2
CHIMIE
ORGANIQUE**

2024-2025



Avant-propos :

Ce polycopié, destiné aux étudiants de Master 2 en chimie organique, constitue un support structuré pour l'enseignement de la pharmacochimie sur un semestre. Il propose une approche progressive s'appuyant sur les notions fondamentales de pharmacologie, la relation structure-activité (SAR) et les étapes du développement d'un médicament, de sa conception jusqu'à sa commercialisation.

L'objectif de ce cours est d'offrir une compréhension globale des fondements scientifiques de la pharmacologie tout en expliquant comment les médicaments sont conçus et comment ils agissent. Chaque chapitre explore une classe thérapeutique majeure à travers l'étude de la structure chimique des principes actifs, leur origine (naturelle ou synthétique), leur mécanisme d'action et leurs applications cliniques.

Parmi les familles étudiées :

- Agents du système nerveux central (barbituriques, benzodiazépines, antidépresseurs),
- Antisécrétoires (dont l'oméprazole),
- Anti-inflammatoires non-stéroïdiens,
- Antidiabétiques oraux,
- Antihypertenseurs,
- Antibiotiques (bêta-lactamines, sulfamides, macrolides, ...),
- Vitamines d'origine hétérocyclique (furane, pyrrole, pyridine),
- Médicaments issus de la biodiversité.

Ce document peut également servir de base pour les étudiants en pharmacie, biologie ou médecine, ou encore comme introduction pour de jeunes chercheurs.

Sommaire

Introduction à la chimie thérapeutique	1
I- Définition de la "pharmacologie"	1
I-1- La pharmacie galénique	1
I-2- La pharmacodynamie	1
I-3- La pharmacocinétique	1
I-4- La pharmacovigilance	1
I-5- La pharmaco-épidémiologie	1
I-6- La pharmacogénétique	1
I-7- La pharmacodépendance	1
I-8- La pharmacologie clinique	2
I-9- La toxicologie	2
II- Le "médicament"	2
II-1- Définition.....	2
II-2- Composition du médicament	2
II-2-1- Le principe actif	2
II-2-2- L'excipient	2
II-3- Origine du médicament.....	3
II-3-1- Origine végétale (phytothérapie)	3
II-3-2- Origine animale (opothérapie)	3
II-3-3- Origine microbiologique	3
II-3-4- Origine minérale	4
II-3-5- Origine synthétique (ou hemi-synthétique)	4
II-3-6- Origine biotechnologique (ou biogénétique)	4
II-3-7- Origine marine	4
II-4- Dénomination des médicaments	5
II-4-1- Nom chimique (ou scientifique)	5
II-4-2- Dénomination Commune Internationale (DCI) ou nom scientifique international	5
II-5- Fonctions du médicament	5
II-5-1- Fonction thérapeutique	5
II-5-2- Fonction diagnostique	6
II-6- Types de médicaments	6
II-6-1- Les médicaments essentiels (ou originaux)	6
II-6-2- Les génériques	6
II-7- Les différentes formes pharmaceutiques (galéniques) des médicaments	6
II-7-1- Les comprimés	6
II-7-2- Les gélules (ou capsules)	7
II-7-3- Les sirops	7
II-7-4- Les suspensions	7
II-7-5- Les pommades	7
II-7-6- Les collyres	7
II-7-7- Les préparations injectables	7
II-8- Voies d'administration des médicaments	7
II-8-1- Voie orale (ou voie gastro-intestinale ou <i>per os</i>)	8
II-8-2- Voie sublinguale	9
II-8-3- Voie parentérale (injections)	9
II-8-4- Voie cutanée	9
II-8-5- Voie transdermique	9
II-8-6- Voie rectale	10

II-8-7- Instillation oculaire ou auriculaire	10
II-8-8- Voie nasale	10
II-8-9- Voie pulmonaire (inhalation ou nébulisation)	10
II-9- Modes d'action des médicaments	11
II-9-1- Phase d'absorption	11
II-9-2- Phase de distribution	11
II-9-3- Phase d'élimination (ou d'excrétion)	12
II-9-3-1- Élimination rénale des médicaments	13
II-9-3-2- Élimination biliaire des médicaments	13
II-9-4- Sélectivité des médicaments	13
II-9-4-1- Spécificité d'action des médicaments	14
II-9-4-2- Les récepteurs cellulaires : cibles spécifiques	14
II-9-4-3- Interactions médicament-récepteur : stimulation ou inhibition	14
II-9-4-4- Agonistes et antagonistes	15
II-9-4-5- Les enzymes : autres cibles majeures	15
II-9-4-6- Interactions chimiques (sans récepteur)	16
II-9-5- Action des médicaments	16
II-9-5-1- Réversibilité de l'action médicamenteuse	17
II-9-5-2- L'affinité et l'activité intrinsèque	17
II-9-5-3- La puissance, l'efficacité et l'efficacité réelle	17
II-10- Phases de développement des médicaments (de la conception à la commercialisation)	18
II-10-1- Le développement (ou phase) préclinique (2 à 6,5 ans)	19
II-10-2- Etudes cliniques	19
II-11- Conclusion	21
III- Règles de « Relation Structure-Activité » (RSA)	22
III-1- Principe	22
III-2- Définition du pharmacophore	22
III-3- Construction d'un pharmacophore sur la base de la structure des molécules	23
III-4- Bio-isostérie et optimisation de la RSA	25
III-4-1- Définition	25
III-4-2- Objectifs de la bio-isostérie	25
III-4-3- Types de bio-isoptères	25
III-4-3-1- Classiques (ou vrais bio-isostères)	25
III-4-3-2- Non-classiques	26
III-4-4- Lien avec la Relation Structure-Activité (RSA)	26
III-5- Le coefficient de partage (P)	26
III-6- Méthodes de calcul du coefficient de partage (P)	28
IV- Médicaments du système nerveux central (SNC)	33
IV-1- Définition du système nerveux central	33
IV-2- Rôle du système nerveux central	33
IV-3- Maladies du système nerveux central	33
IV-4-1- Les barbituriques	34
IV-4-1-1- Historique et développement des barbituriques	34
IV-4-1-2- Utilisations des barbituriques	36
IV-4-1-3- Formes galéniques des barbituriques	36
IV-4-1-4- Effets indésirables des barbituriques	37
IV-4-1-5- Classification des barbituriques	37
IV-4-1-6- Chimie des barbituriques	39
IV-4-1-7- Les relations structure-activité des barbituriques	40
IV-4-1-8- Mécanisme d'action des barbituriques	43

IV-4-1-9- Contre-indications des barbituriques.....	44
IV-4-1-10- Quelques synthèses de barbituriques	45
IV-4-2- Les hydantoïnes	47
IV-4-2-1- Définition de l'hydantoïne	47
IV-4-2-2- Indications thérapeutiques (cas d'usage) des hydantoïnes	48
IV-4-2-3- Exemples des hydantoïnes	48
IV-4-3- Les dérivés carbamates	51
IV-4-3-1- Définition des carbamates	51
IV-4-3-2- Exemples des carbamates	52
IV-4-4- Les phénothiazines	54
IV-4-4-1- Définition	54
IV-4-4-2- Indications thérapeutiques des phénothiazines	54
IV-4-4-3- Exemples de médicaments existants	54
IV-4-4-4- La pharmacodynamie des phénothiazines	57
IV-4-4-5- Les effets indésirables des phénothiazines	57
IV-4-5- Les benzodiazènes ou les benzodiazépines (BZD)	57
IV-4-5-1- Définition des benzodiazépines (BZD)	57
IV-4-5-2- Relations structure-activité des benzodiazépines	58
IV-4-5-3- Exemples de médicaments des benzodiazépines (BZD)	58
IV-4-5-4- Utilisations des BZD	61
IV-4-5-5- Mécanisme d'action des BZD	61
IV-5- Anti-dépresseurs dérivés des "azépines"	62
IV-5-1- <u>Définition des azépines</u>	62
IV-5-2- Exemples de médicaments dérivés de l'azépine	63
IV-5-2-1- La carbamazépine (CBZ)	63
IV-5-2-2- L'oxcarbazépine (OXC)	64
V- Les antisécrétoires (gastriques)	65
V-1- Introduction	65
V-2- Définition des antisécrétoires (gastriques)	65
V-3- Définition de l'ulcère gastrique	66
V-4- Causes des ulcères gastroduodénaux (UGD)	66
V-4-1- Prise de médicaments	66
V-4-2- Infection par la bactérie " <i>Helicobacter pylori</i> "	67
V-4-3- Gastrinome ou syndrome de " <i>Zollinger-Ellison</i> "	67
V-4-4- Autres facteurs	67
V-4-5- Physiopathologie de l'ulcère duodéal	68
V-4-6- Diagnostic de l'ulcère duodéal	68
V-4-6-1- Symptômes cliniques	68
V-4-6-2- Endoscopie et recherche d' <i>Helicobacter pylori</i>	69
V-5- Les médicaments antisécrétoires (gastriques)	70
V-5-1- Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)	70
V-5-2- Mécanisme d'action des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)	70
V-5-3- Structure chimique des inhibiteurs de la pompe à protons	71
V-5-4- Utilisation thérapeutique et précautions d'emploi des IPP	72
V-5-5- <u>L'oméprazole : molécule de référence des IPP</u>	72
V-5-6- Mode d'action des IPP (exemple de l'oméprazole)	74
V-5-7- L'ésoméprazole : un isomère actif de l'oméprazole aux propriétés optimisées	75
V-5-8- Synthèse de l'oméprazole	77
V-6- Les antagonistes des récepteurs H ₂ à l'histamine (antihistaminiques H ₂)	77
V-6-1- Cas d'usage des anti-H ₂	78

V-6-2- Mécanisme d'action des antihistaminiques H2 (anti-H2)	79
V-6-3- Tolérance et effets secondaires des anti-H2	79
V-6-4- Synthèse des anti-H2, <i>la ranitidine</i>	80
V-6-5- Relations structure-activité (SAR) de la ranitidine	81
V-7- Les analogues des prostaglandines	81
V-8- Les antiulcéreux topiques (sucralfates)	82
V-8-1- Exemples des médicaments du " <i>sucralfate</i> "	83
V-8-2- Effets indésirables (EI) du sucralfate	84
V-9- <u>Conclusion</u>	85
VI- Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS)	86
VI-1- Définition des AINS	86
VI-2- Définition de l'inflammation	86
VI-3- Propriétés pharmacologiques des AINS	87
VI-4- Mode d'action des AINS	87
VI-4-1- Les cyclo-oxygénases (COX-1 et COX-2)	88
VI-4-2- Sélectivité des AINS vis-à-vis de COX-1 et COX-2	91
VI-5- Principales familles des AINS	92
VI-5-1- Les salicylés	93
VI-5-2- Les dérivés anthraniliques (ou fénamates)	97
VI-5-3- Les dérivés arylacétiques	99
VI-5-4- Les dérivés arylpropioniques	101
VI-5-5- Les oxicams	104
VI-5-6- Les coxibs (inhibiteurs sélectifs de la COX-2)	106
VI-6- Classification chimique des AINS	109
VI-6-1- AINS à caractère acide	109
VI-6-2- AINS non-acides	111
VI-7- Autres critères de classification	111
VI-7-1- Classification en fonction de la sélectivité d'action	111
VI-7-2- Classification en fonction du mécanisme inhibiteur	112
VI-8- Effets indésirables principaux des AINS	112
VI-8-1- Toxicité digestive	112
VI-8-2- Réactions idiosyncrasiques (intolérance à l'aspirine)	112
VI-8-3- Toxicité rénale	113
VI-8-4- Toxicité cardiovasculaire	113
VI-8-5- Toxicité hématologique	113
VI-9- Conclusion	114
VII- Les antidiabétiques oraux (ADO)	115
VII-1- Introduction	115
VII-1-1- Définition du diabète	115
VII-1-2- Types de diabète	115
VII-1-3- Rôle de l'insuline	117
VII-1-4- Conséquences du déficit e.n insuline.....	118
VII-1-5- Bases de la prise en charge thérapeutique	118
VII-2- Mécanismes d'action des antidiabétiques oraux	119
VII-3- Principales classes d'antidiabétiques oraux	119
VII-3-1- Biguanides (metformine)	119
VII-3-2- Sulfamides hypoglycémiants et glinides	120
VII-3-3- Glitazones (thiazolidinediones : Pioglitazone)	121
VII-3-4- Inhibiteurs de l' α -glucosidase (acarbose)	122
VII-3-5- Inhibiteurs de la DPP-4 (gliptines : sitagliptine)	122

VII-3-6- Inhibiteurs de SGLT2 (<i>gliflozines</i> : <i>Dapagliflozine</i>)	123
VII-4- Stratégie thérapeutique progressive et associations d'ADO	124
VII-5- Paramètres physico-chimiques et relations structure-activité (SAR)	125
VII-5-1- Discussion structurale	125
VII-5-2- Influence de la lipophilie, solubilité	127
VII-6- Perspectives et nouveaux ADO	127
VII-7- Conclusion	128
VIII- Les Antibiotiques (ATB)	129
VIII-1- Introduction	129
VIII-2- Classification des bactéries	130
VIII-2-1- Classification selon la paroi cellulaire (Gram positif vs Gram négatif)	130
VIII-2-2- Classification selon la forme morphologique	130
VIII-2-3- Classification selon les besoins en oxygène	131
VIII-2-4- Classification selon la température et l'environnement	131
VIII-2-5- Classification selon le métabolisme	131
VIII-2-6- Classification selon la relation avec l'hôte	131
VIII-3- Classification générale des ATB	133
VIII-3-1- Selon leur mécanisme d'action	133
VIII-3-2- Selon leur structure chimique	135
VIII-3-3- Selon leur spectre d'activité	136
VIII-4- Pharmacodynamie et pharmacocinétique des ATB	137
VIII-5- Utilisations cliniques des antibiotiques	137
VIII-6- Résistances aux antibiotiques et mécanismes	137
VIII-6-1- Mécanismes de résistance	137
VIII-6-2- Facteurs favorisant la résistance	138
VIII-7- Principales familles (approche SAR)	138
VIII-7-1- β -lactamines (pénicillines, céphalosporines, carbapénèmes, monobactames)..	139
VIII-7-2- Glycopeptides (vancomycine, téicoplanine, dalbavancine, oritavancine)	140
VIII-7-3- Aminosides (gentamicine, amikacine, streptomycine)	141
VIII-7-4- Macrolides (érythromycine, azithromycine, clarithromycine)	141
VIII-7-5- Tétracyclines (doxycycline, minocycline)	142
VIII-7-6- Quinolones / fluoroquinolones (ciprofloxacine, lévofloxacine)	143
VIII-8- Effets indésirables généraux	143
VIII-9- Perspectives	144
VIII-10- Conclusion	144
IX- Les vitamines dérivées du furane, de la pyridine et du pyrrole	145
IX-1- Introduction générale / notions fondamentales sur les vitamines	145
IX-2- La vitamine C (acide L-ascorbique) – dérivée du furane	146
IX-2-1- Généralités et structure chimique	146
IX-2-2- Propriétés physico-chimiques de la vitamine C	146
IX-2-3- Pharmacodynamie – Rôles biologiques de la vitamine C	147
IX-2-4- Pharmacocinétique de la vitamine C	148
IX-2-5- Carence et toxicité de la vitamine C	148
IX-2-6- Relations structure-activité (RSA) de la vitamine C	148
IX-2-7- Sources, formes et posologies de la vitamine C	148
IX-2-8- Synthèse de la vitamine C	149
IX-3- Les vitamines dérivées de la pyridine (B3, B6, B9)	149
IX-3-1- Vitamine B3 (niacine ou vitamine PP)	150
IX-3-1-1- Généralités et structure	150
IX-3-1-2- Rôle biochimique et pharmacodynamie de la vitamine B3	150

IX-3-1-3- Pharmacocinétique de la vitamine B3	151
IX-3-1-4- Effets indésirables et précautions	151
IX-3-1-5- Relations structure-activité (RSA) de la vitamine B3	152
IX-3-1-6- Carence et sources de la vitamine B3	152
IX-3-1-7- Applications thérapeutiques	152
IX-3-1-8- Formes et posologies de la vitamine B3	153
IX-3-2- Vitamine B6 : pyridoxine, pyridoxal, pyridoxamine	153
IX-3-2-1- Structure et généralités	153
IX-3-2-2- Pharmacodynamie de la vitamine B6	154
IX-3-2-3- Pharmacocinétique de la vitamine B6	154
IX-3-2-4- Effets indésirables de la vitamine B6	154
IX-3-2-5- Relations structure-activité de la vitamine B6	154
IX-3-2-6- Carence de la vitamine B6 et applications thérapeutiques	154
IX-3-2-7- Sources et formes pharmaceutiques de la vitamine B6	155
IX-3-3- Vitamine B9 : acide folique ou acide ptéroylglutamique	155
IX-3-3-1- Structure de la vitamine B9 et généralités	155
IX-3-3-2- Pharmacodynamie de la vitamine B9	156
IX-3-3-3- Pharmacocinétique de la vitamine B9	156
IX-3-3-4- Effets indésirables de la vitamine B9	156
IX-3-3-5- Relations structure-activité (RSA) de la vitamine B9	157
IX-3-3-6- Carence de la vitamine B9 et applications thérapeutiques	157
IX-3-3-7- Sources de la vitamine B9 et formes pharmaceutiques	157
IX-4- Vitamine B12 : cobalamine (dérivée du pyrrole)	158
IX-4-1- Structure et généralités	158
IX-4-2- Pharmacodynamie de la vitamine B12	159
IX-4-3- Pharmacocinétique de la vitamine B12	160
IX-4-4- Effets indésirables de la vitamine B12	160
IX-4-5- Relations structure-activité (RSA) de la vitamine B12	160
IX-4-6- Carence et applications thérapeutiques de la vitamine B12	160
IX-4-7- Sources et formes pharmaceutiques de la vitamine B12	161
IX-5- Conclusion	163
X- Les antihypertenseurs (AHT)	164
X-1- Introduction	164
X-2- Définitions et rappels physiologiques	164
X-3- Causes et conséquences de l'HTA (version condensée)	165
X-3-1- Causes de l'HTA	165
X-3-2- Conséquences de l'HTA	165
X-4- Objectifs thérapeutiques	166
X-5- Les principales classes d'antihypertenseurs	167
X-5-1- Diurétiques	168
X-5-2- β -bloquants	168
X-5-3- IEC (Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion)	169
X-5-3-1- Principales familles des IEC / exemples	169
X-5-3-2- Application structurale et pharmacologique : le captopril	169
X-5-3-3- Synthèse du captopril	170
X-5-4- Antagonistes des récepteurs AT_1 (ARA II, « sartans »)	170
X-5-5- Antagonistes (ou inhibiteurs) calciques (IC)	171
X-5-6- Autres classes (moins utilisées en première intention)	172
X-5-6-1- Vasodilatateurs indirects (α -bloquants)	172
X-5-6-2- Vasodilatateurs directs	173

X-5-6-3- Antihypertenseurs centraux	173
X-6- Mécanismes d'action des antihypertenseurs (AHT)	174
X-7- Synthèse SAR comparée des AHT	175
X-8- Pharmacocinétique / pharmacodynamie des AHT	176
X-9- Principaux effets indésirables des AHT	177
X-10- Conclusion	178
XI- Médicaments issus du milieu naturel	179
XI-1- Définition	179
XI-2- Importance historique.....	179
XI-3- Importance actuelle.....	180
XI-4- Besoin urgent de nouvelles molécules	180
XI-5- Étapes de la découverte d'un médicament naturel	181
XI-6- De la molécule naturelle au médicament	181
XI-6-1- Hémisynthèse	182
XI-6-2- Applications des relations structure-activité aux produits naturels	182
XI-6-3- Biosynthèse et ingénierie des voies naturelles	185
XI-6-3-1- Biotechnologies végétales et fongiques	185
XI-6-3-2- Ingénierie métabolique	186
XI-7- Enjeux éthiques et durabilité	187
XI-8- Perspectives et innovations	188
XI-9- Le design rationnel de médicaments	189
XI-10- Tableau récapitulatif des principales molécules inspirées des produits naturels	190
XI-11- Conclusion	190
Bibliographie indicative	191

I- Introduction à la chimie thérapeutique :

I-1- Définition de la "pharmacologie" :

Étymologiquement, la pharmacologie est un terme formé de deux éléments : "**pharmaco-**", du grec *pharmakon* (médicament, remède, poison), et "**-logie**", du grec *logos* (science, étude).

Aussi appelée **chimie pharmaceutique**, **pharmaco-chimie** ou **chimie médicinale**, la pharmacologie s'intéresse à la relation entre la **structure des molécules chimiques** et leurs **propriétés thérapeutiques**.

Selon l'IUPAC (Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée), cette discipline concerne la **découverte**, le **développement**, l'**identification** et l'**interprétation** des mécanismes d'action au niveau moléculaire.

La pharmacologie mobilise par ailleurs d'autres domaines scientifiques afin de comprendre le "médicament", notamment pour déterminer sa **structure moléculaire**. Les chimies **organique** et **analytique** constituent, à ce titre, des outils essentiels.

La pharmacologie est donc une **science pluridisciplinaire** qui étudie les **propriétés chimiques et biologiques des médicaments**, ainsi que leur **classification**. Elle englobe :

I-1- La pharmacie galénique : qui s'occupe de la préparation, de la formulation et de la conservation des produits pharmaceutiques, ainsi que de leurs modalités d'administration.

I-2- La pharmacodynamie : qui analyse les effets des médicaments sur l'organisme.

I-3- La pharmacocinétique : qui décrit le devenir du médicament dans l'organisme au fil du temps (absorption, distribution, métabolisme, élimination).

I-4- La pharmacovigilance : qui assure le suivi, le recueil et l'appréciation des effets indésirables liés aux médicaments commercialisés.

I-5- La pharmaco-épidémiologie : qui mesure et évalue l'efficacité, le risque, le bénéfice et l'usage du médicament à l'échelle des populations.

I-6- La pharmacogénétique : qui explore l'influence des variations génétiques sur l'activité des médicaments.

I-7- La pharmacodépendance : qui porte sur l'évaluation du potentiel addictif des médicaments, ainsi que sur l'état psychique et physique lié à leur usage prolongé.

I-8- La pharmacologie clinique : qui examine les effets observés directement chez l'humain et l'animal.

I-9- La toxicologie : qui s'intéresse aux substances exerçant un effet nocif sur l'organisme.

II- Le "médicament" :

II-1- Définition :

Du latin "*medicamentum*" (drogue ; "*drug*" en anglais), le médicament désigne la forme **galénique** (comprimé, sirop, poudre, gélule, ...) administrée au patient.

Selon le point adopté, il peut être défini de plusieurs façons :

- **Au niveau moléculaire** : comme une **substance active** (principe actif) exerçant un effet pharmacologique.
- **Au niveau clinique** : comme un **produit destiné à prévenir, traiter ou diagnostiquer** une pathologie.
- **Au niveau physique** : comme une **présentation pharmaceutique** conçue pour répondre à la prescription délivrée au patient.

II-2- Composition du médicament :

Tout médicament est composé de deux éléments principaux :

II-2-1- Le principe actif :

C'est la substance active destinée à agir contre la maladie ou le symptôme et qui possède des propriétés curatives ou préventives. Un médicament peut contenir un ou plusieurs principes actifs.

Exemple :

Le paracétamol.

II-2-2- L'excipient :

C'est une substance sans activité thérapeutique propre, mais dont la présence est indispensable car elle permet ou facilite l'utilisation du médicament. L'excipient peut donner une forme, améliorer le goût, assurer la stabilité (liant, diluant, conservateur), ou encore influencer la libération et l'absorption du principe actif dans l'organisme.

Exemple :

Dans un sirop, en plus du principe actif, on trouve de l'eau, du sucre, un colorant et un arôme.

II-3- Origine du médicament :

Les médicaments peuvent avoir différentes origines :

II-3-1- Origine végétale (phytothérapie) :

Plantes entières, produits d'extraction (huiles essentielles) que ces plantes fournissent, ou parties de ces plantes souvent utilisées comme tisanes.

Exemples :

- Les feuilles de menthe efficaces contre les piqûres de moustiques, la toux, les problèmes de digestion, les maux de tête ou encore le rhume.
- Les feuilles d'eucalyptus agissant contre les affections respiratoires (asthme, inflammation des voies respiratoires, des bronches ou de la gorge), les douleurs rhumatismales, ainsi que pour soulager la fièvre.
- La cocaïne (alcaloïde extrait des feuilles de coca), célèbre psychotrope, et stimulant très puissant du système nerveux central.
- La morphine (alcaloïde extrait de l'opium), à effet antalgique (contre la douleur) très puissant.

II-3-2- Origine animale (opothérapie) :

Cellules d'origine animale provenant de tissus, d'organes, glandes, ou de leurs extraits.

Exemples :

- Le sang humain et ses éléments (plasma, plaquettes, ...),
- Les sérums thérapeutiques (humains ou animaux),
- Les hormones et les enzymes comme l'insuline (une hormone antidiabétique extraite du pancréas), et l'héparine (médicament anticoagulant extrait des poumons).

II-3-3- Origine microbiologique :

- Les vaccins (antigrippaux par exemple) obtenus à partir de germes (bactéries ou virus), atténués ou tués, conférant après injection une immunité contre les infections correspondantes.
- Les cultures de champignons (ou moisissures) dont sont obtenus certains antibiotiques (le genre *Penicillium* duquel est synthétisée la pénicilline par exemple).

II-3-4- Origine minérale :

Produits naturels minéraux utilisés comme principes actifs ou excipients de médicaments.

Exemples :

Le talc, l'iode (antiseptique), le fer (contre l'anémie), le bicarbonate de sodium (correcteur de pH pour l'acidité gastrique), les argiles, ... etc.

II-3-5- Origine synthétique (ou hemi-synthétique) :

- Les médicaments modernes généralement obtenus via des méthodes de synthèse organique.
- Les molécules naturelles ou synthétiques (inactives) transformées, par hémisynthèse en de nouvelles molécules (afin d'améliorer par exemple les performances thérapeutiques de ces dernières).

Exemple :

Une série de pénicillines héli-synthétiques obtenues à partir de l'acide amino-6-pénicillinique, lui-même retiré des cultures du *Penicillium*.

II-3-6- Origine biotechnologique (ou biogénétique) :

Médicaments faisant appel à des procédés biotechnologiques tels que :

- Technique de l'ADN recombinant.
- Gènes de micro-organismes génétiquement modifiés pour produire des molécules identiques à celles produites par l'homme (par exemple l'insuline humaine synthétisée par la bactérie *E. coli*).
- Cellules vivantes isolées pour produire des substances d'intérêt thérapeutique, qu'elles ne synthétisent pas en temps normal (interféron et hormone de croissance par exemple).

II-3-7- Origine marine :

Extraits d'algues, polymères marins, alginates (Ca, Na), ...etc.

Exemples :

- L'Ichtyol (ou l'Ichtyolammonium) issu des fossiles de poissons et d'animaux marins, et indiqué pour le traitement d'affections cutanées (eczéma, psoriasis, ...).
- L'huile de foie de morue (riche en vitamines A et D et en oméga 3), indiquée pour soulager les douleurs musculaires et articulaires, prévenir les troubles de la vision, ...

II-4- Dénomination des médicaments :

II-4-1- Nom chimique (ou scientifique) :

Correspond à la nomenclature Internationale selon l'IUPAC, souvent trop compliquée pour être utilisée en pratique.

Exemple : *l'acide acétylsalicylique.*

II-4-2- Dénomination Commune Internationale (DCI) ou nom scientifique international :

Gérée par l'OMS (*Organisation Mondiale de la Santé*), cette dénomination correspond au nom de la substance active qui compose le médicament.

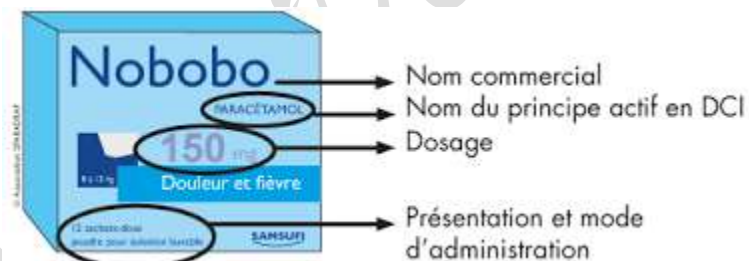
Exemples : *l'aspirine, l'ibuprofène.*

II-4-3- Nom commercial ou spécial (ou spécialité pharmaceutique) :

Correspond au nom de la marque déposée par le fabricant ; c'est un nom qui est court et facile à mémoriser, pour permettre aux gens de le demander aisément. **Exemple :** CATALGINE®.

Un même médicament peut avoir plusieurs noms de marque comme « *le paracétamol* » : EFFERALGAN®, DOLIPRANE®, DAFALGAN®, ... etc. (notés tous en majuscules).

Exemple :



II-5- Fonctions du médicament :

Un médicament peut avoir plusieurs fonctions :

II-5-1- Fonction thérapeutique :

C'est la plus connue et elle peut être :

II-5-1-1- Préventive :

- Individuelle (vaccination, prévention individuelle du paludisme, ...)
- Collective (chimio prophylaxies collectives de la méningite, de la tuberculose).

II-5-1-2- Curative :

- Etiologique : le médicament s'attaque à la cause de la maladie ;
- Substitutive : le médicament apporte l'élément manquant à l'organisme ;

- Symptomatique : le médicament s'attaque uniquement aux manifestations de la maladie, sans pouvoir en traiter la cause.

II-5-2- Fonction diagnostique :

Il s'agit des explorations fonctionnelles comme l'imagerie médicale et la radiologie.

II-6- Types de médicaments :

II-6-1- Les médicaments essentiels (ou originaux) :

Appelés également « **princeps** », les médicaments essentiels, comme définis par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), sont les médicaments qui répondent majoritairement aux besoins de santé des populations et qui doivent être disponibles à plein temps, en quantités suffisantes, ainsi qu'à des prix raisonnables.

II-6-2- Les génériques :

Un médicament générique a la même composition (qualitative et quantitative) en principe(s) actif(s) que le médicament original, ainsi que la même forme pharmaceutique (comprimé, gélule, sirop, ...). Il doit ainsi démontrer une efficacité équivalente avec ce dernier en se comportant de la même manière dans l'organisme. Cependant, la copie peut présenter des différences par rapport à la forme originale, à condition que cela n'affecte pas l'efficacité du médicament.

II-7- Les différentes formes pharmaceutiques (galéniques) des médicaments :

Les formes galéniques des médicaments sont nombreuses :



II-7-1- Les comprimés :

Sont des préparations solides de différentes formes (rondes, ovales, ...), et peuvent être :

- Des **comprimés « gastro-résistants »** à cause d'une couche particulière les enrobant qui évite leur dissolution dans l'estomac, ainsi que leur dégradation dans le suc gastrique acide. Ils se dissolvent cependant dans les intestins et doivent être avalés intacts sans être écrasés, ni coupés.

- Des **comprimés « à libération prolongée »** qui ont des excipients particuliers permettant de libérer, progressivement, la substance active, et de réduire ainsi le nombre de prises au cours de la journée.

Ces 2 types de comprimés sont à avaler avec un peu d'eau, sauf dans le cas des comprimés effervescents et dispersibles qui doivent être dissous dans un demi-verre d'eau, tout comme les comprimés à sucer et les comprimés sublinguaux (ou Lyocs) qui, placés sous la langue, s'y dissolvent instantanément au simple contact de la salive.

II-7-2- Les gélules (ou capsules) :

Sont constituées de deux petites enveloppes cylindriques et rigides en gélatine s'emboîtant l'une dans l'autre et contenant une poudre médicamenteuse.

II-7-3- Les sirops :

Sont des préparations liquides qui contiennent une forte proportion de sucre, et sont généralement administrées à la cuillère (à soupe ou à café).

II-7-4- Les suspensions :

Sont contenues dans des flacons sous forme de poudre à laquelle, avant utilisation, un volume d'eau précis est additionné, puis le tout est bien agité pour l'obtention d'une solution buvable.

II-7-5- Les pommades :

Sont des substances grasses à consistance molle à mettre sur la peau (pommades dermiques), ou les yeux (pommades ophtalmiques), ... etc.

II-7-6- Les collyres :

Sont des préparations médicamenteuses liquides administrées par gouttes directement dans les yeux pour le traitement de maladies oculaires (la durée de vie des collyres n'est que de 15 jours après l'ouverture des flacons vu le risque de contamination).

II-7-7- Les préparations injectables :

Sont des solutions (ou des poudres à dissoudre) destinées à être injectées à travers la peau ; elles peuvent être intradermiques, sous-cutanées, intramusculaires, ou intraveineuses.

II-8- Voies d'administration des médicaments :

Le devenir des principes actifs dans l'organisme varie selon la voie d'administration, influençant le début, l'intensité et la durée de leur action.

Ces différences sont dues aux modifications métaboliques plus ou moins importantes qu'ils subissent selon le trajet emprunté.

Le choix de la voie d'administration dépend à la fois des propriétés du médicament et de facteurs liés au patient (âge, état de conscience, tolérance, etc.). Ainsi, les médicaments peuvent être administrés par différentes voies adaptées à chaque situation :

II-8-1- Voie orale (ou voie gastro-intestinale ou *per os*¹) :

C'est la voie d'administration la plus utilisée car elle est simple, sûre, économique et indolore. Elle concerne les formes solides ou liquides à avaler. Toutefois, elle présente des limites dues au passage du médicament par le tube digestif, notamment l'intestin grêle, où l'absorption se fait. Le médicament est ensuite métabolisé par la paroi intestinale et le foie (effet de premier passage), ce qui réduit la quantité active atteignant la circulation sanguine. Cela explique pourquoi, dans certains cas, on préfère la voie intraveineuse, qui permet un effet équivalent avec une dose plus faible.

❖ Remarques :

1) Influence de l'alimentation sur l'absorption orale :

La quantité et la vitesse d'absorption d'un médicament pris par voie orale peuvent être modifiées par les aliments ou d'autres médicaments présents dans le tube digestif. C'est pourquoi certains doivent être pris à jeun, au cours des repas, ou séparément d'autres traitements, voire administrés par une autre voie.

2) Limites de la voie orale :

Certains médicaments comme l'aspirine et les AINS peuvent irriter le tube digestif, causant ou aggravant des ulcères. D'autres sont mal ou irrégulièrement absorbés, ou encore détruits par l'acidité et les enzymes de l'estomac.

3) Cas où la voie orale est contre-indiquée :

L'administration orale est impossible lorsque le patient ne peut avaler, lorsque le médicament nécessite une action rapide, une dose précise / élevée, ou lorsqu'il est mal absorbé par le tube digestif.

¹ *Per os* : expression latine qui signifie « par la bouche »).

II-8-2- Voie sublinguale :

Les médicaments (comprimés ou pastilles) placés sous la langue sont absorbés rapidement à travers la muqueuse buccale, sans passer par le tube digestif ni par le foie (effet de premier passage). Ils sont particulièrement indiqués en cas de vomissements ou d'intolérance à la voie orale.

II-8-3- Voie parentérale (injections) :

Les médicaments peuvent être injectés par voie intraveineuse (IV), intramusculaire (IM), sous-cutanée (SC), intrathécale ou périurale. Cette voie, plus rapide, est privilégiée en cas d'urgence, d'inconscience, de vomissements ou de non-coopération. La voie IV est la plus rapide et assure une concentration plasmatique précise, contrairement aux voies IM et SC dont l'absorption dépend du débit sanguin.

II-8-4- Voie cutanée :

L'application de médicaments sur la peau permet une action locale (topique) ou parfois systémique. Elle est utilisée pour traiter diverses affections cutanées superficielles telles que psoriasis, eczéma, infections (virales, bactériennes, fongiques), prurit ou sécheresse de la peau, sous forme de pommades, crèmes, lotions, solutions, poudres ou gels.

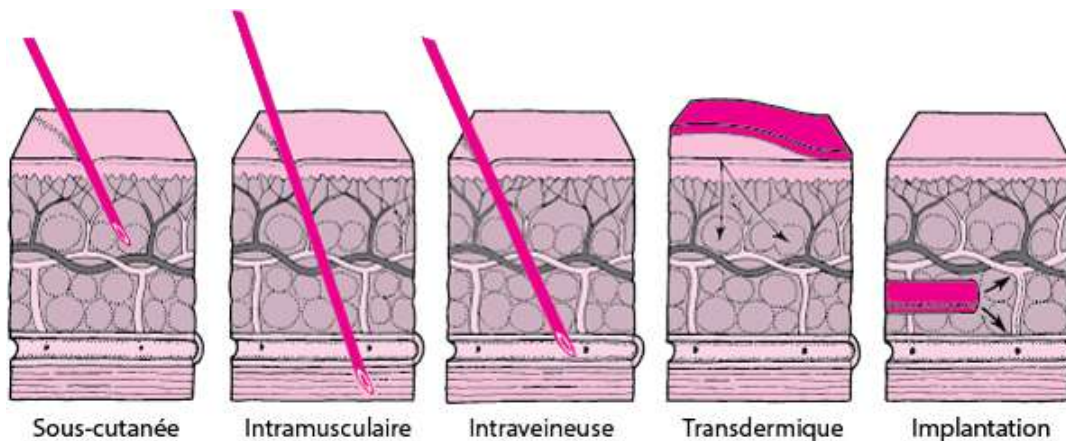
II-8-5- Voie transdermique :

L'administration s'effectue à l'aide d'un patch cutané (dispositif adhésif), permettant une diffusion lente et continue du médicament dans la circulation sanguine, sans passer par le foie ni nécessiter d'injection. Des substances comme l'alcool peuvent être ajoutées pour faciliter sa pénétration à travers la peau. Cette voie assure un effet systémique prolongé, pouvant durer plusieurs heures, jours, voire davantage.

Exemples :

- 1) Le timbre à la nicotine**, utilisé dans le sevrage tabagique, libère une dose constante de nicotine sur une période de 24 heures, grâce à une absorption lente et prolongée à travers la peau.
- 2) La nitroglycérine** (pour les douleurs thoraciques), **la scopolamine** (pour le mal des transports), **la clonidine** (pour l'hypertension artérielle) et **le fentanyl** (comme analgésique).

La figure ci-après illustre les différentes voies, parentérales et transdermiques :



II-8-6- Voie rectale :

Cette voie permet d'éviter partiellement le métabolisme de premier passage hépatique. Elle est notamment indiquée lorsque la voie orale est impossible, comme en cas de vomissements ou d'intolérance digestive.

II-8-7- Instillation oculaire ou auriculaire :

- **Voie oculaire :** utilisée principalement pour un effet local (collyres, pommades, gels, inserts) dans le traitement du glaucome, de la sécheresse oculaire ou pour la dilatation pupillaire.
- **Voie auriculaire :** appliquée dans le conduit auditif externe (gouttes) pour traiter les infections, inflammations ou douleurs, sans passage systémique.

II-8-8- Voie nasale :

Certains médicaments (nicotine, calcitonine, sumatriptan, corticostéroïdes) sont administrés sous forme de fines gouttelettes vaporisées dans le nez. Ils sont absorbés rapidement par la muqueuse nasale, permettant un passage direct dans la circulation sanguine.

II-8-9- Voie pulmonaire (inhalation ou nébulisation) :

Les médicaments sont introduits par la bouche (inhalateurs) ou par la bouche et le nez (nébulisateurs), atteignent rapidement les poumons, puis passent directement dans la circulation sanguine. Cette voie est utilisée pour les anti-asthmatiques, certains anesthésiques (gaz), ou encore des aérosols comme **la pentamidine** et **l'albutérol**.

II-9- Modes d'action des médicaments :

L'objectif d'un traitement est de permettre au médicament d'agir au niveau du ou des site(s) cible(s) dans les tissus. Pour cela, le médicament est d'abord introduit dans l'organisme (**phase d'administration**), puis il passe dans la circulation sanguine (**phase d'absorption**). Il subit ensuite des modifications chimiques au sein de l'organisme (**phase de métabolisme**) avant d'être transporté jusqu'au site d'action (**phase de distribution**). Enfin, le médicament et ses métabolites (produits dérivés de sa transformation) sont évacués de l'organisme (**phase d'élimination**).

II-9-1- Phase d'absorption :

L'**absorption** correspond au passage d'un médicament dans la circulation sanguine après son administration. Elle influence à la fois la quantité de médicament qui atteint le site d'action et la vitesse à laquelle il y parvient. Par ailleurs, l'absorption peut être modifiée par la présence d'aliments, la prise d'autres médicaments ou certains troubles digestifs.

Exemples :

- ✓ Les aliments riches en fibres ou les suppléments de calcium peuvent enrober le médicament et ainsi empêcher son absorption.
- ✓ Les laxatifs, tout comme la diarrhée, en accélérant le transit intestinal, peuvent réduire l'absorption du médicament.
- ✓ L'ablation chirurgicale de certaines portions du tube digestif (comme l'estomac ou le côlon) peut également altérer l'absorption des médicaments.

II-9-2- Phase de distribution :

- **La distribution du médicament** correspond à son passage du sang vers les tissus (adipeux, musculaire, cérébral, etc.) ou inversement, ainsi qu'à la répartition de ses concentrations dans les différents compartiments de l'organisme. Une fois absorbé et introduit dans la circulation sanguine, le médicament se propage rapidement dans tout l'organisme. Cependant, cette distribution n'est ni homogène ni instantanée : certains tissus sont atteints plus rapidement ou accumulent des concentrations plus élevées que d'autres. Cette répartition dépend en grande partie des propriétés physico-chimiques du médicament, en l'occurrence, sa **solubilité** :

- Les médicaments **hydrosolubles** (comme l'aténolol) tendent à rester dans le sang et les liquides extracellulaires.
- Les médicaments **liposolubles** (comme le clorzébate) s'accumulent dans les tissus riches en graisses.
- Certains médicaments se concentrent dans des régions spécifiques de l'organisme, en raison de leur affinité tissulaire : par exemple, les composés iodés s'accumulent préférentiellement dans la glande thyroïde.

➤ **Facteurs influençant la distribution des médicaments :**

La vitesse et l'ampleur de la distribution d'un médicament dans les tissus dépendent principalement de sa capacité à traverser les membranes, de sa solubilité, de sa liaison aux protéines plasmatiques, et des caractéristiques physiologiques de l'individu. Ainsi :

- Les médicaments liposolubles franchissent les membranes cellulaires plus facilement que les médicaments hydrosolubles. Par exemple, la rifampicine pénètre rapidement dans le cerveau, contrairement à la pénicilline.
- La liaison aux protéines plasmatiques influence la distribution : un médicament fortement lié reste plus longtemps dans le sang.
- Certains tissus, comme les tissus adipeux, peuvent agir comme réservoirs, libérant lentement le médicament, ce qui prolonge sa présence dans l'organisme après l'arrêt du traitement.

La composition corporelle influence aussi la distribution : les personnes obèses ou âgées peuvent stocker davantage de médicaments lipophiles en raison d'une masse grasse plus importante.

II-9-3- Phase d'élimination (ou d'excrétion) :

Tous les médicaments sont finalement éliminés de l'organisme, soit sous forme inchangée, soit après avoir été métabolisés (c'est-à-dire transformés chimiquement). Cette élimination se fait principalement par deux voies : **la voie rénale** (urinaire) et **la voie biliaire** (fécale).

Cependant, certains médicaments peuvent également être excrétés, en quantités généralement faibles, par d'autres voies : la salive, la sueur, le lait maternel ou encore l'air expiré (notamment pour les anesthésiques inhalés).

II-9-3-1- Élimination rénale :

La plupart des médicaments sont éliminés majoritairement par les reins, sous forme inchangée ou après transformation métabolique, dans l'urine.

Cette voie d'excrétion concerne surtout les substances hydrosolubles ainsi que leurs métabolites, en particulier celles ayant une faible affinité pour les protéines plasmatiques.

L'efficacité de l'élimination rénale dépend de plusieurs facteurs :

- L'acidité de l'urine, modulée par l'alimentation, certains médicaments ou des troubles rénaux,
- Le débit urinaire,
- Le flux sanguin rénal,
- L'état fonctionnel des reins, qui peut être compromis par des pathologies comme l'hypertension artérielle, le diabète, ou par le vieillissement.

À titre d'exemple, chez une personne de 85 ans, la fonction rénale d'excrétion est généralement réduite de moitié par rapport à celle d'un adulte de 35 ans.

II-9-3-2- Élimination biliaire :

Une partie des médicaments est excrétée par voie biliaire, c'est-à-dire via la bile produite par le foie.

Certains sont éliminés sous forme inchangée, sans avoir subi de transformation hépatique. D'autres sont d'abord métabolisés par le foie en composés plus hydrosolubles (métabolites), avant d'être excrétés dans la bile.

La bile est ensuite déversée dans le tube digestif, où les médicaments peuvent :

- Être éliminés dans les selles,
- Ou être réabsorbés dans la circulation sanguine, un processus appelé cycle entérohépatique, qui prolonge la présence du médicament dans l'organisme.

II-9-4- Sélectivité des médicaments :

Après administration, les médicaments se diffusent dans l'organisme via le sang et agissent en se liant à des cibles spécifiques. La sélectivité désigne leur capacité à cibler une zone précise

tout en limitant les effets ailleurs. Plus un médicament est sélectif, plus il est efficace et mieux toléré. On distingue les médicaments :

- **Peu sélectifs** : qui agissent sur plusieurs organes (exemple : atropine).
- **Modérément sélectifs** : qui ont le même effet dans plusieurs tissus (comme les AINS).
- **Très sélectifs** : qui ciblent une seule zone (exemple : digoxine, somnifères).

II-9-4-1- Spécificité d'action des médicaments :

Certains médicaments agissent uniquement sur une cible précise, comme un collyre appliqué dans l'œil. D'autres, moins spécifiques, interagissent avec plusieurs sites dans l'organisme. Leur capacité de reconnaissance dépend de la façon dont ils se lient aux structures cellulaires, comme les récepteurs ou les enzymes.

❖ Remarque :

*Un médicament peut être **très sélectif**, même s'il n'est pas totalement **spécifique** (la spécificité étant la capacité d'un médicament à **agir uniquement sur une seule cible précise**, sans affecter d'autres molécules, tandis que la sélectivité est la capacité d'un médicament à **préférer une cible** plutôt qu'une autre, **même s'il peut se lier à plusieurs**).*

II-9-4-2- Les récepteurs cellulaires : cibles spécifiques :

Les cellules possèdent à leur surface des récepteurs capables de se lier spécifiquement à certaines substances (médicaments, hormones, etc.). Pour agir, un médicament doit s'adapter parfaitement à la forme du récepteur, comme une clé dans une serrure. Cette complémentarité détermine l'effet sur la cellule.

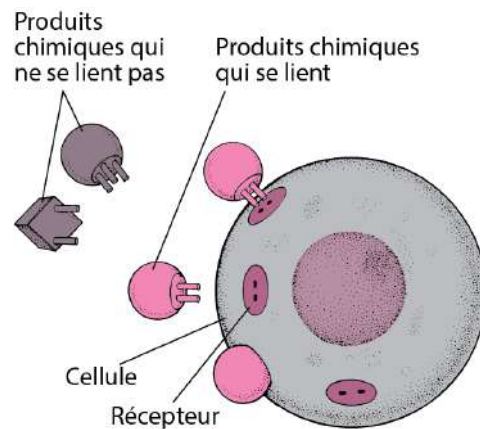
II-9-4-3- Interactions médicament-récepteur : stimulation ou inhibition :

Lorsqu'un médicament se fixe à un récepteur, il peut stimuler ou inhiber un processus cellulaire, selon la nature de cette interaction. De nombreux médicaments imitent les substances naturelles de l'organisme en utilisant les mêmes récepteurs qu'elles.

Exemple :

La morphine, comme d'autres antalgiques puissants, agit en se liant aux récepteurs cérébraux normalement activés par les endorphines, des substances naturelles produites par l'organisme pour contrôler la douleur.

La figure suivante illustre la complémentarité structurale entre un médicament et son récepteur, comparable à une clé s'insérant parfaitement dans sa serrure :



II-9-4-4- Agonistes et antagonistes :

Les agonistes et les antagonistes sont deux types de médicaments qui modulent l'activité des récepteurs de l'organisme :

- **Un agoniste** se fixe sur un récepteur et déclenche une réponse, en imitant l'action d'un ligand naturel (comme une hormone ou un neurotransmetteur).
- **Un antagoniste**, au contraire, bloque le récepteur sans l'activer, empêchant ainsi l'action du ligand naturel ou d'un agoniste.

Même s'ils ont des effets opposés, ces deux types de médicaments n'agissent pas toujours sur le même récepteur, ni au même endroit. Leur association peut être bénéfique en thérapeutique.

Exemple :

Chez un patient asthmatique,

- l'albutérol (agoniste des récepteurs β_2) favorise la dilatation des bronches,
- l'ipratropium (antagoniste des récepteurs muscariniques) bloque la bronchoconstriction.

Utilisés ensemble, l'albutérol et l'ipratropium agissent en synergie pour améliorer la respiration.

II-9-4-5- Les enzymes : autres cibles majeures :

Certains médicaments, au lieu de se lier aux récepteurs, agissent sur les enzymes qui régulent la vitesse des réactions chimiques dans l'organisme. Ces médicaments sont classés en deux catégories : les "**inhibiteurs**" (qui ralentissent ou bloquent l'activité enzymatique) et les "**activateurs**" ou "**inducteurs enzymatiques**" (qui augmentent cette activité).

Exemples :

- ❖ La lovastatine, un médicament hypocholestérolémiant (utilisé pour traiter l'excès de cholestérol), inhibe une enzyme appelée HMG-CoA réductase, essentielle à la synthèse du cholestérol endogène.
- ❖ Les contraceptifs oraux, lorsqu'ils sont pris en même temps que la rifampicine (un antibiotique), peuvent perdre leur efficacité. Cela s'explique par l'induction enzymatique provoquée par la rifampicine qui accélère le métabolisme des contraceptifs, entraînant leur dégradation plus rapide en composés inactifs, et donc leur élimination.

II-9-4-6- Interactions chimiques (sans récepteur) :

Certains médicaments agissent sans se lier à des récepteurs ni modifier directement la fonction cellulaire.

Exemple :

La plupart des antiacides neutralisent l'acidité gastrique par une simple réaction chimique entre une base (le médicament) et l'acide chlorhydrique de l'estomac.

II-9-5-Action des médicaments :

Les médicaments modulent des fonctions physiologiques déjà existantes, sans en créer de nouvelles. On distingue deux grands modes d'action :

• **Restauration fonctionnelle :**

Certains médicaments, comme les antibiotiques, aident l'organisme à combattre une infection et à réparer les tissus endommagés.

• **Substitution hormonale :**

D'autres remplacent des hormones manquantes ou insuffisantes, comme :

- Insuline (diabète de type 1)
- Hormones thyroïdiennes (hypothyroïdie)
- Œstrogènes (ménopause)
- Cortisol (insuffisance surrénalienne)

Les médicaments exercent leurs effets en modulant certaines réactions biochimiques telles que :

- la contraction musculaire,
- la sécrétion glandulaire (acide, mucus, insuline, ...),

- la régulation rénale (eau et sels),
- la transmission nerveuse.

II-9-5-1- Réversibilité de l'action médicamenteuse :

Les interactions entre médicaments et récepteurs (ou enzymes) sont généralement réversibles, permettant au récepteur ou à l'enzyme de retrouver sa fonction après un certain temps.

Cependant, certaines liaisons peuvent être irréversibles, prolongeant l'effet du médicament jusqu'à la synthèse de nouvelles protéines par l'organisme.

Exemple :

L'oméprazole inhibe **de manière irréversible** une enzyme responsable de la sécrétion de l'acide gastrique.

II-9-5-2- L'affinité et l'activité intrinsèque :

La structure chimique d'un médicament détermine son affinité pour un récepteur (capacité à s'y fixer) et son activité intrinsèque (capacité à produire un effet).

- Les agonistes doivent avoir une forte affinité et une activité intrinsèque élevée pour activer les récepteurs.
- Les antagonistes, eux, présentent une forte affinité, mais une activité intrinsèque faible ou nulle, car ils bloquent simplement l'accès aux récepteurs sans les activer.

II-9-5-3- La puissance, l'efficacité et l'efficacité réelle :

Les effets d'un médicament peuvent être évalués selon trois critères principaux :

- **La puissance (quantité nécessaire pour produire un effet) :**

Un médicament est plus puissant s'il agit à plus faible dose.

Exemple :

5 mg d'un médicament A = effet de 10 mg d'un médicament B → A est deux fois plus puissant.

- **L'efficacité (capacité à produire un effet maximal) :** (comme baisser la tension artérielle).

Exemple :

Le furosémide (un médicament diurétique) est plus efficace que l'hydrochlorothiazide, car il élimine plus d'eau et de sel.

- **L'efficacité réelle :**

Correspond à l'effet observé en conditions réelles, souvent inférieure à celle mesurée en essais cliniques.

Exemple :

Un médicament efficace en théorie peut l'être moins en pratique si ses effets secondaires entraînent un arrêt du traitement.

❖ **Remarque importante :**

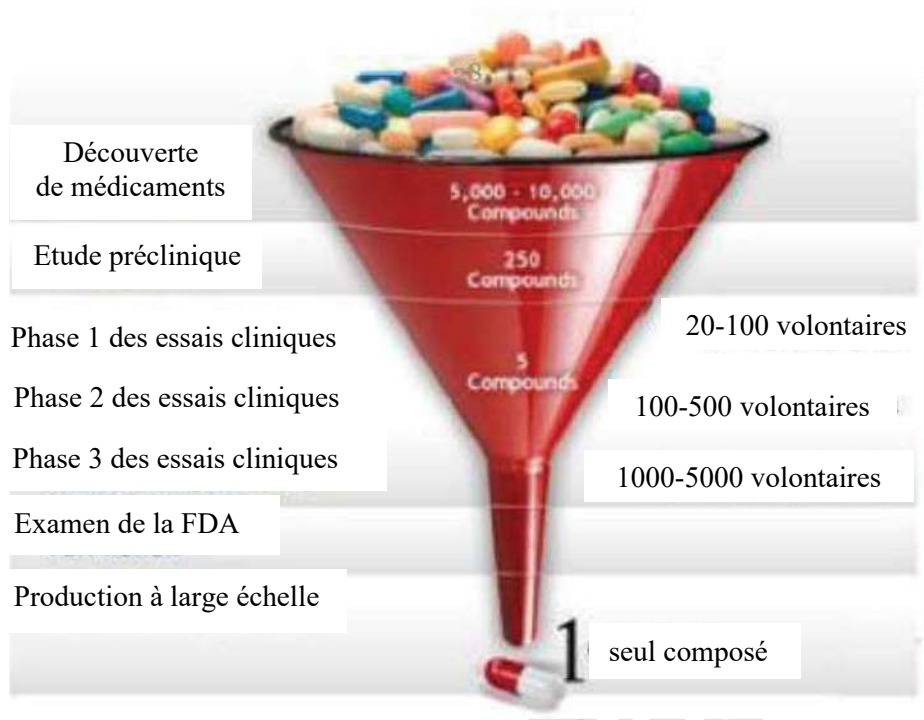
Un médicament plus puissant ou plus efficace n'est pas forcément meilleur. Le choix dépend aussi des effets secondaires, de la durée d'action, du coût et de la tolérance du patient, d'où l'importance du rôle du médecin.

II-10- Phases de développement des médicaments (de la conception à la commercialisation) :

Développer un médicament est un processus long, rigoureux et strictement encadré, qui s'étend de la recherche fondamentale jusqu'à la mise sur le marché.

Les principales étapes de ce développement sont résumées dans le schéma ci-dessous, ainsi que dans la fiche récapitulative (ou tableau) qui l'accompagne.

Étape	Objectif principal	Durée approximative
Recherche fondamentale	Identifier une cible biologique pertinente (enzyme, récepteur, ...etc.)	1 à 3 ans
Criblage (screening)	Rechercher des molécules actives parmi une large bibliothèque	Quelques mois à 1 an
Optimisation des candidats	Améliorer l'activité, la sélectivité, la stabilité, la biodisponibilité	1 à 2 ans
Études précliniques	Tester l'innocuité et l'efficacité sur modèles in vitro et animaux	1 à 2 ans
Dépôt du dossier d'essais cliniques	Obtenir l'autorisation de débiter les tests chez l'humain	Quelques mois
Essais cliniques (Phases I à III)	Évaluer la sécurité, l'efficacité, les effets secondaires chez l'humain	5 à 7 ans
Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)	Obtenir l'approbation officielle de commercialization	Environ 1 an
Surveillance post-AMM (Phase IV)	Suivre le médicament : effets rares, interactions, efficacité réelle	Illimitée (continue)



II-10-1- Le développement (ou phase) préclinique (2 à 6,5 ans) :

Le développement préclinique est la phase où un produit thérapeutique potentiel est testé en laboratoire, principalement sur des animaux, pour étudier son action et sa toxicité. De nombreux produits sont écartés à ce stade, et si un candidat semble prometteur, une demande d'essai clinique est soumise aux autorités, accompagnée d'un programme d'étude chez l'humain et validée par un comité éthique. Toutefois, une efficacité chez l'animal ne garantit pas une efficacité chez l'homme.

II-10-2- Etudes cliniques :

Comprenant plusieurs phases, ces études ne sont appliquées que sur des volontaires ayant donné leur accord. Les 3 premières phases sont nécessaires afin d'avoir l'autorisation de la « FDA » (*Food and Drug Administration*) :

a) La phase I (1,5 an) :

Concerne un petit nombre de personnes (jeunes et en bonne santé) auxquelles le médicament testé est administré en différentes quantités afin de déterminer la dose à laquelle la toxicité apparaît.

b) La phase II (2 ans) :

Implique environ 100 patients atteints de la maladie ciblée, afin d'évaluer l'**efficacité** du médicament et de déterminer la dose optimale, en testant différentes quantités.

c) La phase III (3,5 ans) :

Cette phase concerne un grand nombre (des centaines voire des milliers) de patients atteints de la maladie ciblée. Elle vise à confirmer l'efficacité du médicament, à identifier ses effets secondaires, et à le comparer à un traitement de référence ou à un placebo (substance sans effet thérapeutique réel, mais pouvant produire un effet psychologique).

d) Autorisation (0,5 à 1 an) :

Si le médicament s'avère sûr et efficace, une demande de commercialisation est adressée aux autorités réglementaires qui analysent :

- Les résultats précliniques et cliniques,
- Les procédés de fabrication,
- La notice et le *Résumé des Caractéristiques du Produit* (RCP).

L'AMM (*Autorisation de Mise sur le Marché*) varie selon les pays, chacun ayant ses propres critères. En moyenne, le développement complet dure 10 ans, et sur 4000 molécules testées, seule une atteint le marché.

e) La phase IV (post-commercialisation)-Pharmacovigilance :

Après la commercialisation, le fabricant doit surveiller l'usage du médicament et signaler tout nouvel effet indésirable aux autorités sanitaires, avec le concours des médecins et pharmaciens. En cas d'effets secondaires graves, l'AMM peut être suspendue immédiatement.

Exemple :

La « *fenfluramine* » prescrite dans les régimes amaigrissants et autorisée en Europe dès 1965, et aux États-Unis en 1973, fut retirée des marchés, américain et français, en 1997 et ce, après l'apparition, chez certaines personnes, de graves troubles cardiaques.

❖ Remarques :

- 1) Lorsqu'une molécule semble prometteuse, sa structure est modifiée pour améliorer :

- Sa sélectivité (capacité à atteindre spécifiquement la cible visée),
- Son affinité (fixation efficace sur la cible),
- Son efficacité et sa puissance,
- Sa sécurité (réduction des effets secondaires).

2) Un médicament idéal doit être :

- Très sélectif, pour limiter les effets indésirables ;
- Puissant et efficace, même à faible dose ;
- Facile à administrer, notamment par voie orale ;
- Stable dans l'organisme pour permettre une seule prise quotidienne.

3) Durant le développement, des doses moyennes sont définies selon des paramètres comme l'âge, le poids ou le profil génétique. Ensuite, le médecin ajuste la dose individuellement, en tenant compte des caractéristiques propres à chaque patient.

II-11- Conclusion :

La chimie thérapeutique constitue le lien essentiel entre la chimie et la médecine, en cherchant à comprendre comment la structure chimique d'une molécule détermine ses propriétés pharmacologiques.

Le médicament, fruit d'une recherche longue et rigoureuse, agit selon des mécanismes complexes d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'élimination, tout en interagissant avec des récepteurs ou des enzymes pour produire un effet thérapeutique.

Le développement d'un médicament, de la molécule active jusqu'à sa mise sur le marché, illustre l'importance du contrôle scientifique et éthique dans la conception des traitements modernes.

Ainsi, la chimie thérapeutique ne se limite pas à la synthèse des médicaments, mais englobe aussi leur évaluation, leur sécurité, et leur impact sur l'organisme, contribuant directement à l'amélioration continue de la santé humaine.

III- Règles de « *Relation Structure-Activité* » (RSA)

III-1- Principe :

Le principe de la SAR (*Structure-Activity Relationship*) repose sur l'idée que des molécules ayant des structures similaires présentent souvent des activités biologiques similaires.

Cette approche vise à :

- Comprendre le lien entre la structure chimique d'un composé et son activité biologique ou ses propriétés physico-chimiques ;
- Identifier les groupements responsables de l'effet biologique, en étudiant l'impact des modifications moléculaires (forme, taille, stéréochimie, groupes fonctionnels) ;
- Optimiser l'efficacité d'une molécule active tout en réduisant sa toxicité, par des ajustements issus de la synthèse organique.

Les chimistes médicaux partent souvent d'une structure de base, appelée « **pharmacophore** », pour concevoir des analogues plus efficaces et mieux tolérés.

Cette démarche a évolué vers une approche plus fine : la QSAR (*Quantitative Structure-Activity Relationship*), ou QSPR (*Quantitative Structure-Property Relationship*) qui permet de :

- Quantifier l'activité biologique en attribuant des valeurs numériques aux propriétés physico-chimiques ;
- Établir des modèles mathématiques prédictifs fondés sur la structure chimique.

Ainsi, la QSAR offre un outil puissant pour prédire l'efficacité de nouvelles molécules aux structures similaires et guider leur développement.

III-2- Définition du pharmacophore :

Le pharmacophore est l'ensemble des groupements fonctionnels d'une molécule, disposés dans un certain agencement spatial, qui permet son interaction avec une cible biologique et déclenche une réponse physiologique.

Il représente la partie active commune à différentes molécules ayant des effets biologiques similaires. Ce modèle est utilisé pour concevoir de nouveaux médicaments.

Initialement défini comme une structure statique et plane, le pharmacophore est aujourd'hui étudié en 3D grâce à la modélisation moléculaire, intégrant ainsi ses propriétés dynamiques pour améliorer les analyses de relation structure-activité (SAR).

III-3- Construction d'un pharmacophore sur la base de la structure des molécules :

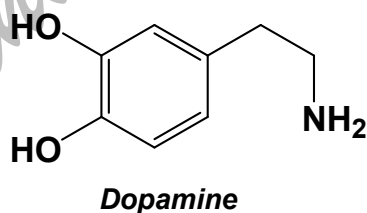
Le **pharmacophore** étant une compilation (ou une moyenne) des caractéristiques des molécules qui partagent une même activité sur un récepteur biologique, il s'agit donc, pour le construire, d'identifier les points communs entre ces molécules et de quantifier leur distribution dans l'espace.

On peut simplifier le protocole de création d'un **pharmacophore** (3D) comme suit :

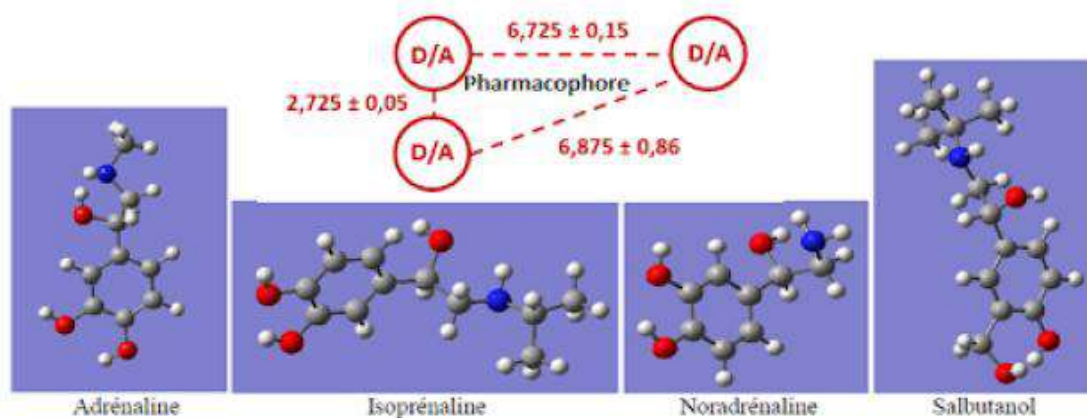
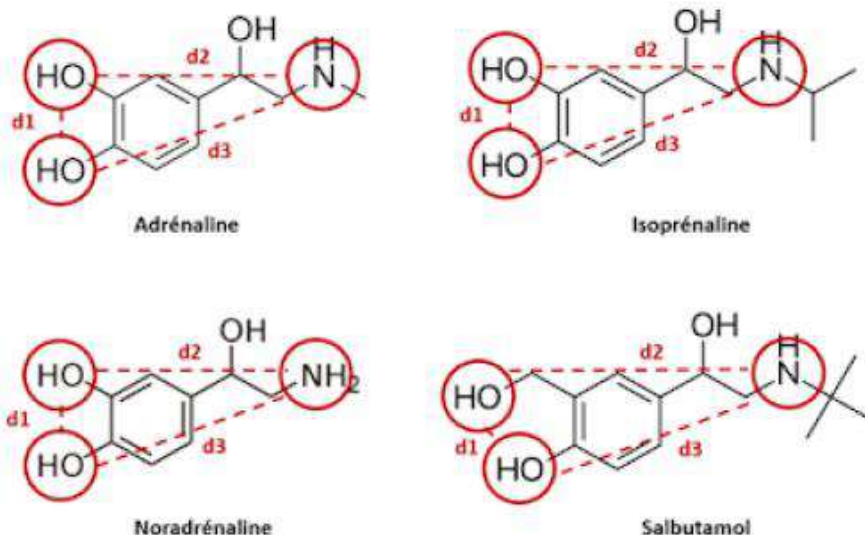
- 1) Identifier des molécules partageant la même activité pharmacologique ;
- 2) Répertorier les points communs dits « *pharmacophoriques* » d'un point de vue physico-chimique ;
- 3) Identifier les conformères stables de ces molécules ;
- 4) Mesurer les distances entre les points pharmacophoriques ;
- 5) Compiler les résultats sur un pharmacophore en 3 dimensions.

Exemple :

Dans l'exemple suivant, on peut identifier les caractéristiques communes de molécules agonistes du récepteur *adrénergique* (ou *adrénorécepteur*), analogues de la *dopamine* :



Un triangle « *pharmacophorique* » est alors construit à partir de la répartition spatiale de groupes « donneurs / accepteurs » de liaisons hydrogène (D / A). Dans ce **pharmacophore** 3D assez simple, on reporte les distances moyennes qui ont été calculées à partir des conformères les plus stables de molécules.



Molécules agonistes du récepteur adrénergique

❖ Remarque :

Le pharmacophore n'est donc pas une molécule, mais une représentation en 3 dimensions des caractéristiques nécessaires pour générer un effet biologique. Ces caractéristiques pouvant être :

- Soit des sites accepteurs de liaisons hydrogène (- O, - N, ...),
- Soit des sites donneurs de liaisons hydrogène (- OH, - NH -, ...),
- Soit des sites donneurs / accepteurs de liaisons hydrogène (- COOH, - NH₂, ...),
- Soit des sites de contact hydrophobe (- CH₃, ...),
- Soit des sites chargés électriquement (- NH₃⁺, - COO⁻, ...),
- Soit des cycles aromatiques, ...

Une fois un pharmacophore établi, il est alors possible de cribler une base de données de molécules candidates pour chercher à les superposer sur le pharmacophore.

Celles qui remplissent les conditions du pharmacophore seront des candidates pour obtenir un nouveau principe actif.

III-4- Bio-isostérie et optimisation de la RSA :

III-4-1- Définition :

La « **bio-isostérie** » est une stratégie de modification structurale consistant à remplacer un atome ou un groupement fonctionnel d'une molécule par un autre, appelé « **bio-isostère** », possédant des propriétés physico-chimiques ou stériques similaires.

Ce remplacement permet de **conserver ou d'améliorer** l'activité biologique de la molécule.

III-4-2- Objectifs de la bio-isostérie :

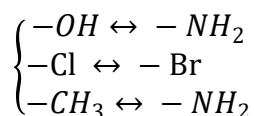
- ✓ Maintenir ou renforcer l'affinité pour la cible biologique.
- ✓ Améliorer la stabilité métabolique en réduisant certaines dégradations enzymatiques.
- ✓ Diminuer la toxicité ou les effets indésirables.
- ✓ Optimiser les propriétés ADME (solubilité, biodisponibilité, perméabilité).

III-4-3- Types de bio-isostères :

III-4-3-1- Classiques (ou vrais bio-isostères) :

Substituants présentant la même valence et des propriétés électroniques proches :

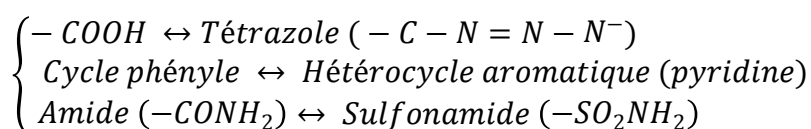
Exemples :



III-4-3-2- Non-classiques :

Substituants qui ne respectent pas strictement la valence mais imitent la même **distribution électronique ou interaction biologique**

Exemples :



Exemples pharmaceutiques :

- **Antihypertenseurs (ARA II, ex. losartan)** : remplacement du carboxylate $-COOH$ par un **tétrazole**, offrant une meilleure affinité pour le récepteur AT_1 et une meilleure stabilité métabolique.
- **Blocage métabolique** : remplacement d'un hydrogène par un **fluor**, de taille comparable mais électronégatif, pour empêcher une hydroxylation enzymatique.
- **Optimisation de la solubilité** : substitution d'un cycle **benzénique** par une **pyridine**, conservant l'aromaticité mais augmentant la polarité.

III-4-4- Lien avec la Relation Structure-Activité (RSA) :

La bio-isostérie constitue un outil essentiel de la RSA :

- Elle permet de tester l'importance d'un groupement en le remplaçant par un bioisostère.
- Elle aide à identifier les **éléments structuraux indispensables** pour l'activité biologique.
- Elle facilite l'optimisation des propriétés pharmacologiques d'un composé tout en confirmant ou affinant le modèle du **pharmacophore**.

Exemple illustratif :

Le remplacement du groupement carboxylate ($-COOH$) par un tétrazole dans les ARA II (*cours 9 sur les antihypertenseurs*) confirme le rôle crucial de la fonction acide tout en améliorant la stabilité et la biodisponibilité → application directe de la **RSA expérimentale**.

- ❖ **À retenir** : *La bio-isostérie est une méthode de modification rationnelle qui prolonge l'étude de la RSA en fournissant des analogues optimisés, conciliant activité, sélectivité et propriétés pharmacocinétiques.*

III-5- Le coefficient de partage (P) :

La réactivité chimique peut être exprimée par des propriétés telles que **la lipophilie**, la solubilité et la perméabilité, et la forme mathématique la plus générale de QSAR est :

$$\text{Activité} = f(x)$$

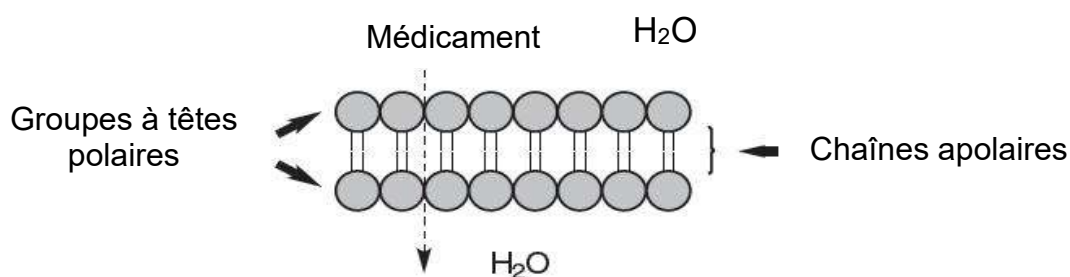
(x) étant les propriétés physico-chimiques et / ou les propriétés structurelles.

Parmi ces principales propriétés physico-chimiques, citons :

La capacité d'un médicament à atteindre sa cible dans l'organisme dépend en partie de sa capacité à traverser les membranes cellulaires, qui sont constituées d'une bicouche lipidique ; chaque lipide possédant :

- Une tête polaire (hydrophile), tournée vers l'extérieur, en contact avec l'eau ;
- Une queue apolaire (hydrophobe), orientée vers l'intérieur, au contact des autres queues.

Cette organisation forme une barrière sélective, que seuls certains médicaments peuvent franchir selon leurs caractéristiques chimiques.



Traversée des membranes cellulaires par le médicament.

Pour circuler dans l'organisme, un médicament doit posséder des propriétés polaires lui assurant une bonne solubilité dans l'eau. Ces caractéristiques facilitent aussi son interaction avec les têtes polaires des lipides membranaires.

Cependant, après cette première étape, le médicament doit traverser la zone interne apolaire de la membrane, composée de chaînes d'hydrocarbures.

Un médicament trop polaire ne pourra pas franchir cette barrière apolaire.

La capacité d'un médicament à se répartir entre un milieu aqueux (polaire) et un milieu organique (apolaire) est mesurée par le coefficient de partage (P), souvent exprimé sous forme de ($\log P$) (logarithme décimal de P).

$\log P$ permet d'évaluer l'équilibre « hydrophile / lipophile » d'une molécule, déterminant sa capacité à franchir les membranes biologiques.

Dans le cas du n-octanol et de l'eau :

$$P = \frac{[\text{Médicament}]_{\text{octanol}}}{[\text{Médicament}]_{\text{eau}}}$$

et donc :

$$\log P = \log_{10} \frac{[M]_{\text{eau}}}{[M]_{\text{octanol}}}$$

À noter :

- Un $\log P$ élevé \rightarrow molécule lipophile \rightarrow bonne perméabilité membranaire mais risque de mauvaise solubilité.
- Un $\log P$ faible \rightarrow molécule hydrophile \rightarrow bonne solubilité, mais pénètre difficilement les membranes.

III-6- Méthodes de calcul du coefficient de partage (P) :

Le coefficient de partage « octanol / eau » (P), exprimé généralement sous forme de ($\log P$), est un paramètre sans dimension utilisé pour décrire la répartition d'un composé entre un solvant hydrophile (eau) et un solvant lipophile (n-octanol). Il constitue un critère fondamental en pharmacochimie et en écotoxicologie, car il permet d'évaluer la lipophilie d'une molécule, sa capacité d'absorption cellulaire, et son devenir dans l'environnement.

Le ($\log P$) est également un paramètre central des études QSAR, reliant la structure chimique d'un composé à son activité biologique.

Plusieurs méthodes, souvent semi-empiriques, permettent d'estimer sa valeur.

III-6-1- La méthode de "Rekker" :

La méthode de "Rekker" permet d'estimer le coefficient de partage (octanol / eau) ($\log P$) en additionnant les constantes hydrophobes (f) associées à chaque fragment de la molécule. Elle prend également en compte une correction liée aux interactions intramoléculaires, notée (C_M), propre au type de molécule.

Le calcul repose sur une équation additive combinant ces deux facteurs :

$$\log P = \sum f + k \cdot C_M$$

k : entier dépendant du type d'interaction ; $C_M = 0,219$

Exemples :

1- L'acétone : $(CH_3)_2C = O$

$$\begin{aligned} \text{Log } P &= 2f(CH_3) + f(CO) = 2 \times 0,724 + (-1,633) = -0,19 \\ (\text{Log } P_{exp} &= -0,24) \end{aligned}$$

L'acétone est le type de molécules qui ne requiert aucune correction, et il n'est donc pas nécessaire d'ajouter la constante magique (C_M).

2- Le cyclohexane (C_6H_{12}) :

$$\begin{aligned} \text{Log } P &= 6f(CH_2) + 2C_M = 6 \times 0,519 + 2 \times 0,219 = 3,55 \\ (\text{Log } P_{exp.} &= 3,44) \end{aligned}$$

III-6-2- Méthode de « Hansch » :

Cette méthode de calcul du coefficient de répartition des dérivés benzéniques dépend de la somme des variables (π) caractérisant l'hydrophobie du substituant (X) porté sur un cycle benzénique.

La relation s'écrit sous la forme suivante :

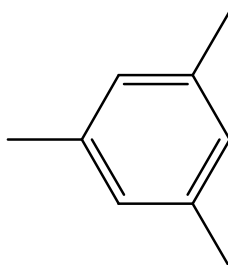
$$\text{Log } P = \text{Log } P(C_6H_6) + \Sigma\pi$$

Sachant que :

- ($\pi > 0$) pour les substituants lipophiles (hydrocarbonés ou halogénés).
- ($\pi < 0$) pour les substituants hydrophiles contenant des atomes électro-négatifs (O, N, ...)

Exemple :

Le mésitylène (triméthyl-1,3,5-benzène) :



$$\text{Log } P = \text{Log } P(C_6H_6) + 3\pi(CH_3) = 2,13 + 3 \times 0,56 = 3,81$$

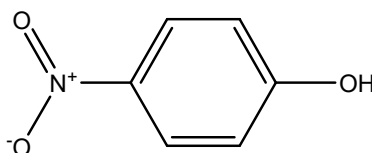
Cette formule n'est valable que lorsqu'il n'y a pas d'interaction électronique ou stérique entre les substituants. Dans le cas contraire, "Léo" a mis au point un système permettant de calculer des termes correctifs.

III-6-3- Corrections de « Léo » :

III-6-3-1- L'effet électronique :

Exemple :

Le 4-nitrophénol : ($O_2N - C_6H_4 - OH$)



Le calcul par la formule de "Hansch" donne :

$$\begin{aligned} \log P &= \log P(C_6H_6) + \pi(OH) + \pi(NO_2) = 2,13 + (-0,67) + (-0,28) = 1,18 \\ (\log P_{exp.} &= 1,91) \end{aligned}$$

Le composé est plus lipophile que prévu, et c'est dû à l'effet attracteur de ($-NO_2$) qui diminue la basicité par liaison hydrogène de ($-O - H$). On dit que le groupement ($-NO_2$) agit comme inducteur (attracteur) et que le groupement ($-O - H$) agit comme répondeur.

"Léo" a défini deux paramètres (σ) et (ρ) qui caractérisent respectivement la force de l'inducteur et la sensibilité du répondeur, de telle sorte que l'augmentation de ($\log P$) soit donnée par :

$$\Delta \log P = \rho \sigma$$

Dans le cas du 4-nitrophénol, on a donc :

$$\begin{aligned} \log P &= \log P(C_6H_6) + \pi(OH) + \pi(NO_2) + \rho(OH) \cdot \sigma(NO_2) \\ \log P &= 2,13 + (-0,67) + (-0,28) + 1,06 \times 0,60 = 1,82 \end{aligned}$$

III-6-3-2- L'effet stérique :

Lorsqu'un substituant basique est lié à un cycle benzénique, la conjugaison tend à diminuer sa basicité, d'où une augmentation de la lipophilie par rapport au composé aliphatique.

Si l'on place un substituant volumineux en *ortho*- du substituant basique, ce dernier a plus de mal à se placer dans le plan du cycle. Il s'en suit une diminution de la conjugaison, et donc une augmentation de la basicité et ainsi de l'hydrophilie.

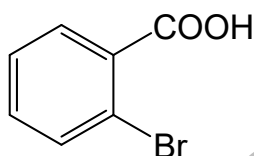
La variation de ($\text{Log } P$) est telle que :

$$\Delta \text{Log } P = - 0,29F_0$$

(F_0 étant un nombre entier fonction des deux substituants)

Exemple :

L'acide bromo-2 benzoïque :



$$\text{Log } P = \text{Log } P(\text{C}_6\text{H}_6) + \pi(\text{COOH}) + \pi(\text{Br}) + \rho(\text{COOH}) \cdot \sigma(\text{Br}) - 0,29 \times F_0(\text{COOH}, \text{Br})$$

$$\text{Log } P = 2,13 + (-0,32) + 0,86 + 0,35 \times 0,28 - 0,29 \times 2 = 2,19$$

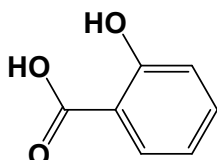
$$(\text{Log } P_{\text{exp.}} = 2,20)$$

III-6-3-3- La liaison hydrogène intramoléculaire :

Cette liaison se fait le plus souvent entre un groupement basique de type ($\text{C} = \text{O}$) et un groupement acide du type ($-\text{OH}$) ou ($-\text{NH}-$), placés en *ortho*-. C'est une sorte de neutralisation interne qui tend à diminuer la basicité du carbonyle et donc à augmenter la lipophilie. La variation de ($\text{Log } P$) est considérée comme constante et égale à 0,63.

Exemple :

L'acide hydroxy-2-benzoïque (salicylique) :



$$\text{Log } P = \text{Log } P(\text{C}_6\text{H}_6) + \pi(\text{COOH}) + \pi(\text{OH}) + \rho(\text{OH}) \times \sigma(\text{COOH}) + 0,63$$

$$= 2,13 + (-0,32) + (-0,67) + 1,06 \times 0,32 + 0,63 = 2,11$$

$$(\text{Log } P_{\text{exp.}} = 2,24)$$

Pour conclure, la formule de "Hansch-Léo" peut être donnée comme suit :

$$\text{Log } P = \text{Log } P(\text{C}_6\text{H}_6) + \Sigma\pi + c\Sigma\rho\sigma - 0,29F_0 + 0,63F_{HB}$$

Où :

($F_{HB} = 1$) s'il y a une liaison hydrogène intramoléculaire,

($F_0 = 0$) quand ($c = 0,75$) et ($F_{HB} = 1$).

La constante (c) n'intervient que lorsque plusieurs inducteurs agissent sur le même répondeur.

III-6-4- Méthode des ($X \text{ Log } P$) :

La méthode ($X \text{ Log } P$) a été développée par "R. Wang", et elle est basée sur la contribution atomique additive des paramètres ($\text{Log } P$) qui peuvent être obtenus en classant les atomes de carbone (C), d'hydrogène (H), d'oxygène (O), d'azote (N), de soufre (S), de phosphore (P) et d'halogènes (Br, Cl, F et I) dans les composés organiques neutres dans 76 modèles d'atomes différents.

Le coefficient de distribution est alors calculé en additionnant les contributions des atomes composants et des facteurs de correction :

$$\text{Log } P = \Sigma a_i A_i + \Sigma b_j B_j$$

(a_i) : contribution du modèle atomique (i),

(A_i) : nombre de corrections du type d'atome (i),

(b_j) : contribution de correction du type (j),

(B_j) : nombre de corrections du type d'atome (j).

Exemples :

1) *Le benzène* (C_6H_6) (molécule sans interactions qui n'a donc pas besoin de corrections) :

$$\text{Log } P = 6 \times a_C + 6 \times a_H = 6 \times 0,281 + 6 \times 0,046 = 1,96$$

$$(\text{Log } P_{\text{exp.}} = 2,13)$$

2) *Le dichlorométhane* ($\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{Cl}$) (molécule avec interaction $\text{Cl}-\text{Cl}$) :

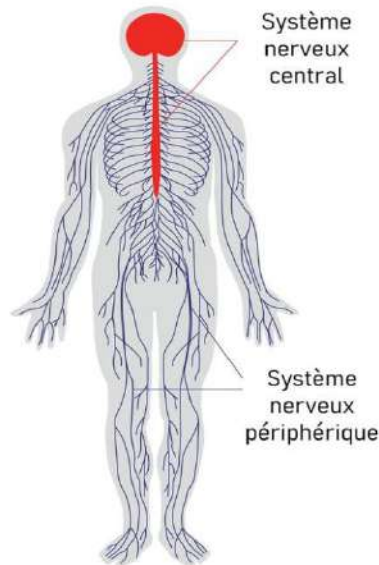
$$\text{Log } P = a_C + 2 \times a_{Cl} + 2 \times a_H - 0,26 = 0,439 + 2 \times 1,01 + 2 \times 0,046 - 0,26 = 1,32$$

$$(\text{Log } P_{\text{exp.}} = 1,25)$$

IV- Médicaments du système nerveux central (SNC) :

IV-1- Définition du système nerveux central :

Le système nerveux est le centre de traitement des informations d'où partent les différentes commandes : les pensées, les émotions, les actes volontaires ou involontaires, la conscience, le langage, la mémoire, et toutes les modalités sensorielles (vue, ouïe, odorat, goût et toucher), ainsi que les mouvements, la force et la sensibilité.



IV-2- Rôle du système nerveux central :

Le système nerveux central a trois principaux rôles :

- Gestion des différentes informations sensorielles (le chaud, le froid, la douleur, ...) lui venant de la périphérie ;
- Coordination des mouvements musculaires ;
- Régulation du fonctionnement des autres organes.

IV-3- Maladies du système nerveux central :

Les maladies pouvant atteindre le système nerveux central causant son dysfonctionnement sont :

- Les accidents vasculaires cérébraux (AVC),
- Les encéphalites (infections du cerveau),
- Les maladies neuro-dégénératives (*Alzheimer, Parkinson*),
- La sclérose en plaques (SEP),
- L'épilepsie, ...

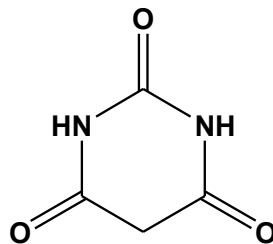
IV-4- Médicaments du système nerveux central :

Les principales familles de médicaments actifs sur le système nerveux central sont :

- 1) Les barbituriques,
- 2) Les hydantoïnes,
- 3) Les dérivés carbamates,
- 4) Les phénothiazines,
- 5) Les benzodiazépines,
- 6) Les antidépresseurs dérivés des azépines.

IV-4-1- Les barbituriques :

Les barbituriques sont des composés organiques synthétiques manufacturés comme médicaments. Ce sont des dérivés de l'acide barbiturique (appelé également "*la malonylurée*") et de ses homologues.



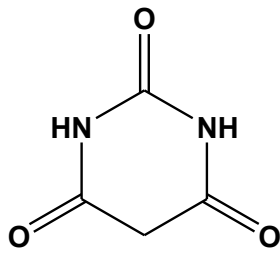
***L'acide barbiturique
(la malonylurée)***

Les barbituriques doivent leur nom à « *barbitos* », un instrument de musique (la lyre) auquel ressemblent les cristaux de l'acide barbiturique.

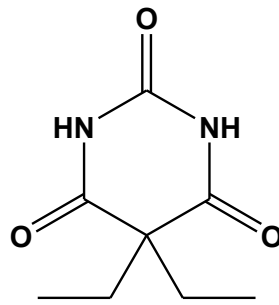
IV-4-1-1- Historique et développement des barbituriques :

L'acide barbiturique, le composé parent, a été synthétisé pour la première fois en **1864**, mais le premier agent actif sur le plan pharmacologique, en l'occurrence, **le barbital** (ou **l'acide diéthyl-barbiturique**), n'a été produit qu'en **1881**, et ce n'est qu'en **1904** qu'il a été introduit en médecine.

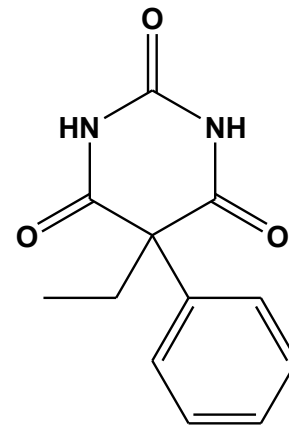
Quant au composé le plus largement utilisé, à savoir **le phénobarbital**, c'est en **1911** qu'il a été produit, et en **1912**, employé pour la première fois en médecine clinique.



L'acide barbiturique
(la malonylurée)



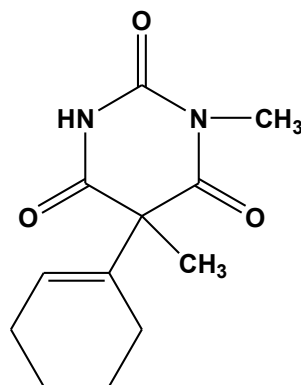
Le barbital
(l'acide diéthylbarbiturique)



Le phénobarbital

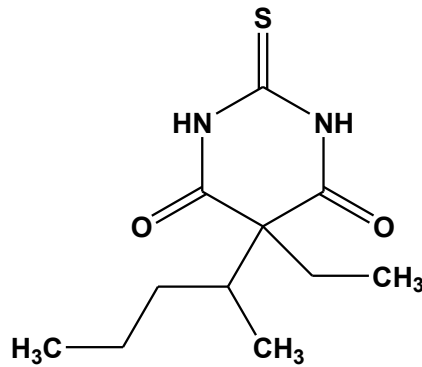
Plus de 2500 dérivés de barbituriques ont alors été synthétisés, mais seulement une cinquantaine (50) a été commercialisée, et uniquement une douzaine (12) est utilisée de nos jours sous contrôle international.

D'autres barbituriques « hypnotiques-sédatifs » ont également été développés et testés, mais tous avaient une trop longue durée d'action et un début d'effet trop lent. Ce n'est qu'en **1932**, que *Weese* et *Schaff* synthétisèrent le premier barbiturique à action rapide et de courte durée, en l'occurrence, l'oxybarbiturique **hexobarbital méthylé**, mais qui a présenté des effets secondaires excitateurs.



L'hexobarbital

En **1934**, le **thiopental** (un barbiturique soufré) a été synthétisé par *Waters* et *Lundy*, et administré par voie intraveineuse pour induction anesthésique générale de courte durée et à action brève.



Le thiopental

IV-4-1-2- Utilisations des barbituriques :

Synonymes de « **somnifères** », « **sédatifs** », « **hypnotiques** », « **tranquillisants** », les barbituriques sont des médicaments de synthèse qui agissent comme des *dépresseurs*¹ de l'activité du **système nerveux central**. Ils sont principalement sollicités pour leur capacité à **endormir** ou **anesthésier** des patients, ainsi que pour leur action **anticonvulsive** pour contrôler les crises d'épilepsie. Aussi, les barbituriques sont-ils indiqués :

- Avant la chirurgie pour **soulager l'anxiété et la tension**,
- Pour **traiter l'insomnie**, mais pas au-delà de 2 semaines sinon, ils deviendraient inefficaces,
- Pour **soulager la nervosité et l'agitation durant la journée**,
- Dans la prise en charge **des euthanasies** (dans les cliniques vétérinaires).

IV-4-1-3- Formes galéniques des barbituriques :

Les barbituriques peuvent être disponibles sous l'une des formes suivantes :

- Comprimés,
- Gélules,
- Substances injectables,
- Élixirs (substances dissoutes dans l'alcool),
- Suppositoires.

¹ **Dépresseur** (du latin : *depressus*) : substance qui ralentit l'activité du système nerveux central, réduit l'activité fonctionnelle et la coordination motrice. Il a un effet anxiolytique, hypnotique ou sédatif.

IV-4-1-4- Effets indésirables des barbituriques :

Les barbituriques présentent divers effets indésirables qui ont progressivement conduit à restreindre leurs usages au profit d'autres médicaments. Aussi, leurs principaux effets indésirables sont-ils :

- De la somnolence,
- De la sédation,
- Des maux de tête,
- Des troubles de la respiration (hypoventilation, apnée, hoquet),
- Une ataxie (troubles de la coordination de la motricité),
- Des troubles de l'équilibre, du comportement, et de l'humeur (euphorie, rêves, cauchemars),
- Des troubles de la mémoire (confusion),
- Des troubles au niveau du foie, du sang, des os et des articulations,
- Des réactions cutanées,
- Des réactions d'hypersensibilité (allergies)
- Des nausées, du vertige, des maux de tête et des vomissements,
- Une toxicité peut également s'observer en cas de surdosage, pouvant provoquer une confusion, une dépression respiratoire et cardiovasculaire (chute de la tension artérielle, choc), des troubles d'élocution, des réflexes ralentis, un coma voire des décès accidentels ou des tentatives de suicide.

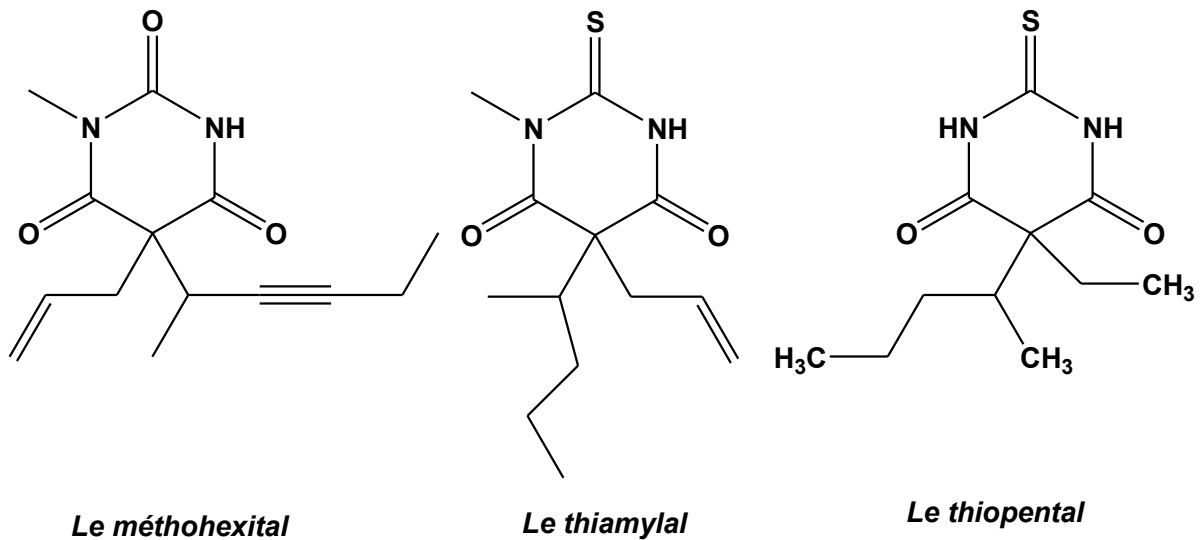
IV-4-1-5- Classification des barbituriques :

La durée et la rapidité d'action des barbituriques sont variables d'une molécule à une autre, et leur délai d'action peut s'étaler de 2 à 18 heures, et peut aller jusqu'à 2 jours pour certaines molécules. Ainsi, agissant sur la base de leur durée d'action, les barbituriques sont classés comme suit :

a) Barbituriques à action ultra-courte : dont l'effet de l'anesthésie commence environ une minute après l'administration intraveineuse.

Exemples :

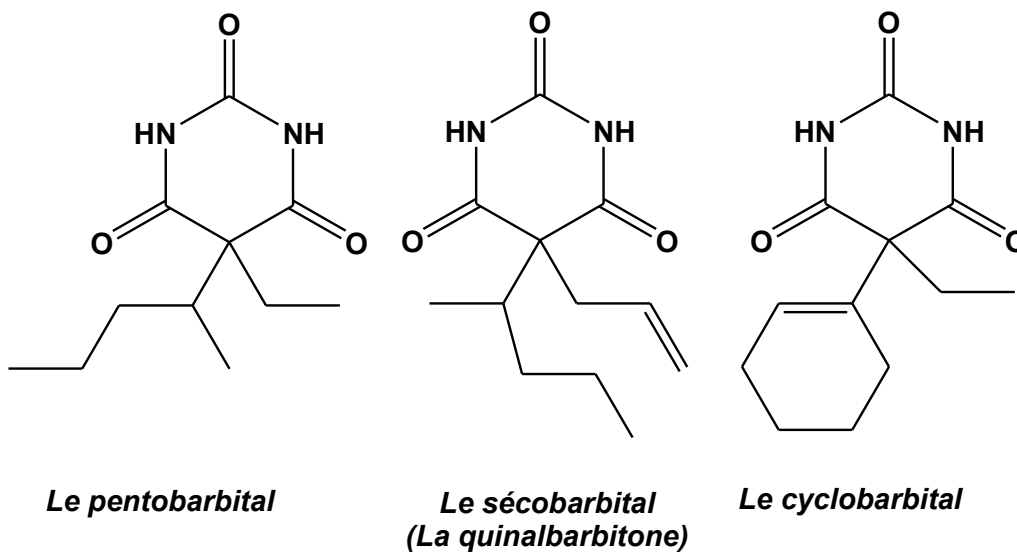
Le méthohexital, le thiamylal et le thiopental :



- b) **Barbituriques à action rapide** : dont l'effet commence 30 minutes après l'administration et dure environ 4 heures.

Exemples :

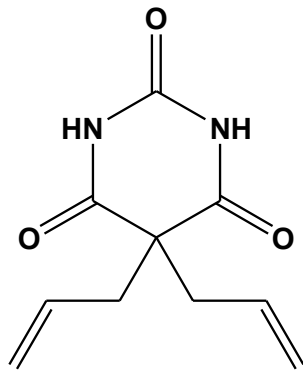
Le pentobarbital, le sécobarbital (la quinalbarbitone) et le cyclobarbital :



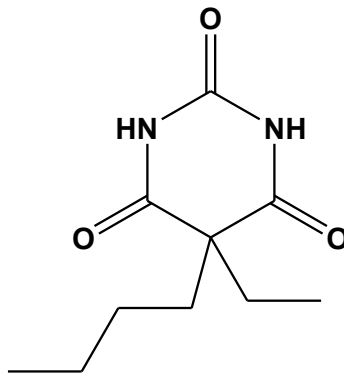
- c) **Barbituriques à action intermédiaire** : dont l'action débute 30 minutes après l'administration et dure environ 6 heures.

Exemples :

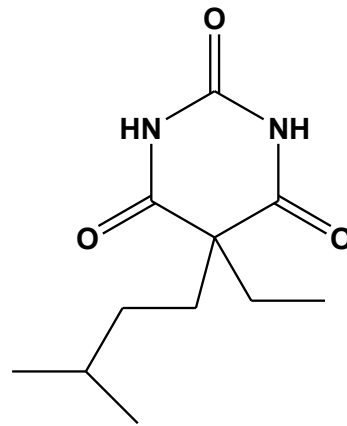
L'allobarbital, le butobarbital et l'amobarbital :



L'allobarbital



Le butobarbital

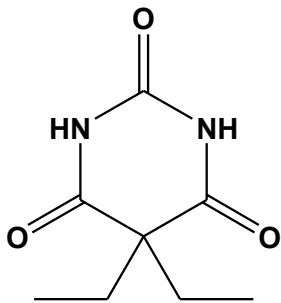


L'amobarbital

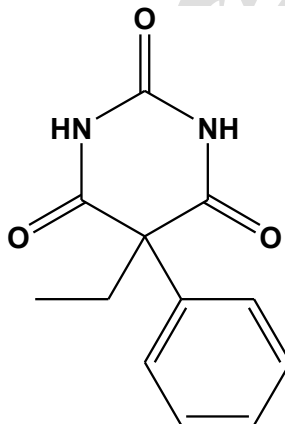
d) **Barbituriques à longue durée d'action** : dont l'action débute après 30 minutes et dure jusqu'à 8 heures.

Exemples :

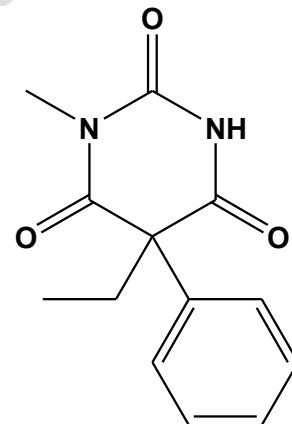
Le barbital, le phénobarbital et le méthylphénobarbital :



Le barbital



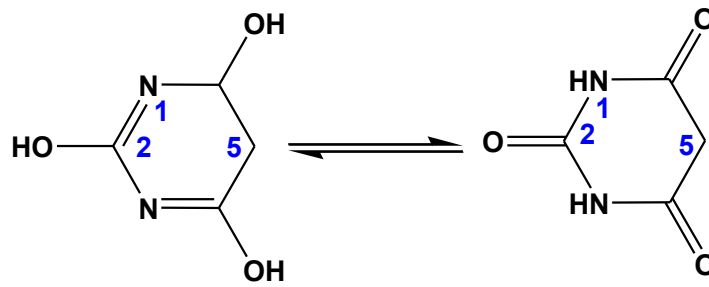
Le phénobarbital



Le méthylphénobarbital

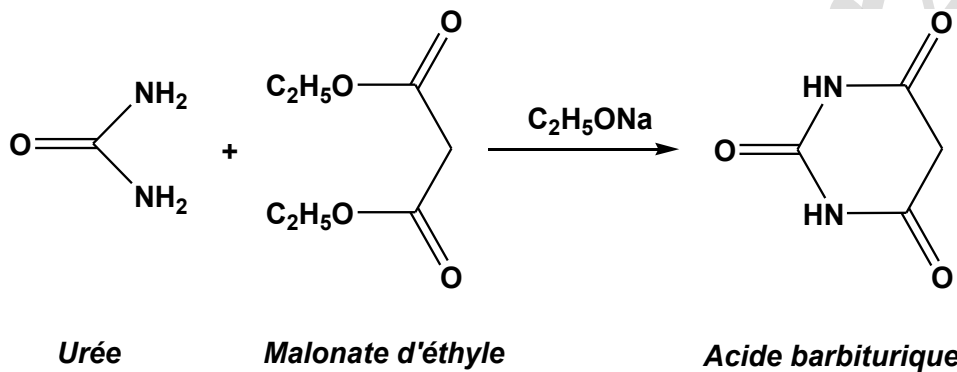
IV-4-1-6- Chimie des barbituriques :

1) Les barbituriques actifs sur le plan pharmacologique dérivent de l'acide barbiturique dont la dénomination systématique complète selon l'IUPAC est : **2, 4, 6-(1H, 3H, 5H)-(pyrimidinetrione)**. C'est sur ce squelette de base que sont portés les différents substituants, en position **5** généralement, des médicaments.

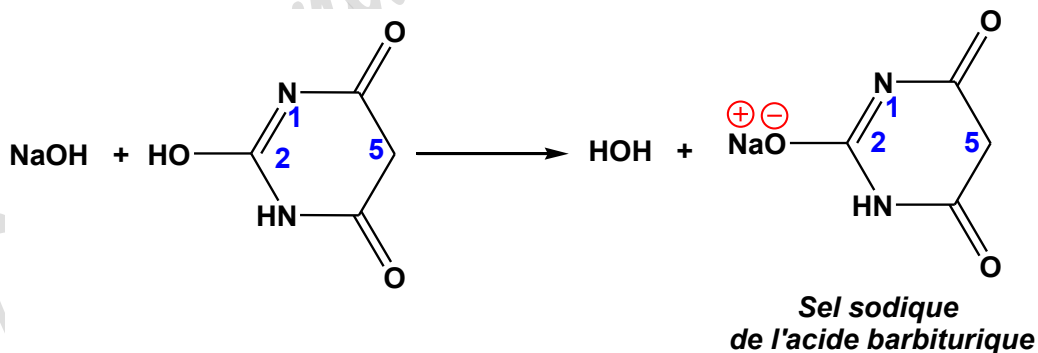


Tautomérie céto-énolique de l'acide barbiturique

- 2) L'acide barbiturique peut être préparé par condensation de l'urée avec le malonate d'éthyle en présence de l'éthylate de sodium :



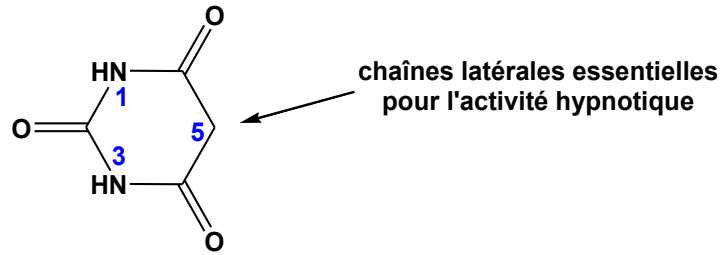
- 3) Les barbituriques ont des substitutions dans les sites 1, 2 et 5, en particulier, de l'acide barbiturique.
- 4) La tautomérie céto-énolique de l'acide barbiturique et des barbituriques permet la formation de sels solubles dans l'eau avec une base forte :



- 5) Contrairement à leurs sels de sodium, les barbituriques ne sont pas facilement solubles dans l'eau.

IV-4-1-7- Les relations structure-activité des barbituriques :

- 1) **L'activité hypnotique** est favorisée par les chaînes latérales en position 5 (notamment si elles sont ramifiées) :



- 2) **La puissance et la durée d'action** sont influencées par la longueur de la chaîne latérale en position 5.

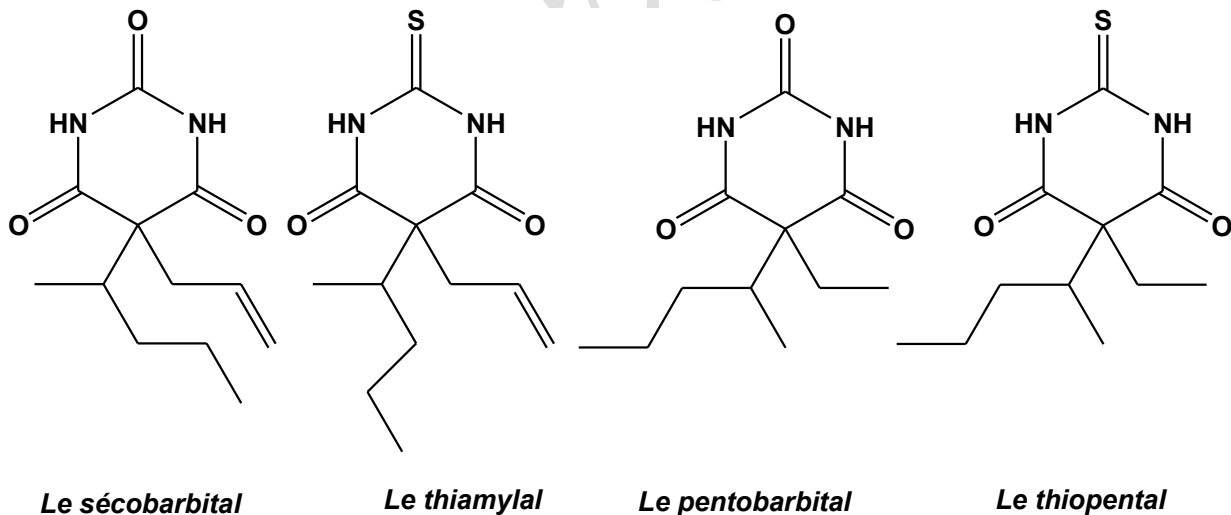
Exemple :

Le sécobarbital et le thiamylal sont légèrement plus puissants que *le pentobarbital* et *le thiopental*, respectivement.

- 3) **Le soufre à la place de l'oxygène en position 2** fait que l'action des barbituriques soit plus rapide avec une durée plus courte.

Exemple :

Le thiamylal et le thiopental sont plus rapides dans leur action à durée plus courte que *le sécobarbital* et *le pentobarbital* respectivement.

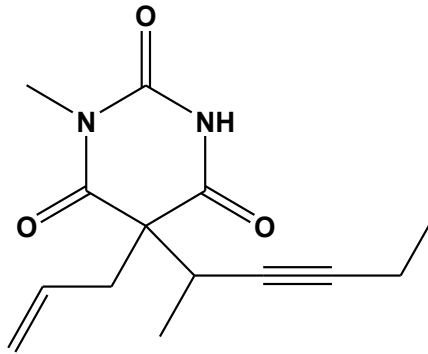


- 4) **L'augmentation de l'impact des effets indésirables excitateurs :**

La méthylation en position 1 accroît les effets indésirables excitateurs.

Exemple :

Le méthohexital

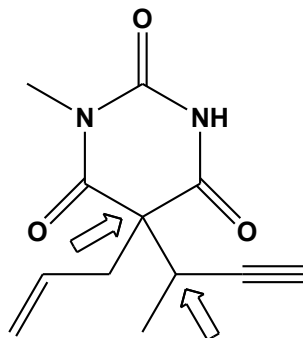


Le méthohexital

- 5) **L'accroissement de la puissance et de la vitesse d'amorce de l'action** : L'augmentation de la lipophilie favorise l'augmentation de la vitesse d'amorce de l'action, ainsi que la puissance de l'effet du médicament.
- 6) **L'introduction de groupements polaires (hydroxy-, céto-, amino-, carboxy-) sur la chaîne latérale en position 5** : rend la molécule plus hydrophile.
- 7) **La ramification de la chaîne latérale (cyclique ou insaturée) en position 5** : réduit en général la durée d'action et ce, à cause d'une plus grande facilité de conversion du médicament en un métabolite plus polaire, et donc inactif.
- 8) **La stéréo-isomérisation** : les barbituriques sont commercialisés sous leurs formes racémiques malgré le fait que leurs isomères (*l*) soient presque deux fois plus puissants que leurs isomères (*d*).

Exemple :

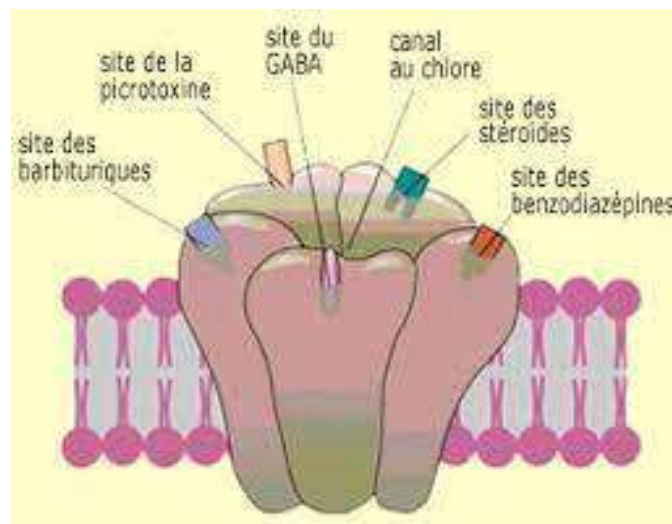
Le méthohexital possède deux atomes de carbone asymétriques, et donc 4 stéréoisomères (α -*d*-, α -*l*-, β -*d*-, et β -*l*-méthohexital) :



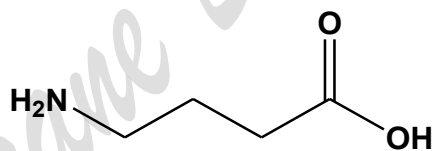
Les centres asymétriques du méthohexital

IV-4-1-8- Mécanisme d'action des barbituriques :

Les barbituriques agissent sur un messager chimique, ou *neurotransmetteur*, présent au niveau du cerveau, en l'occurrence, le **GABA** (*Acide Gamma-Amino-Butyrique*) et ce, en renforçant son action par liaison à un site du récepteur "GABA_A / canal chlorure" qui conduit, suivant la dose administrée, soit à une relaxation, soit à un endormissement complet.



Le récepteur GABA



Structure du GABA

❖ Remarques :

- 1- Le GABA est une petite molécule très abondante dans notre cerveau qui joue le rôle de messager chimique, ou *neurotransmetteur*, entre deux neurones. C'est généralement le neurotransmetteur inhibiteur de référence.
- 2- **Le couple GABA-chlore :** pour l'un des récepteurs du GABA, appelé (GABA_A), l'interaction GABA-récepteur entraîne une entrée des ions du chlore (Cl⁻) (et donc des charges négatives) dans la cellule. Le récepteur (GABA_A) est de ce fait intimement lié à un canal au chlore. Ce canal étant un pore dans la membrane du neurone qui ne laisse passer que les ions du chlore.

- 3- Lorsque le neurotransmetteur est "excitateur", ce sont les ions du sodium (Na^+) (chargés positivement) qui entrent dans la cellule.
- 4- Les barbituriques améliorent et imitent l'action du GABA sur le complexe récepteur de GABA. La fixation d'un barbiturique à ce récepteur diminue la vitesse de dissociation du GABA et augmente la durée d'ouverture du canal activé par le GABA. A des concentrations légèrement plus élevées, les barbituriques activent directement l'ouverture du canal chlorure, même en l'absence du GABA, ce qui conduit à l'anesthésie.
- 5- Les barbituriques ont dû faire l'objet d'abus par les toxicomanes, et ont dû être la cause de décès par toxicité. D'autres barbituriques comme le **pentobarbital** ont été détournés à des fins d'euthanasie et de suicide, et ont dû ainsi faire l'objet de trafics.
- 6- Vu leurs nombreux effets secondaires, ainsi que le risque de dépendance, d'accoutumance et d'addiction, l'usage des barbituriques a été, en partie, délaissé au profit d'autres médicaments plus sûrs comme les "**benzodiazépines**" et ce, pour le traitement de l'insomnie et de la nervosité diurne (du jour) notamment.
- 7- Un sevrage brutal des barbituriques peut être dangereux et s'accompagner d'agitation, d'anxiété, de crampes abdominales, de nausées ou de vomissements. Il peut même causer des convulsions, des hallucinations, de l'agitation, de l'hyperthermie, ainsi qu'un épuisement susceptible d'entraîner un accident cardiovasculaire ou un décès.

IV-4-1-9- Contre-indications des barbituriques :

Parmi les cas où les barbituriques ne doivent pas être utilisés, citons :

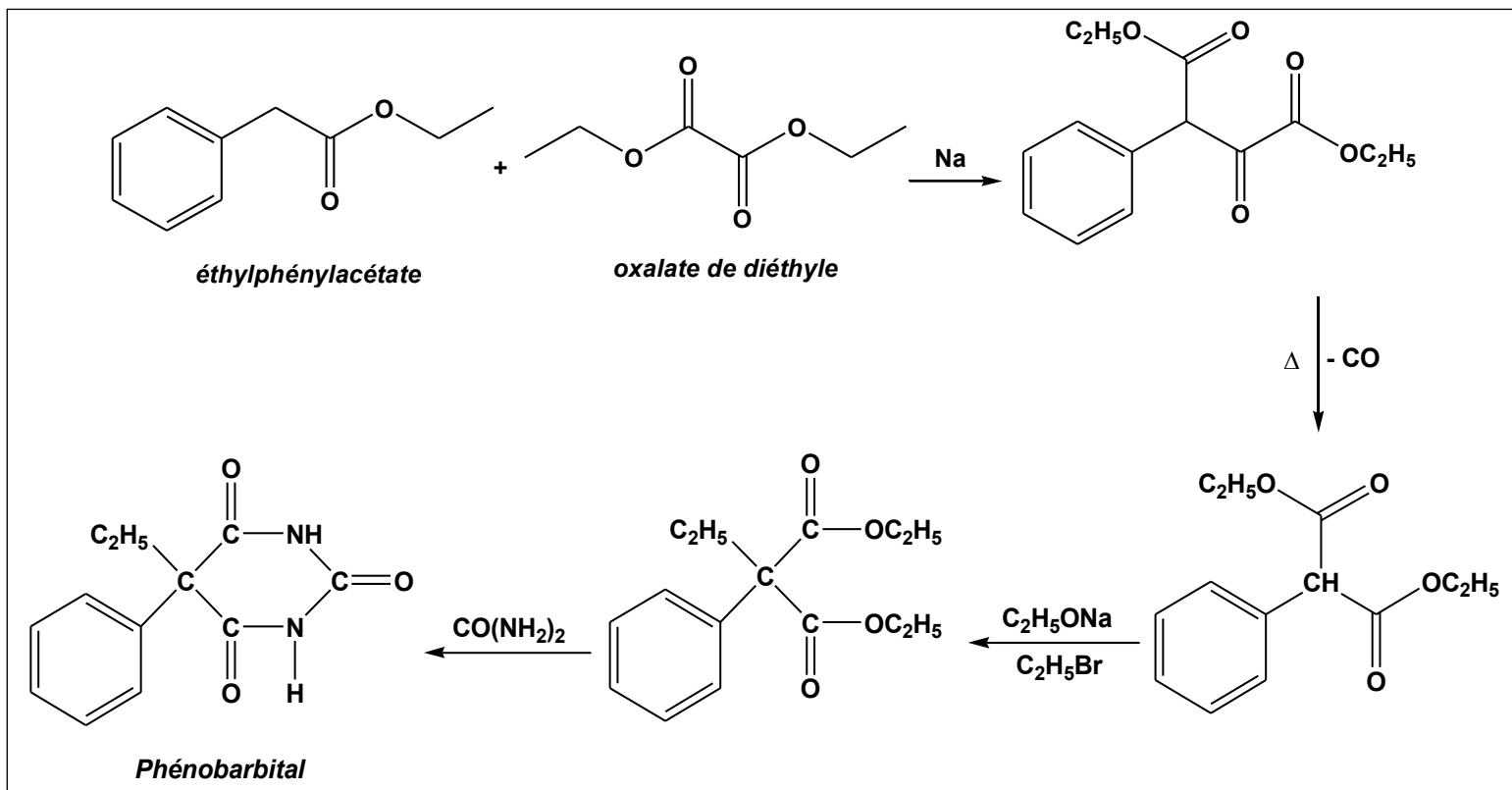
- Les porphyries (maladies rares affectant la peau et le système nerveux),
- Les antécédents d'allergies aux barbituriques ou à un excipient du médicament,
- Les insuffisances respiratoires sévères ou les détresses respiratoires,
- Le phénobarbital dans les cas de grossesses (risques de malformations congénitales),
- En association avec certains médicaments comme les antiviraux, les anticancéreux, les antifongiques ou les sulfamides, parce qu'ils peuvent interagir avec eux, et soit, ils modifient leur efficacité, soit, ils l'altèrent.
- La prise d'autres médicaments dépresseurs centraux tels que les benzodiazépines et les opioïdes.

- La prise de contraceptifs oraux (pilules) parce qu'ils diminuent leur efficacité, ...

IV-4-1-10- Quelques synthèses de barbituriques :

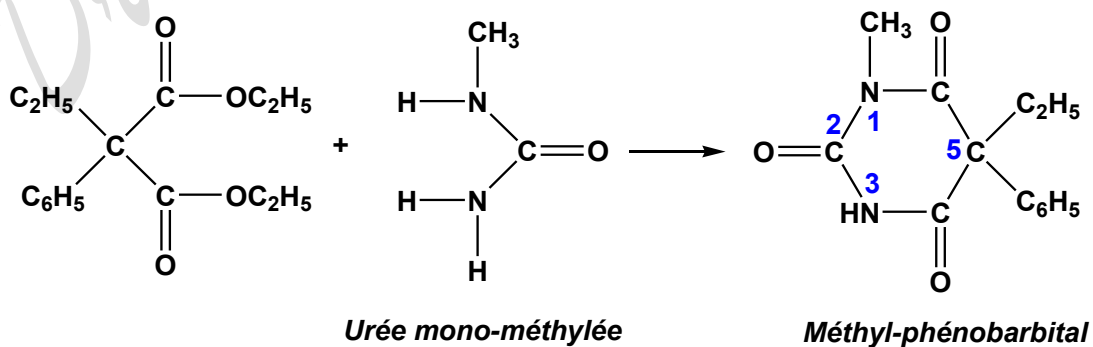
a) Synthèse du phénobarbital (PB) :

(C'est un médicament des plus prescrits dans le monde à cause de son faible coût ; il est utilisé pour le traitement des troubles du sommeil, l'épilepsie, ainsi que comme sédatif afin de soulager les symptômes de l'anxiété ou de la tension) :



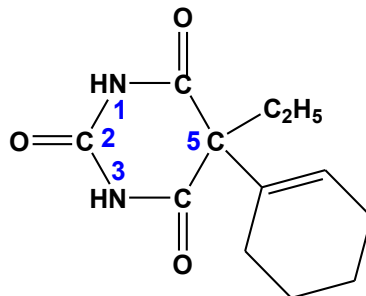
b) Synthèse du méthyl-phénobarbital (ou le Méphobarbital) :

Ce barbiturique est préparé par condensation de l'éthyl-phényl-éthylmalonate avec l'urée mono-méthylée :



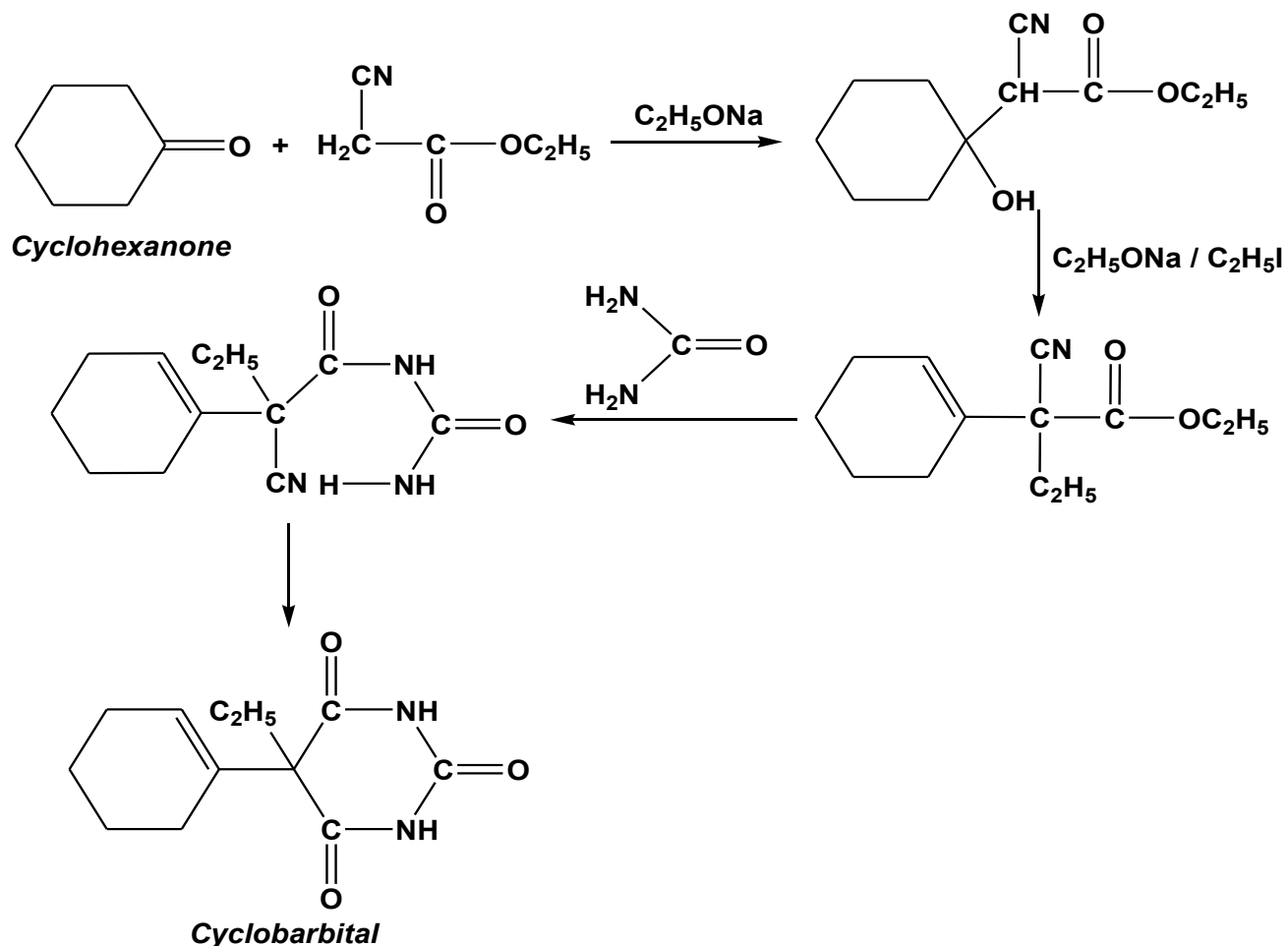
c) Synthèse du cyclobarbital (ou cyclobarbitone) :

C'est l'un des dérivés de l'acide barbiturique et s'appelle selon l'IUPAC : le (5-cyclohex-1-ényl-5-éthyl-pyrimidine-2,4,6-trione) :



5-Cyclohex-1-ényl-5-éthyl-pyrimidine-2,4,6-trione

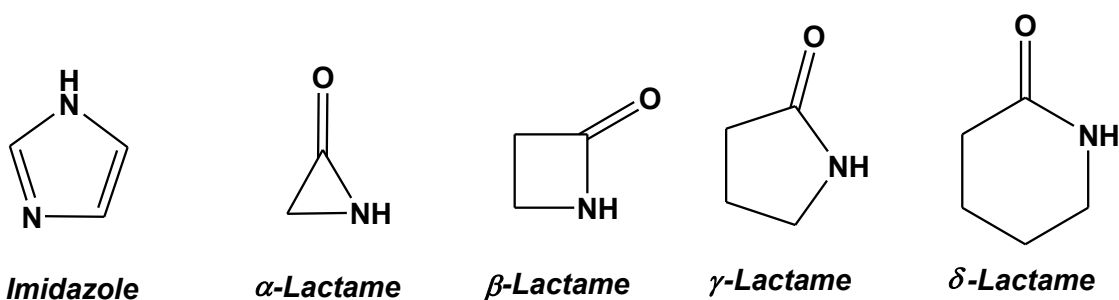
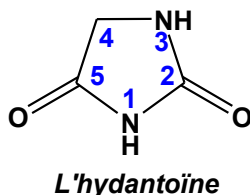
Il peut être préparé à partir de la cyclohexanone comme indiqué ci-après :



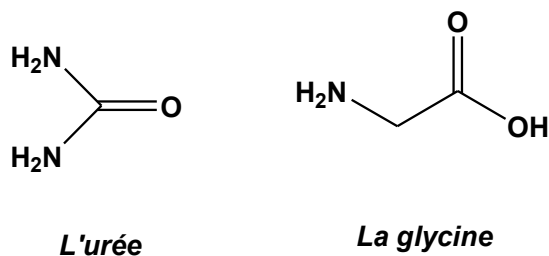
IV-4-2- Les hydantoïnes :

IV-4-2-1- Définition de l'hydantoïne :

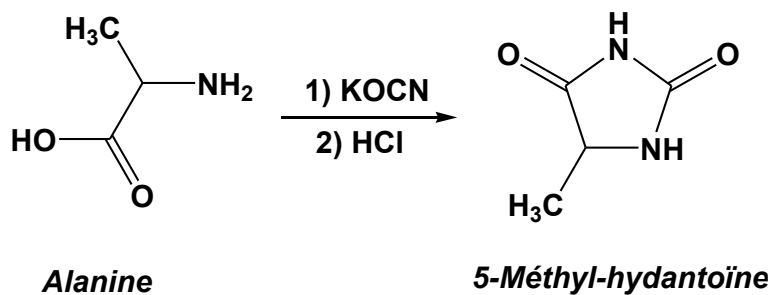
L'hydantoïne (ou la 2, 4-imidazolidine-dione) est un composé hétérocyclique saturé dérivé de l'imidazole qui comporte 2 fonctions "lactames" (amides cycliques). Elle est également connue sous le nom de "glycolylurée" :

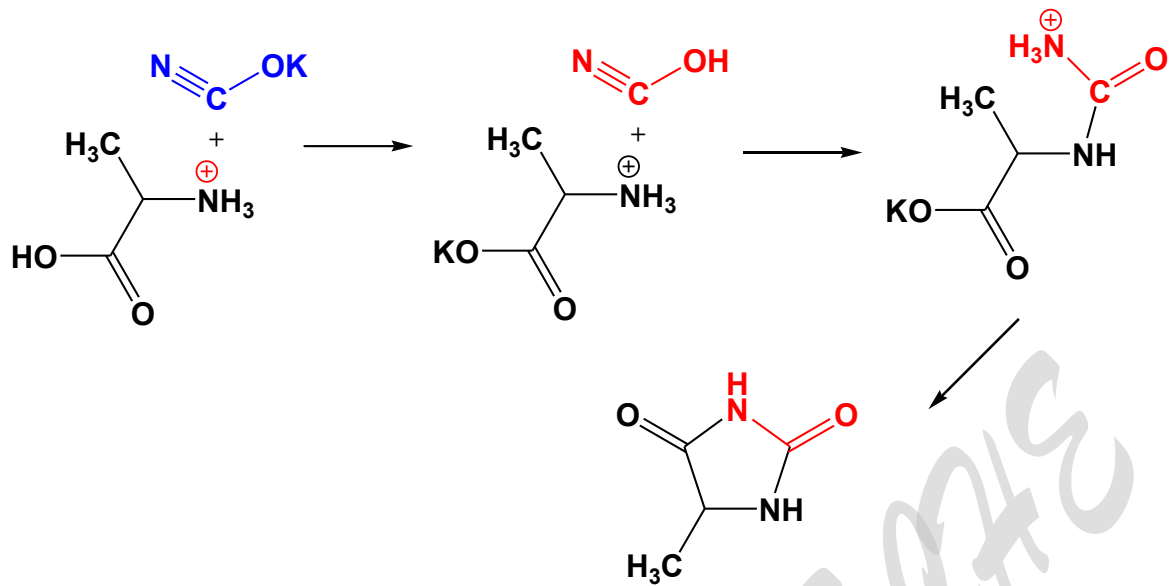


L'hydantoïne (de formule chimique : $C_3H_4N_2O_2$) peut être obtenue à partir de l'urée (le carbamide) ou de la glycine (un acide aminé).



L'hydantoïne peut également être synthétisée selon "Urech" à partir d'un acide α-aminé (l'alanine précisément) en présence du cyanate de potassium dans un milieu acide comme suit :





5-Méthyl-imidazolidine-2, 4-dione

La fonction amine de l'alanine est protonée par l'acide et est transformée en groupe (NH_3^+). L'ion cyanate s'additionne sur le groupe (NH_3^+) pour donner un groupement "carbamide". La molécule subit par la suite une estérification intra-moléculaire pour former enfin un lactame, la 5-méthylhydantoïne, en l'occurrence.

❖ **Remarques :**

- Les hydantoïnes sont structurellement apparentées aux barbituriques avec un ($C = O$) en moins, et sont donc plus faiblement acides.
- Les hydantoïnes utiles cliniquement possèdent un substituant "aryle" en position 5.

IV-4-2-2- Indications thérapeutiques (cas d'usage) des hydantoïnes :

- **Par voie orale :** utilisées dans la prise en charge :
 - De l'épilepsie,
 - Des névralgies (douleurs) faciales.
- **Par voie injectable :** utilisées pour :
 - L'épilepsie,
 - Les troubles du rythme ventriculaire lors d'une intoxication digitale (de la digitale, une plante).

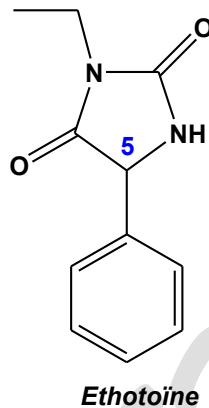
IV-4-2-3- Exemples des hydantoïnes :

1) L'éthotoïne :

Chimiquement, l'éthotoïne est la : 3-éthyl-5-phényl-2,4-imidazolidinedione.

C'est un dérivé de l'hydantoïne et un anticonvulsivant qui exerce un effet antiépileptique sans provoquer de dépression générale du système nerveux central. Le mécanisme d'action est probablement très similaire à celui de la phénytoïne.

Ce dernier médicament semble stabiliser plutôt qu'élever le seuil épileptogène normal, ainsi qu'empêcher la propagation de l'activité épileptique plutôt que d'abolir le foyer principal des décharges épileptiques.

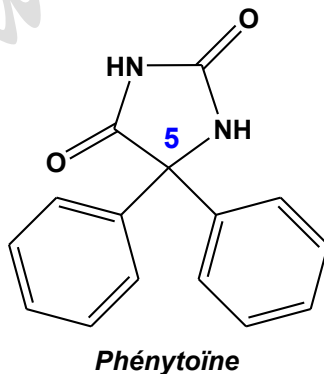


L'éthotoïne n'est plus couramment utilisée.

2) La phénytoïne :

Chimiquement, c'est la : 5, 5 -diphényl-imidazolidine-2, 4-dione.

Physiquement, cette hydantoïne est une poudre blanche, cristalline, légèrement hygroscopique, soluble dans l'eau et dans l'alcool, insoluble dans l'éther et dans le chlorure de méthylène.

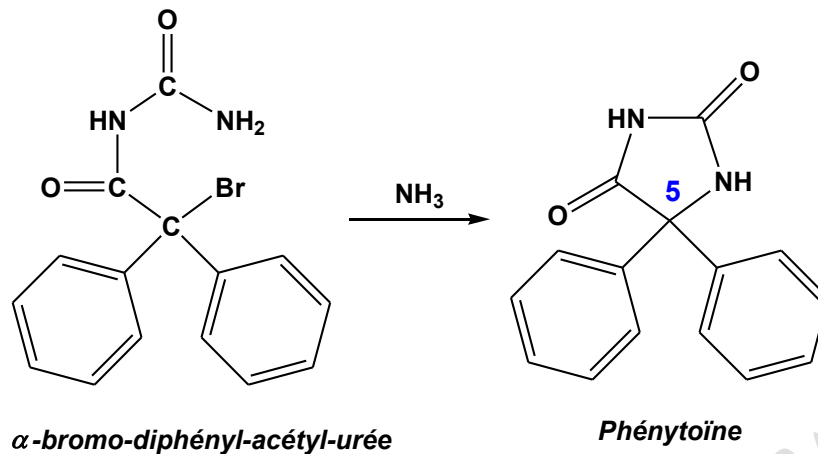


La phénytoïne est principalement utilisée pour ses propriétés anti-convulsivantes dans le traitement de l'épilepsie.

Quelques noms de spécialité des phénytoïnes :

EPANUTIN[®], DI-HYDAN[®], DILANTIN[®], DIPHANTE[®], et DIPHATOINE[®].

La phénytoïne peut être synthétisée suivant le schéma suivant :



- **Les utilisations cliniques de la phénytoïne :**

La phénytoïne peut être utilisée seule, ou en association avec le phénobarbital dans le traitement de l'épilepsie psychomotrice notamment, ainsi que dans le traitement d'autres types de convulsions.

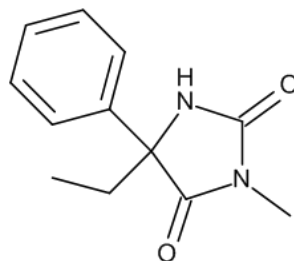
- **Les effets indésirables de la phénytoïne :**

Parmi les effets secondaires de la phénytoïne nous pouvons citer :

- L'ataxie,
- Le nystagmus (mouvement d'oscillation involontaire et saccadé du globe oculaire causé par une perturbation de la coordination des muscles de l'œil),
- Les troubles de l'élocution.

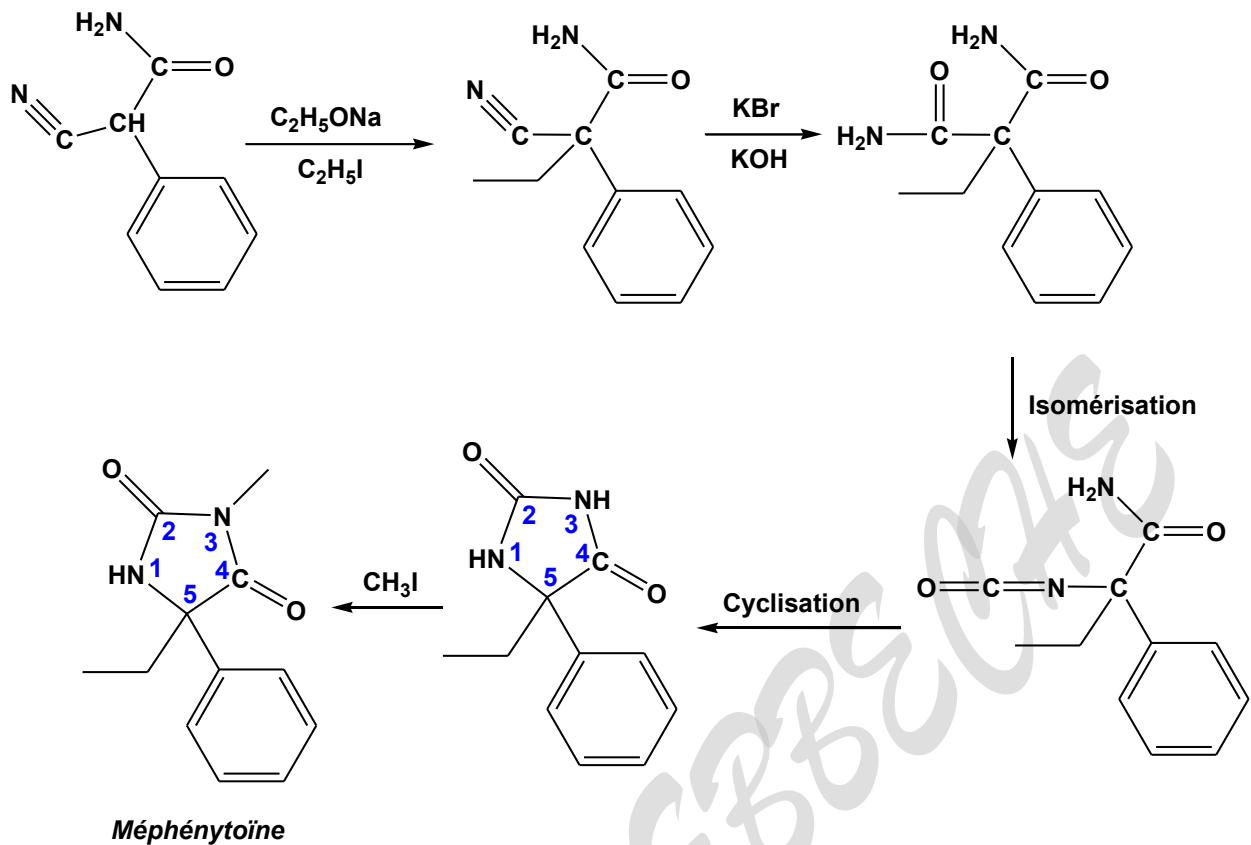
3) **La méphénytoïne :**

Chimiquement, la méphénytoïne est la : *5-éthyl-3-méthyl-5-phényl-imidazolidine-2, 4-dione*.



Physiquement, c'est un solide cristallin incolore, insoluble dans l'eau.

La méphénytoïne peut être synthétisée suivant le schéma ci-après :



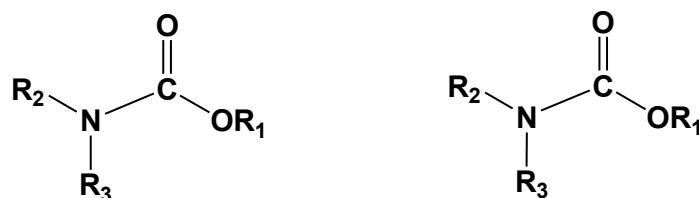
- **Utilisations cliniques de la méphénytoïne :**

La méphénytoïne est considérée comme un médicament de réserve qui n'est utilisé qu'en cas d'échec de la phénytoïne et ce, en raison de la haute toxicité de la méphénytoïne. Sinon, la méphénytoïne est utilisée, en association avec la phénytoïne, pour le contrôle des crises.

IV-4-3- Les dérivés carbamates :

IV-4-3-1- Définition des carbamates :

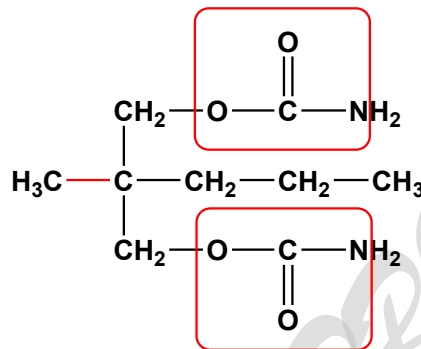
Les carbamates (appelés également "uréthanes") sont des dérivés d'alcools et d'amines porteurs de la fonction $(-OCONH-)$. Ce sont des esters substitués de "l'acide carbamique", ou des amides substitués :



Les produits chimiques à base de carbamates constituent une large gamme d'écotoxicités², et de toxicités variant d'une toxicité très légère à une neurotoxicité³ sévère, voire mortelle.

IV-4-3-2- Exemples des carbamates :

1) Le "**Méprobamate**" (*2-méthyl-2-propyl-triméthylène dicarbamate*) figure parmi les carbamates les plus connus :

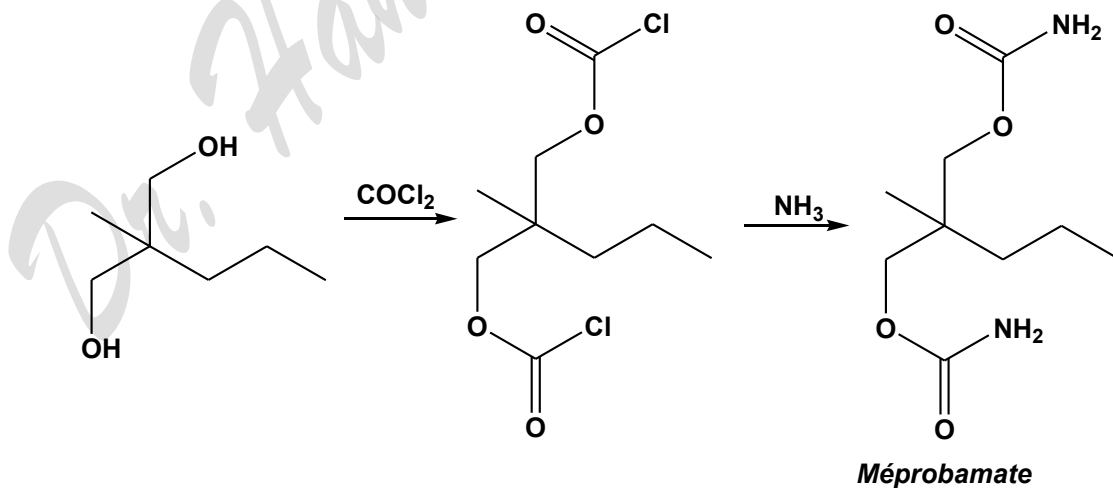


Méprobamate

Ce carbamate, muni de propriétés sédatives et hypnotiques, est également utilisé en tant qu'un "anxiolytique" (destiné à traiter les symptômes psychologiques et / ou somatiques de l'anxiété).

Les propriétés pharmacologiques du "méprobamate" sont globalement semblables à celles des barbituriques et des benzodiazépines, mais son mécanisme d'action demeure inconnu, et le méprobamate ne semble pas agir sur les systèmes récepteurs GABA).

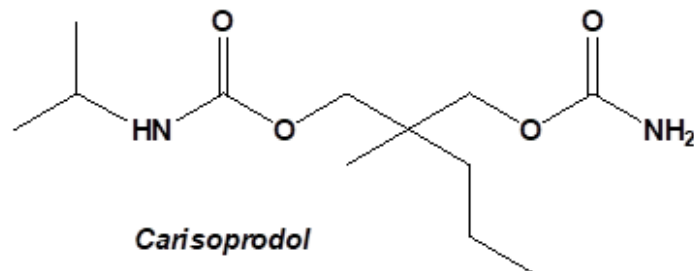
Le méprobamate peut être synthétisé suivant le schéma ci-après :



² **Écotoxicités** : toxicités d'une substance pour le milieu vivant.

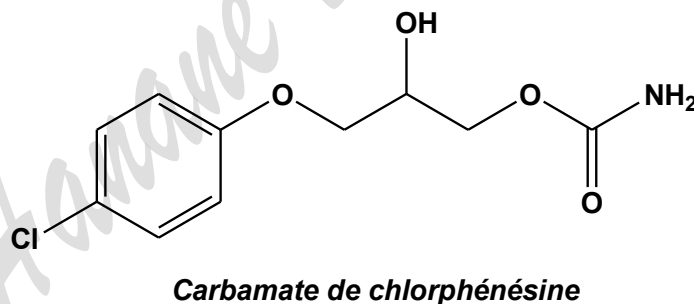
³ **Neurotoxicité** : toxicité touchant le système nerveux.

- 2) Le "*Carisoprodol*" (*N-isopropyl-2-méthyl-2-propyl-1,3-propanediol-dicarbamate*) est un analogue du "*Méprobamate*" :



Le "*Carisoprodol*" est un médicament vendu sous le nom commercial "*Soma*", et utilisé notamment contre les douleurs musculo-squelettiques, pour une durée maximale de 3 semaines. Il est pris par voie orale, et ses effets commencent au bout d'une demi-heure pour durer jusqu'à 6 heures. Parmi ses effets secondaires, la somnolence.

- 3) Le "*Carbamate de chlorphénésine*" [3-(*p*-chlorophénoxy)-1,2-propanediol-1-carbamate]. C'est un relaxant musculaire à action centrale utilisé pour le traitement des douleurs musculaires et des spasmes (contractions musculaires) :



Le carbamate de chlorphénésine n'est plus utilisé dans les pays développés à cet effet, et est remplacé par des spasmolytiques (antispasmodiques) (comme les "*benzodiazépines*") beaucoup plus sûrs. Ce carbamate est également connu pour ses propriétés antifongiques et antibactériennes. Parmi ses effets indésirables, la sédation et les étourdissements.

❖ **Remarque :**

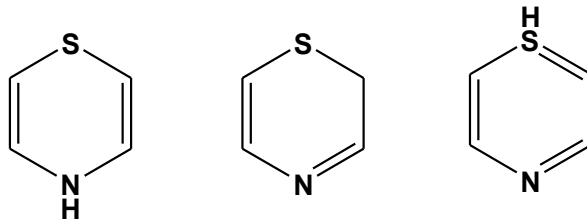
Les carbamates se lient moins avec l'acétylcholinestérase⁴, ce qui fait qu'ils soient plus facilement éliminés de l'organisme.

⁴ **Acétylcholinestérase** : enzyme assurant le clivage de l'acétylcholine, un neurotransmetteur, en ion acétate et choline (dérivé synthétisé par le foie)

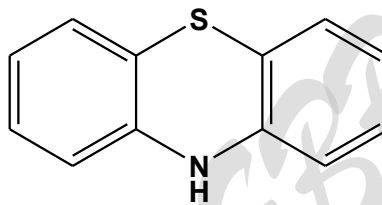
IV-4-4- Les phénothiazines :

IV-4-4-1- Définition :

Les phénothiazines sont des composés tricycliques constitués d'un cycle de "thiazine" ou des composés hétérocycliques contenant du soufre et de l'azote, fusionnés avec 2 cycles de benzène :



Thiazines



Phénothiazine

IV-4-4-2- Indications thérapeutiques des phénothiazines :

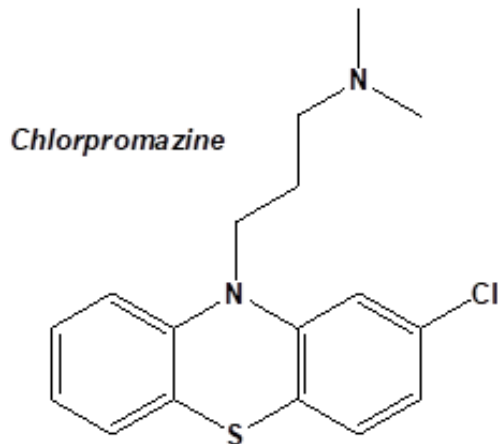
- Les phénothiazines "neuroleptiques"⁵ sont principalement indiquées dans le traitement des psychoses aiguës ou chroniques de l'adulte.
- Ces médicaments sont également utilisables dans le traitement des troubles graves du comportement de l'enfant agité et agressif.
- Certaines de ces molécules sont prescrites, en dehors de la psychiatrie, pour leurs propriétés antiémétiques⁶ et sédatives, ainsi que pour des patients cancéreux et des malades en fin de vie.
- Les phénothiazines sont aussi indiquées pour le traitement des troubles schizophréniques de l'adolescent et de l'adulte.

IV-4-4-3- Exemples de médicaments existants :

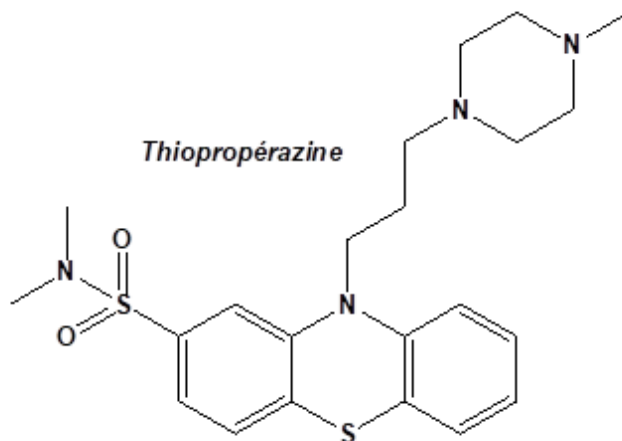
⁵ **Neuroleptiques** : qui exercent une action calmante globale sur le système nerveux.

⁶ **Antiémétiques** : qui arrêtent les vomissements.

- 1) La "*Chlorpromazine*" est la première molécule active sur les troubles psychiatriques, qui a été synthétisée le 11 / 09 / 1950 par *M. Charpentier* :



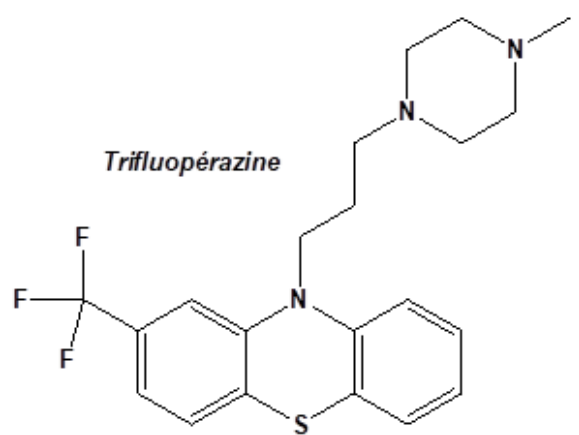
- 2) La "*Thiopropérazine*" : un antipsychotique⁷ typique vendu sous le nom de "*Majeptil*" et utilisé comme tranquillisant, antiémétique, sédatif et pour le traitement de la schizophrénie.



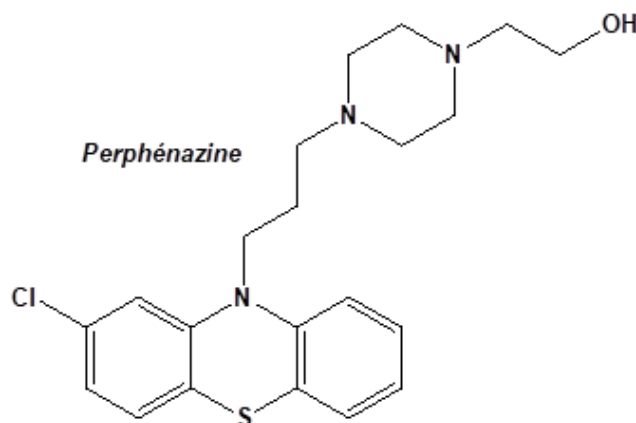
- 3) La "*Trifluopérazine*" ("*Terfluzine*" ou "*Stélazine*") : utilisée depuis les années 1950 pour le traitement de la schizophrénie. Parmi ses effets indésirables :

- Les tremblements,
- L'agitation involontaire,
- Les troubles de mouvements.

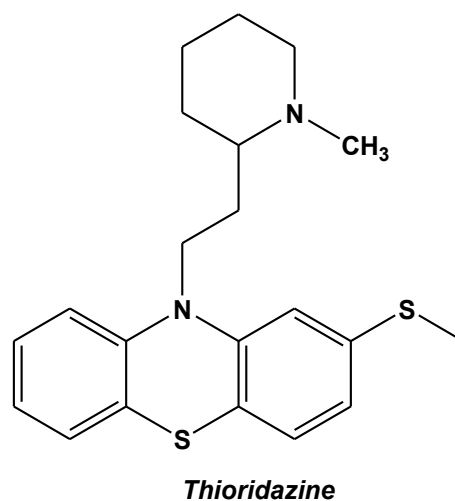
⁷ Antipsychotiques : qui soulagent les symptômes de la psychose.



- 4) La "*Perphénazine*" : outre le traitement des troubles psychotiques (dépression agitée et schizophrénie), ce médicament est également employé pour la prise en charge des nausées et des vomissements graves :



- 5) La "*Thioridazine*" : qui n'est plus commercialisée depuis le 15 / 06 / 2005, ainsi que la *Thiopropérazine*, la *Trifluopérazine* et la *Perphénazine* qui ont été retirées et ce, à cause des risques des effets cardiaques potentiellement mortels :



❖ **Remarque :**

L'ancienneté de ces molécules a fait que les études qui les concernent soient également anciennes, et ces molécules sont de ce fait moins bien décrites et évaluées que les molécules nouvelles.

IV-4-4-4- La pharmacodynamie des phénothiazines :

La plupart des phénothiazines (*Fluphénazine, Perphénazine, Pipotiazine, ...*) sont disponibles sous forme d'esters en suspension huileuse (décanoate, énanthate, palmitate) et ce, en administration par voie intramusculaire (IM) profonde.

Ces formes galéniques sont adaptées au traitement longue durée des états psychotiques chronique, et elles autorisent des administrations espacées de 2 à 4 semaines, permettant, en évitant les oublis (volontaires ou non), une plus grande régularité du traitement et un risque moindre de récurrence.

IV-4-4-5- Les effets indésirables des phénothiazines :

- Troubles neurologiques centraux,
- Prise de poids,
- Hyperglycémie,
- Troubles endocriniens et métaboliques,
- Sédation,
- Troubles cardiaques,

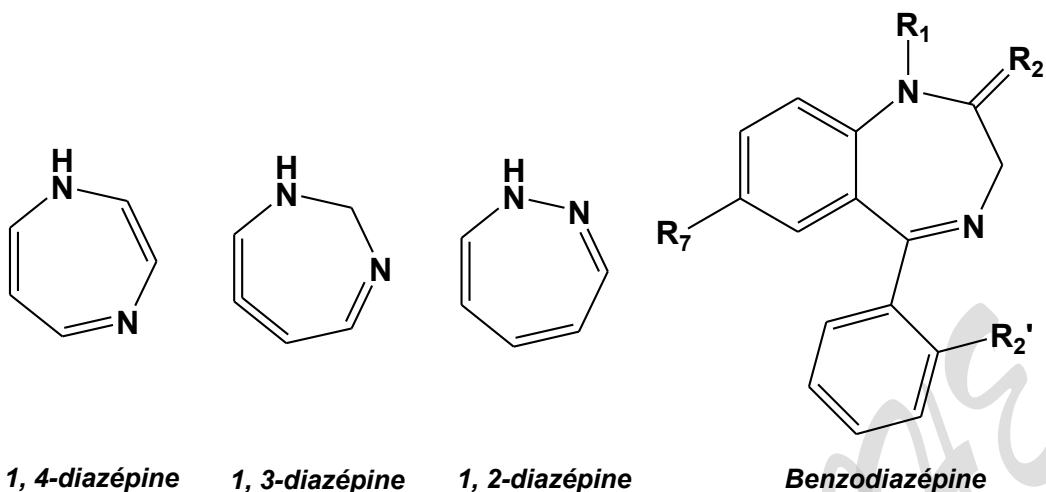
Plus rarement :

- Troubles cutanés,
- Manifestations allergiques,
- Photosensibilisation,
- Troubles hématologiques,
- Troubles ophtalmologiques.

IV-4-5- Les benzodiazènes ou les benzodiazépines (BZD) :

IV-4-5-1- Définition des benzodiazépines (BZD) :

Les BZD sont une classe de molécules organiques formées d'un cycle de benzène fusionné à un cycle de diazépine :



Ce sont les chaînes latérales (R) qui donnent aux différentes benzodiazépines leurs propriétés ; (R_7) étant dans la majeure partie des cas un atome de chlore.

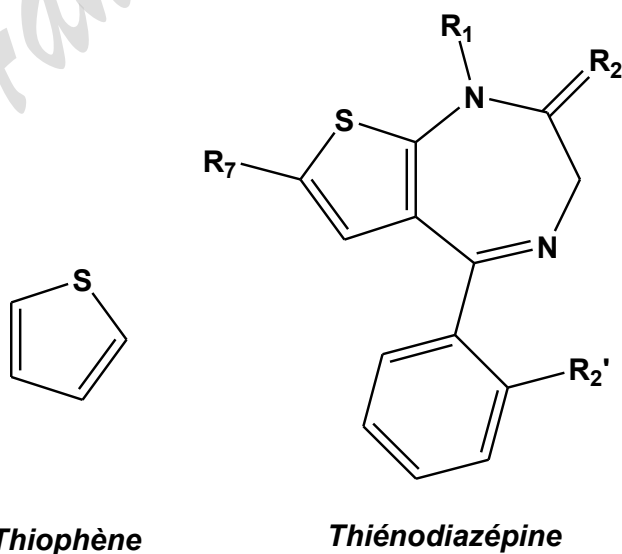
IV-4-5-2- Relations structure-activité des benzodiazépines :

L'ajout d'un atome de fluor (F) ou de chlore (Cl) en (R_2') augmente la puissance des effets de la benzodiazépine, et font apparaître (ou accentuent) les effets secondaires comme l'amnésie antérograde⁸.

IV-4-5-3- Exemples de médicaments des benzodiazépines (BZD) :

On classe parmi les benzodiazépines :

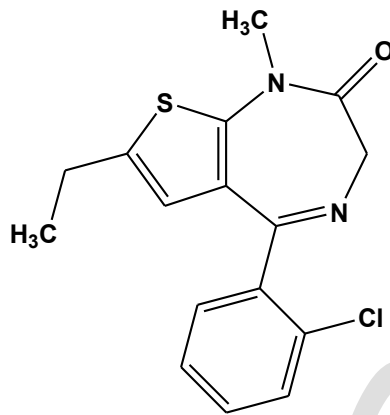
- a) Les "*thiénodiazépines*" lesquelles, à la différence d'avoir un cycle "benzène", possèdent un cycle "thiophène" :



⁸ L'**amnésie antérograde** est caractérisée par l'oubli du passé par les patients qui présentent des difficultés à acquérir des informations nouvelles.

Si les "thiénodiazépines" se lient aux récepteurs des benzodiazépines, elles auront les mêmes effets que ces dernières.

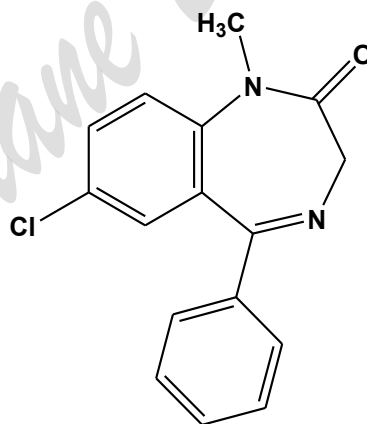
Le "Clotiazépam" est la seule "thiénodiazépine" commercialisée en tant que médicaments (*Vératran* ou *Clozan*) :



Clotiazépam

b) Le *diazépam* (*Valium*) (le plus connu des BZD) :

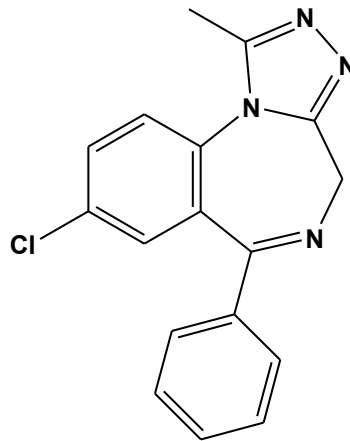
Ce médicament est de moins en moins prescrit en tant qu'hypnotique en clinique à cause de ses effets importants de somnolence résiduelle le lendemain matin.



Le diazépam (*Valium*)

c) *L'alprazolam* (ou *Xanax*) :

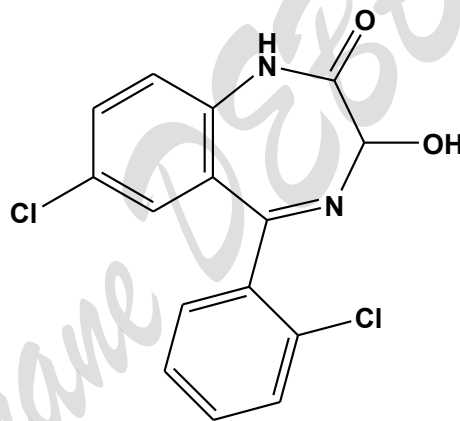
Cette molécule est préconisée comme anxiolytique à action rapide. C'est la BZD la plus prescrite en France sous le nom de (*Xanax*).



L'alprazolam (Xanax)

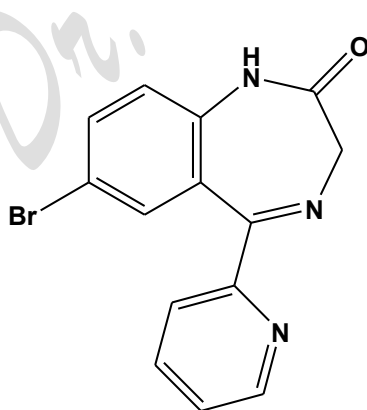
d) *Le lorazepam (Ativan) :*

C'est une molécule anxiolytique à durée d'action intermédiaire commercialisée sous les noms de *Témesta* ou *Ativan*.

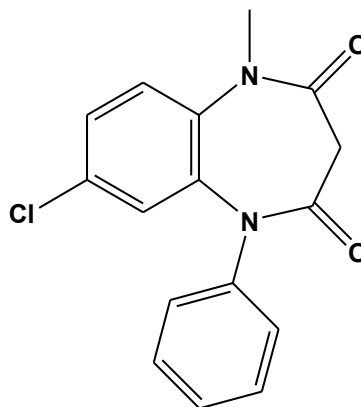


Le lorazepam (Ativan, Témesta)

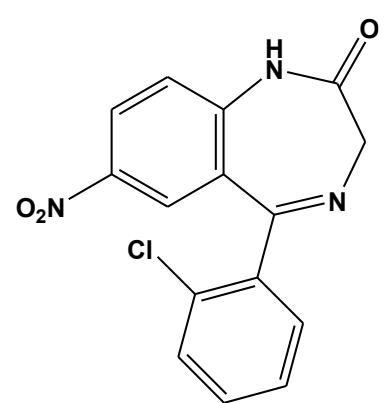
e) Le bromazépam, le clobazam, le clonazépam, ... :



Bromozépam



Clobazam



Clonazépam (Rivotril)

IV-4-5-4- Utilisations des BZD :

Les benzodiazépines sont une classe de médicaments "*psychotropes*" connus familièrement comme des "*anxiolytiques*", et qui possèdent des propriétés pharmacologiques communes (sédatives, amnésiantes, myorelaxantes⁹ et anti-convulsivantes¹⁰). Elles sont utilisées dans le traitement médical des cas suivants :

- L'anxiété,
- L'insomnie,
- L'agitation psychomotrice,
- Les convulsions,
- Les spasmes.

Les benzodiazépines sont également utilisées dans le contexte d'un syndrome de sevrage alcoolique

IV-4-5-5- Mécanisme d'action des BZD :

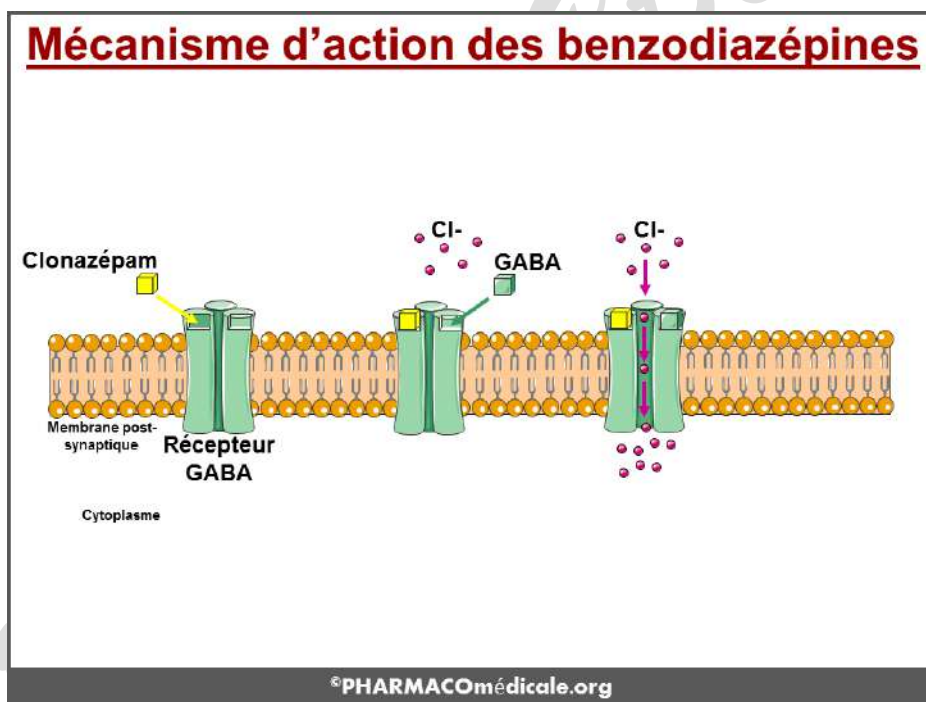
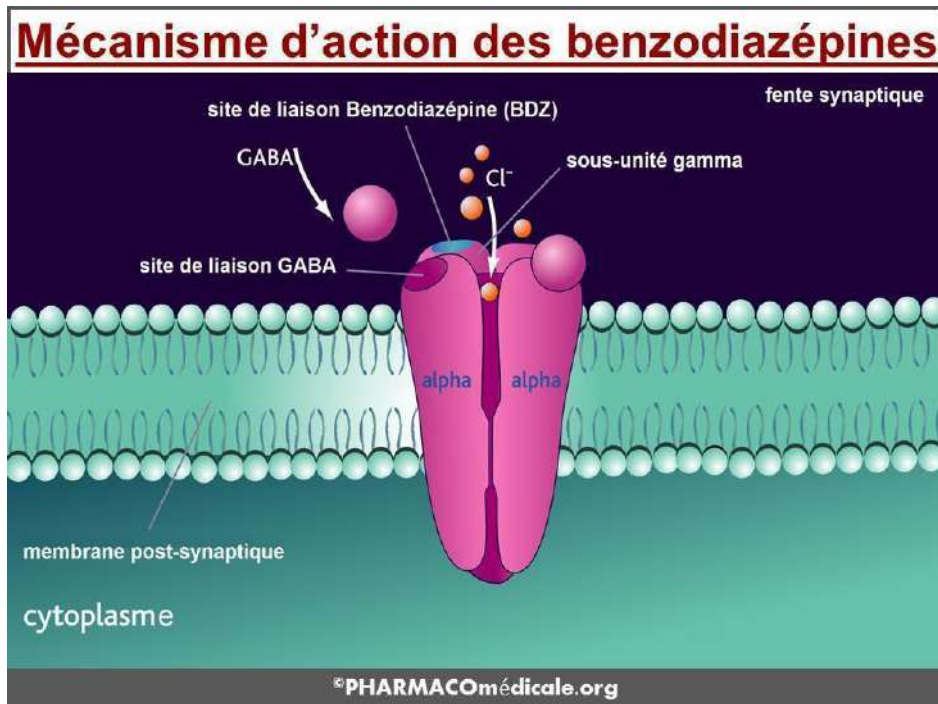
- Les BZD étant un groupe de dépresseurs du SNC, elles impliquent des sensations de calme (anxiolyse), de somnolence et d'endormissement.
- Les BZD sont rapidement absorbées dans le tube digestif, et métabolisées principalement au niveau hépatique.
- Les BZD agissent sur des sites de liaison spécifiques aux BZD se situant au niveau du complexe macromoléculaire du récepteur (GABA_A).

Ce complexe comprend un canal transmembranaire perméable aux ions (Cl^-) dont l'ouverture est contrôlée par le GABA, et modulée par différentes substances (benzodiazépines et barbituriques) facilitant l'action du GABA responsable de l'inhibition pré- et post-synaptique¹¹ :

⁹ **Myorelaxantes** : qui réduisent les spasmes (douleurs) musculaires

¹⁰ **Anti-convulsivantes** : antiépileptiques.

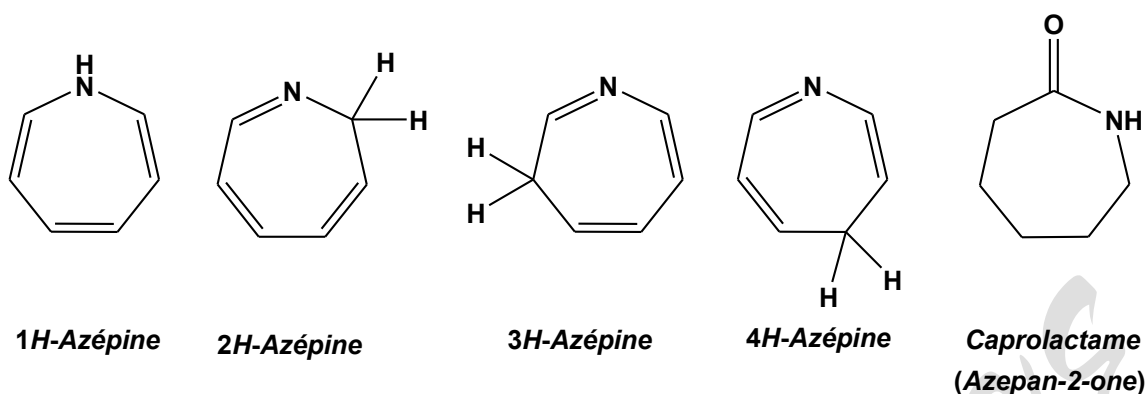
¹¹ **Post-synaptique** : relative à une "synapse" (zone de contact entre deux neurones, ou entre un neurone et une cellule) : l'influx nerveux passe d'un neurone à un autre en franchissant la membrane synaptique.



IV-5- Anti-dépresseurs dérivés des "azépines" :

IV-5-1- Définition des azépines :

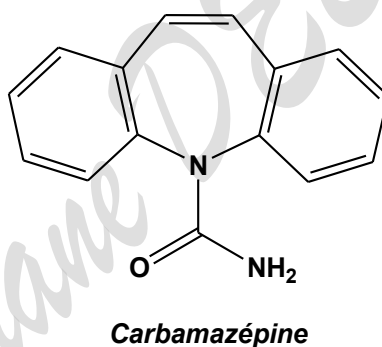
L'azépine est un hétérocycle insaturé de sept atomes dont l'un est l'azote. Par extension, tous les composés possédant un cycle d'azépine sont appelés "azépines", comme le "caprolactame" :



IV-5-2- Exemples de médicaments dérivés de l'azépine :

IV-5-2-1- La carbamazépine (CBZ) :

Commercialisée sous les noms de "*Tegretol*", "*Carbimol*", ou "*Neupax*" entre autres, la carbamazépine est un médicament anticonvulsivant employé exclusivement dans le traitement de l'épilepsie et des douleurs neuropathiques¹² :



La carbamazépine est également indiquée pour le traitement des névralgies faciales, et de la neuromyotonie¹³. Elle est employée en psychiatrie comme régulateur de l'humeur. Parmi les effets secondaires qu'elle peut causer :

- Sur la sphère neuropsychique : confusion, vertige, diplopie¹⁴, agitation, maux de tête,
- Des troubles digestifs : nausées, ...
- Des troubles cardiaques (troubles du rythme),
- Des troubles cutanés (éruptions, photosensibilisation).

Cependant, la carbamazépine ne doit pas être utilisée dans les cas suivants :

- Chez les personnes avec des antécédents de problèmes de moelle osseuse.

¹² **La douleur neuropathique (ou neurogène)** est secondaire à une atteinte du système nerveux central (ou périphérique) qui touche le cerveau, la moelle épinière ou les nerfs.

¹³ **Neuromyotonie** : état d'hyperexcitabilité nerveuse périphérique.

¹⁴ **Diplopie** : perception de 2 images d'un seul objet.

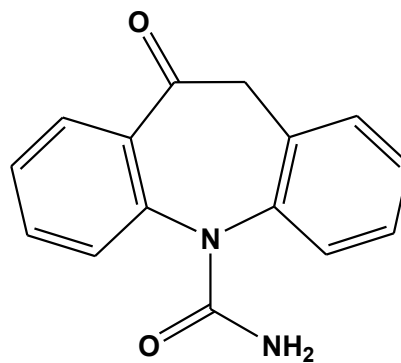
- Pendant la grossesse puisqu'elle peut nuire au bébé.
- Pendant l'allaitement.

Elle doit être prise avec précaution chez les personnes souffrant de problèmes rénaux ou hépatiques.

IV-5-2-2- L'oxcarbazépine (OXC) :

L'oxcarbazépine (OXC) est un médicament qui appartient à la famille des anticonvulsivants non-barbituriques, aux des propriétés thérapeutiques semblables à "la carbamazépine" (CBZ).

C'est un antiépileptique utilisé dans le traitement de certaines formes d'épilepsie, seul ou en association avec un autre antiépileptique, ainsi qu'un thymorégulateur¹⁵ commercialisé sous le nom "Trileptal®" :



Oxcarbazépine

D'une manière générale, l'oxcarbazépine est préférable à la carbamazépine en raison d'une meilleure tolérance et d'une plus grande rareté des hyponatrémies¹⁶ induites.

Aussi, ses effets indésirables sont-ils similaires à ceux de la CBZ, mais sont plus rares et moins prononcés, d'où l'absence de nécessité d'un contrôle biologique hépatique¹⁷ et hématologique¹⁸.

¹⁵ **Thymorégulateur (ou normothymique) :** classe de médicaments utilisés dans la prévention des rechutes de dépression ou d'excitation des troubles bipolaires (Une personne présentant un trouble bipolaire vit ses émotions avec une intensité démesurée et elle a parfois du mal à les maîtriser).

¹⁶ **Hyponatrémie :** diminution de la concentration plasmatique de sodium < 136 mmole / l) causée par un excès d'eau par rapport au sodium.

¹⁷ **Hépatique :** relatif au foie.

¹⁸ **Hématologique :** relatif au sang.

V- Les antisécrétoires (gastriques)

V-1- Introduction :

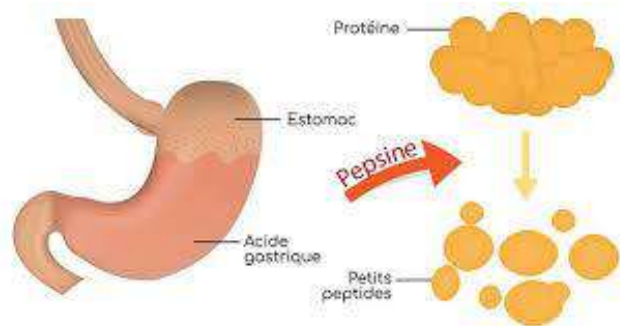
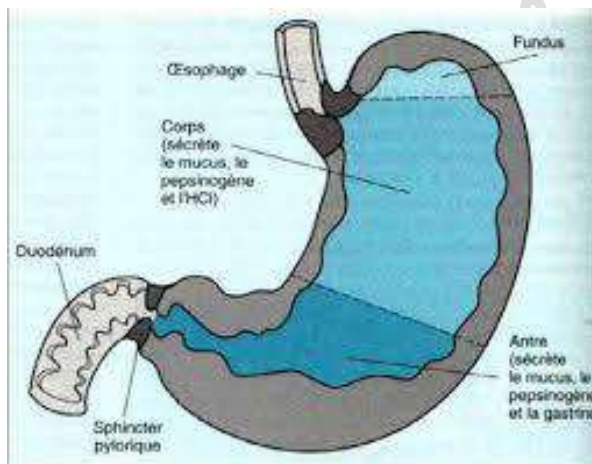
L'estomac est une portion de l'appareil digestif située entre l'œsophage et le duodénum, dans la région épigastrique de l'abdomen (partie supérieure et médiane), sous le foie, en avant du pancréas et à proximité de la rate.

C'est un organe creux en forme de poche, appelé poche stomacale, mesurant en moyenne 25 cm de long et 11 cm de large. Chaque jour, l'estomac sécrète environ 2,5 litres d'un liquide composé principalement d'acide chlorhydrique (HCl), de pepsinogène¹ et de mucus.

Chez un individu sain, le pH gastrique varie entre 1 et 3. Cette forte acidité, due à l'acide chlorhydrique, permet :

- L'hydrolyse des protéines,
- L'activation du pepsinogène en pepsine (début de la digestion),
- La destruction des bactéries ingérées.

La muqueuse gastrique est protégée de cette acidité et des enzymes protéolytiques² par le mucus, le bicarbonate et la sécrétion de prostaglandines.



V-2- Définition des antisécrétoires (gastriques) :

Les antisécrétoires constituent une classe pharmacodynamique utilisée dans le traitement des maladies ulcéreuses. Ce sont des médicaments qui inhibent la sécrétion³ de l'acide chlorhydrique par l'estomac.

¹ **Pepsinogène** : précurseur inactif de la pepsine (enzyme protéolytique du suc gastrique).

² **Protéolytiques** : qui hydrolysent les protéines.

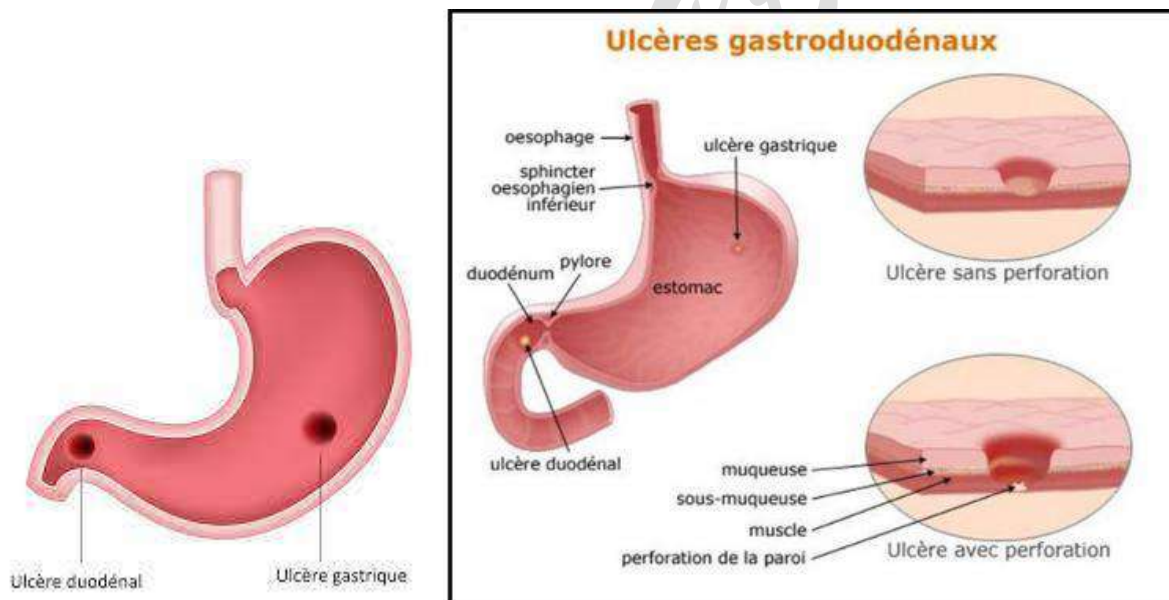
³ **Sécrétion** : fonction par laquelle certains tissus, certains organes produisent des substances liquides.

V-3- Définition de l'ulcère gastrique :

Un **ulcère** est une plaie affectant la peau, les yeux ou une muqueuse, caractérisée par une désintégration du tissu. Il s'agit plus précisément d'une érosion de l'épithélium⁴ normal.

L'**ulcère gastrique** ou **duodénal** correspond à une perte localisée de substance au niveau de la paroi de l'estomac ou de la partie initiale de l'intestin grêle (le duodénum).

L'**ulcère gastroduodénal** (UGD) peut se manifester par une douleur localisée à l'épigastre (partie haute et centrale de l'abdomen), ressemblant à une crampe ou à une sensation de faim douloureuse. Cette douleur survient généralement une à trois heures après un repas, ou pendant la nuit.



V-4- Causes des ulcères gastroduodénaux (UGD) :

Les causes d'un ulcère peuvent être endogènes⁵ et / ou exogènes⁶. De plus, plusieurs facteurs favorisants concourent à la survenue d'un ulcère gastrique ou duodénal :

V-4-1- Prise de médicaments :

La prescription d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS), dont l'aspirine, qu'elle soit de courte ou de longue durée, constitue une cause fréquente d'ulcère gastro-duodénal. Ces

⁴ **Épithélium** : tissu formé de cellules juxtaposées qui recouvre la surface du corps ou qui tapisse l'intérieur de tous les organes creux (cœur, reins, intestin, rectum, utérus, ...).

⁵ **Endogènes** : venant de cellules situées dans les profondeurs des tissus ; qui est produit par la structure elle-même, en dehors de tout apport extérieur.

⁶ **Exogènes** : qui provient de l'extérieur de l'organisme.

médicaments inhibent les enzymes cyclo-oxygénases (COX-1 et COX-2), indispensables à la synthèse des prostaglandines, des acides gras jouant un rôle-clé dans la protection de la muqueuse gastrique.

Les prostaglandines stimulent la sécrétion du mucus protecteur et du bicarbonate, tout en freinant la production d'acide chlorhydrique. Leur inhibition entraîne donc une diminution des défenses de la muqueuse et favorise la survenue d'ulcères. Ainsi, 15 à 40 % des patients traités par AINS développent un ulcère gastro-duodéal.

V-4-2- Infection par la bactérie "*Helicobacter pylori*" :

Helicobacter pylori est une bactérie d'origine humaine, transmise par contact interpersonnel (salive, vomissements, selles) dans des conditions d'hygiène insuffisante. Grâce à son enzyme uréase, elle neutralise l'acidité gastrique et se fixe sur la muqueuse de l'estomac, où elle altère le mucus protecteur et provoque une inflammation chronique.

L'infection, souvent persistante et asymptomatique, fragilise la barrière gastrique et peut évoluer vers une gastrite aiguë ou chronique, puis vers un ulcère gastroduodéal (responsable d'environ 70 % des ulcères gastriques et 95 % des ulcères duodénaux) ou, à long terme, un cancer gastrique.

V-4-3- Gastrinome ou syndrome de "*Zollinger-Ellison*" :

Un gastrinome est une tumeur sécrétant de la gastrine⁷, généralement localisée dans le pancréas ou dans la paroi duodénale. Cette sécrétion excessive de gastrine induit une hypersécrétion d'acide gastrique, responsable d'ulcères gastroduodénaux agressifs et réfractaires (résistants aux traitements).

V-4-4- Autres facteurs :

Outre les causes médicamenteuses et infectieuses, plusieurs facteurs liés au mode de vie peuvent favoriser la survenue (ou aggraver l'évolution) d'un ulcère gastroduodéal :

- **Le tabac** est un facteur reconnu : il stimule la sécrétion d'acide gastrique, ralentit la cicatrisation de la muqueuse et augmente le risque de récurrence ulcéreuse.
- **Le stress chronique** peut, par des mécanismes neuroendocriniens, perturber les défenses de la muqueuse gastrique, notamment en diminuant la production de mucus protecteur.

⁷ **Gastrine** : hormone sécrétée par les cellules G de la muqueuse pylorique de l'estomac, le duodénum et le pancréas. C'est un régulateur physiologique majeur de la sécrétion d'acide gastrique.

- **La consommation excessive d'alcool** irrite directement la muqueuse gastrique, augmente la perméabilité à l'acide chlorhydrique et compromet les mécanismes de défense locaux.
- **Le régime alimentaire**, bien que rarement une cause directe, peut jouer un rôle aggravant : les repas riches en graisses, épicés ou irréguliers peuvent accentuer les symptômes chez les patients prédisposés.

Ces facteurs ne sont pas à l'origine directe de l'ulcère dans la majorité des cas, mais ils en facilitent l'apparition, retardent la cicatrisation et augmentent le risque de complications ou de récurrences.

Leur identification et leur prise en charge font partie intégrante du traitement et de la prévention.

V-4-5- Physiopathologie de l'ulcère duodénal :

L'ulcère duodénal résulte d'un déséquilibre entre les facteurs agressifs (H^+ , pepsine, *Helicobacter pylori*, AINS) qui endommagent la muqueuse digestive, et les mécanismes protecteurs (mucus, bicarbonates, flux sanguin muqueux) qui assurent son intégrité.

Lorsque cet équilibre est rompu, la muqueuse devient vulnérable à l'action acide et enzymatique, entraînant une lésion progressive : d'abord une érosion superficielle, puis un ulcère véritable lorsque la destruction tissulaire atteint la sous-muqueuse.

V-4-6- Diagnostic de l'ulcère duodénal :

Le diagnostic repose sur l'association de signes cliniques évocateurs et d'examen complémentaires permettant de confirmer la lésion ulcéreuse et d'en identifier la cause.

V-4-6-1- Symptômes cliniques :

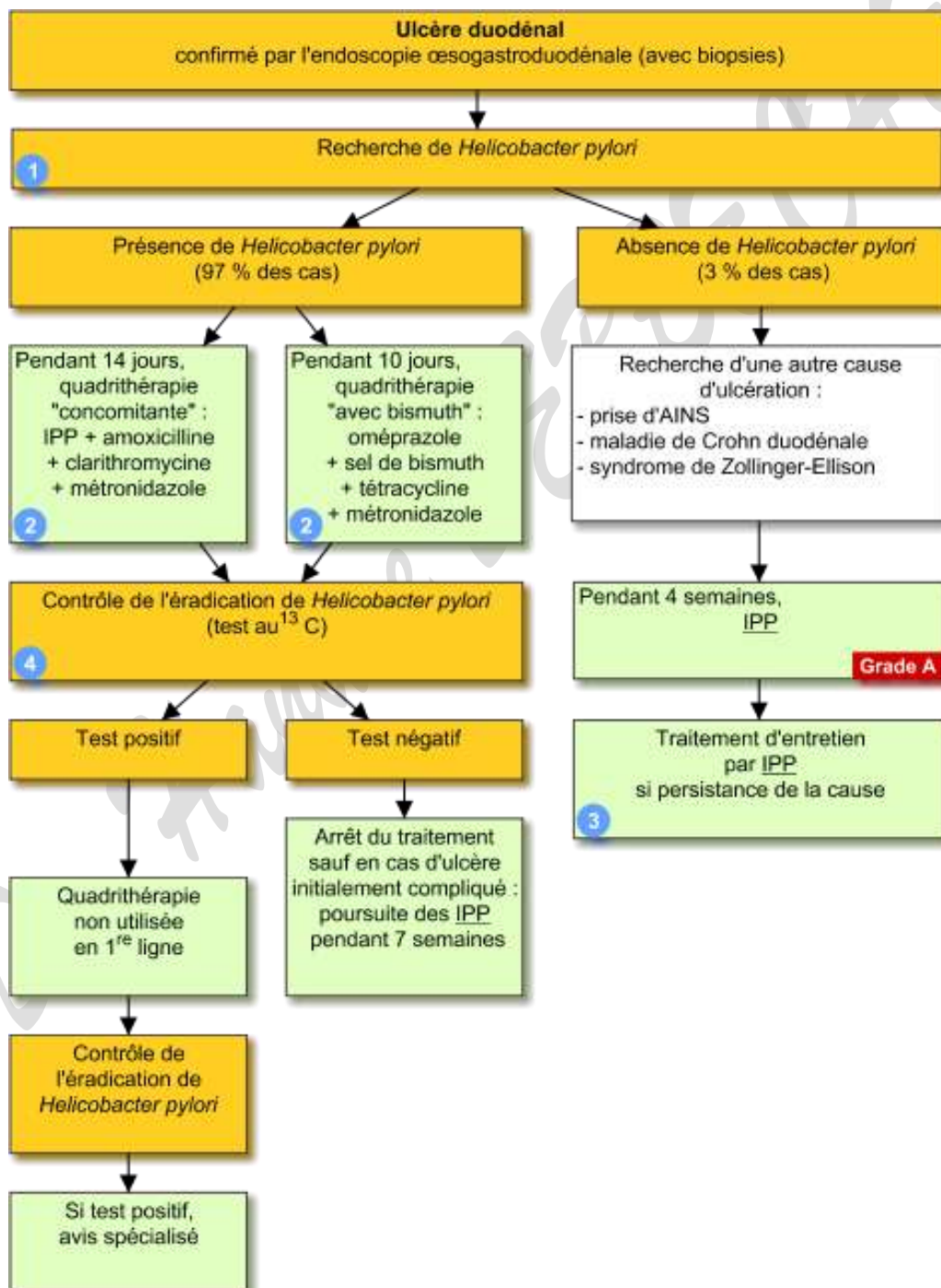
L'ulcère duodénal se manifeste typiquement par une douleur épigastrique (sous le sternum⁸), à type de brûlure ou crampe, survenant à jeun ou 2 à 3 heures après les repas, et calmée par la prise alimentaire ou les antiacides. Des nausées, ballonnements ou reflux peuvent aussi être présents. Dans les cas compliqués, on observe parfois des hémorragies digestives (vomissements de sang ou selles noires).

⁸ **Sternum** : os plat situé au centre de la poitrine, sur lequel viennent s'articuler les côtes et les clavicules. Douleur "sous le sternum" ou épigastrique : douleur localisée entre le bas du thorax et le haut du ventre, au milieu.

V-4-6-2- Endoscopie et recherche d'*Helicobacter pylori* :

L'endoscopie digestive haute est l'examen de référence pour visualiser l'ulcère, en préciser la localisation et rechercher *H. pylori* par biopsie. La bactérie peut aussi être détectée par test respiratoire, selles ou sérologie. Une fois le diagnostic confirmé, le traitement vise à cicatriser l'ulcère, éliminer *H. pylori* et prévenir les récurrences.

Le schéma suivant illustre la prise en charge diagnostique et le protocole thérapeutique habituellement suivis dans le traitement de l'ulcère duodénal :



V-5- Les médicaments antisécrétoires (gastriques) :

Après l'élimination des facteurs de risque associés à l'ulcère (comme les AINS, l'alcool, ... etc.), les antisécrétoires constituent la classe pharmacodynamique de référence dans le traitement de la maladie ulcéreuse. Ils se répartissent en deux principales classes pharmacologiques :

- Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP),
- Les antagonistes des récepteurs (H_2) à l'histamine.

En raison de leur efficacité et de leur simplicité d'utilisation, ces deux classes ont relégué au second plan d'autres options thérapeutiques telles que :

- Les analogues des prostaglandines,
- Les antiulcéreux topiques (comme le sucralfate).

V-5-1- Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) :

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont des bases faibles ($pKa \approx 4 - 5$) qui agissent directement sur l'enzyme responsable de la sécrétion de l'acide gastrique, appelée « **pompe à protons** ».

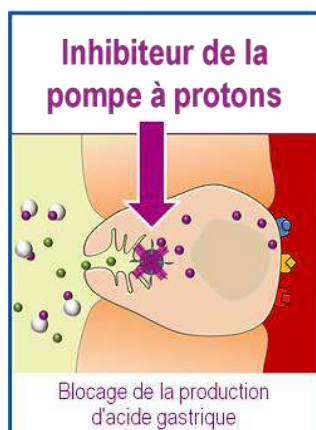
Leur action consiste en un blocage irréversible de cette enzyme, ce qui entraîne une inhibition prolongée de la production d'acide dans l'estomac.

V-5-2- Mécanisme d'action des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) :

Le schéma ci-dessous illustre le mode d'action des IPP dans l'estomac :

Une fois activés dans l'environnement acide, ces médicaments se fixent sur l'enzyme ciblée (la pompe à protons) et bloquent durablement le processus de production d'acide.

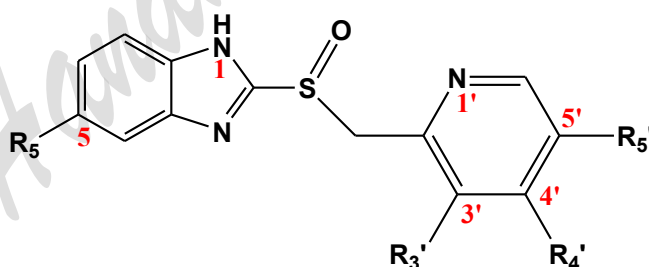
Cette inhibition permet de réduire l'acidité gastrique de façon efficace et prolongée, favorisant ainsi la guérison des ulcères et le soulagement des troubles liés à un excès d'acide (reflux, gastrite, ...).



Élément représenté	Couleur	Rôle principal
Canal potassique (K^+)	■ Bleue	Fait entrer le potassium dans la cellule
Cytoplasme de la cellule pariétale	■ Jaune	Produit les ions H^+
Sang / capillaire sanguin	■ Rouge	Apporte les ions et le médicament IPP
H^+ (proton)	● Violet	Rend l'estomac acide
Cl^- (chlorure)	○ Blanc	Forme HCl avec H^+
Pompe à protons	● Vert	Fabrique et expulse les H^+

V-5-3- Structure chimique des inhibiteurs de la pompe à protons :

La structure de base des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) comporte deux cycles hétérocycliques : un noyau pyridine et un noyau benzimidazole. Ces deux unités sont reliées par un pont sulfonyle ($S = O$), ce qui confère aux IPP leur caractère de base faible.



Structure générale des IPP

	R_5	R'_3	R'_4	R'_5
Oméprazole (PROTON, MOPRAL)	OCH_3	CH_3	OCH_3	CH_3
Lansoprazole (LANZOR)	H	CH_3	OCH_2CF_3	H
Pantoprazole (EUPANTOL)	$OCHF_2$	OCH_3	OCH_3	H
Rabéprazole (PARIET)	H	CH_3	$O(CH_2)_3OCH_3$	H

V-5-4- Utilisation thérapeutique et précautions d'emploi des IPP :

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont largement utilisés dans le traitement du reflux gastro-œsophagien (RGO), des ulcères gastro-duodénaux (UGD), des œsophagites, de la dyspepsie⁹ non-ulcéreuse, ainsi que dans la prévention des lésions gastriques induites par les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS).

Plus puissants et plus durables que les antihistaminiques H₂, leur effet s'étend sur 18 à 24 heures. Faciles à administrer, ils nécessitent toutefois une prescription mieux encadrée pour éviter les usages prolongés inappropriés.

❖ Remarque :

Les IPP étant "liposolubles", ils se dégradent rapidement en milieu acide, d'où la nécessité de les administrer sous forme "gastro-protégée".

V-5-5- L'oméprazole : molécule de référence des IPP :

Parmi les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) les plus prescrits en pratique clinique, l'**oméprazole** constitue la molécule de référence.

Il est l'un des premiers IPP à avoir été commercialisé, et il reste largement utilisé en raison de son efficacité prouvée dans le traitement et la prévention des pathologies liées à l'hyperacidité gastrique, telles que le reflux gastro-œsophagien (RGO) ou les ulcères.

Représentatif de l'action thérapeutique des (IPP), l'oméprazole illustre pleinement les bénéfices de cette classe médicamenteuse. Son mécanisme d'action ciblé inhibe spécifiquement la pompe à protons des cellules pariétales¹⁰, ce qui réduit la sécrétion acide gastrique. Son effet est progressif mais prolongé, avec un délai de quelques jours.

Chimiquement, c'est un dérivé benzimidazolique, commercialisé sous des noms comme *Mopral*[®], *Zoltum*[®], *Mopralpro*[®], ... etc.

Fiche d'identité pharmacologique de l'oméprazole :

 Classe thérapeutique : Antisécrétoire gastrique, inhibiteur de la pompe à protons (IPP).

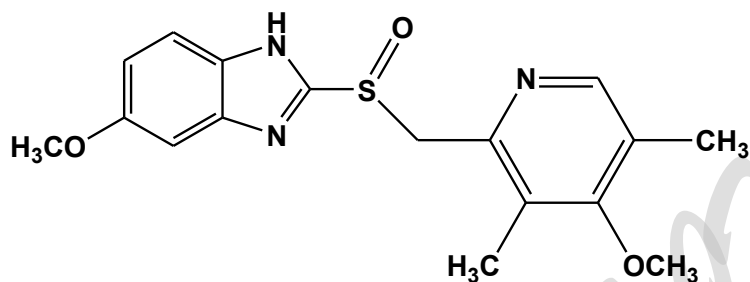
⁹ **Dyspepsie** : trouble digestif se manifestant par une impression de « mal digérer », ou des douleurs au creux de l'estomac et des ballonnements et ce, suite à un problème de santé, ou sans aucune raison (dyspepsie fonctionnelle dans ce cas).

¹⁰ **Les cellules pariétales** (ou oxyntiques, ou bordantes) font partie des cellules composant la paroi des glandes gastriques. Elles sécrètent l'acide chlorhydrique grâce aux pompes H^+/K^+ ATPases et aux canaux (Cl).

Noms de la molécule :

- **Dénomination commune internationale (DCI) :** Oméprazole
- **Scientifique :** 5-méthoxy-2-[[[(4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridinyl)-méthyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazole.

Structure chimique :



Oméprazole

Formule brute : C₁₇H₁₉N₃O₃S

Masse molaire : 345,42 g / mole

Formes galéniques :

- Gélules gastro-résistantes (10, 20 ou 40 mg) ;
- Poudre pour solution injectable (forme IV dans certains pays) ;
- Suspension orale (forme pédiatrique).



Posologie usuelle (pour adulte et variant selon l'indication et l'âge) :

- Reflux gastro-œsophagien (RGO) : 20 à 40 mg / jour ;
- Ulcère duodénal / gastrique : 20 mg / jour pendant 4 à 8 semaines ;
- Éradication d'*H. pylori* : 20 mg (2× / jour) pendant 7 à 14 jours (en association avec antibiotiques) ;
- Prévention des lésions dues aux AINS : 20 mg / jour.

Principales indications :

- Reflux gastro-œsophagien (RGO) ;

- Ulcères gastroduodénaux ;
- Œsophagites érosives ;
- Syndrome de *Zollinger-Ellison* ;
- Dyspepsie non-ulcéreuse ;
- Prévention des lésions gastriques induites par les AINS ;
- Éradication de *Helicobacter pylori* (en association).

⚠ **Effets indésirables possibles :**

- Troubles digestifs : nausées, diarrhées, douleurs abdominales ;
- Céphalées, vertiges ;
- Réactions cutanées (rash, urticaire) ;
- Hypomagnésémie (rare, en cas d'utilisation prolongée) ;
- Risque d'infections digestives ;
- Risques liés à une hypochlorhydrie prolongée : malabsorption de vitamines (B12), fer, calcium, ...

⚠ **Contre-indications :**

- Hypersensibilité à l'oméprazole ou à un autre IPP ;
- Utilisation concomitante avec certains médicaments (comme le *Nelfinavir*),

📄 **Métabolisme :** Hépatique.

🕒 **Durée d'action :** 18 à 24 heures (effet prolongé malgré une demi-vie¹¹ courte ≈ 1 heure)

V-5-6- Mode d'action des IPP (exemple de l'oméprazole) :

L'oméprazole est une prodrogue¹² basique qui, après absorption intestinale et premier passage hépatique, atteint l'estomac sous forme inactive. En raison de leur nature de bases faibles, les IPP s'accumulent spécifiquement dans les canalicules¹³ sécrétoires acides des cellules pariétales¹⁴.

Dans cet environnement à pH très bas, l'oméprazole subit une double protonation (cycles pyridine et benzimidazole), à l'origine de sa transformation en « sulfénamide » cyclique, un métabolite réactif non-chiral.

¹¹ **Demi-vie :** aide à définir le rythme des prises (posologie) : un médicament qui a une demi-vie de 6 heures (après 6 h : 50 % de la dose initiale demeure dans le sang, après 12 h : 25 %, ... etc.).

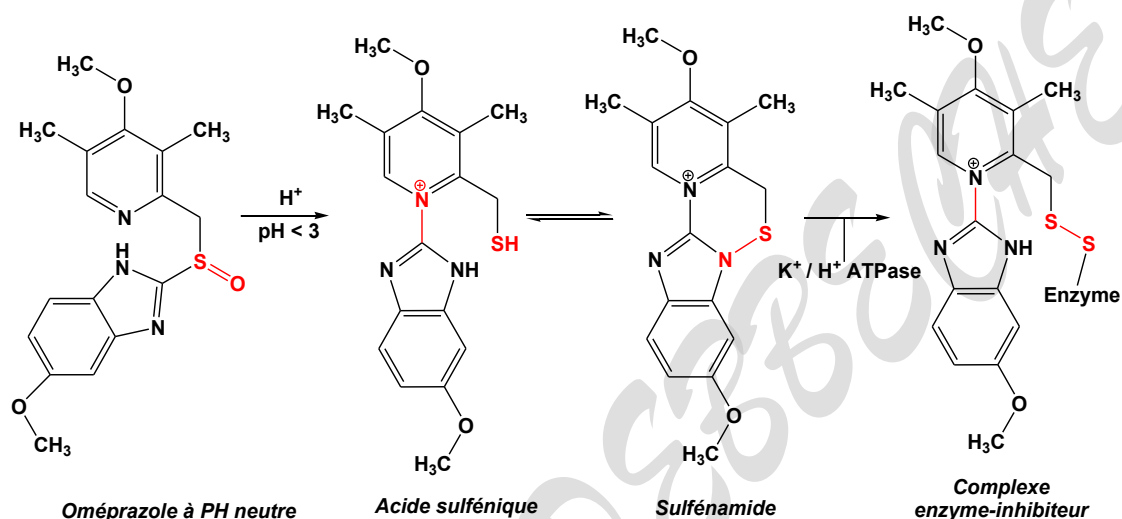
¹² **Prodrogue :** médicament qui, après administration, est converti par l'organisme en médicament pharmacologiquement actif.

¹³ **Canalicules :** petit canal, petit conduit de l'organisme.

¹⁴ **Pariétales :** de la paroi.

Ce dernier se lie alors de manière covalente, via des ponts disulfures ($S - S$), à des résidus cystéine de la ($H^+ / K^+ - ATPase$) (notamment Cys 813), inhibant irréversiblement cette pompe à protons.

L'effet, ciblé sur la muqueuse gastrique, est prolongé du fait de la nécessité de synthétiser de nouvelles pompes pour rétablir la sécrétion acide. Leur demi-vie étant de 18 à 24 heures, un seul comprimé permet généralement d'inhiber la sécrétion acide pendant près d'une journée :



V-5-7- L'ésoméprazole : un isomère actif de l'oméprazole aux propriétés optimisées :

L'ésoméprazole (nom commercial : **Inexium®**) est l'isomère (S) de l'oméprazole racémique (Mopral®), premier inhibiteur de la pompe à protons.

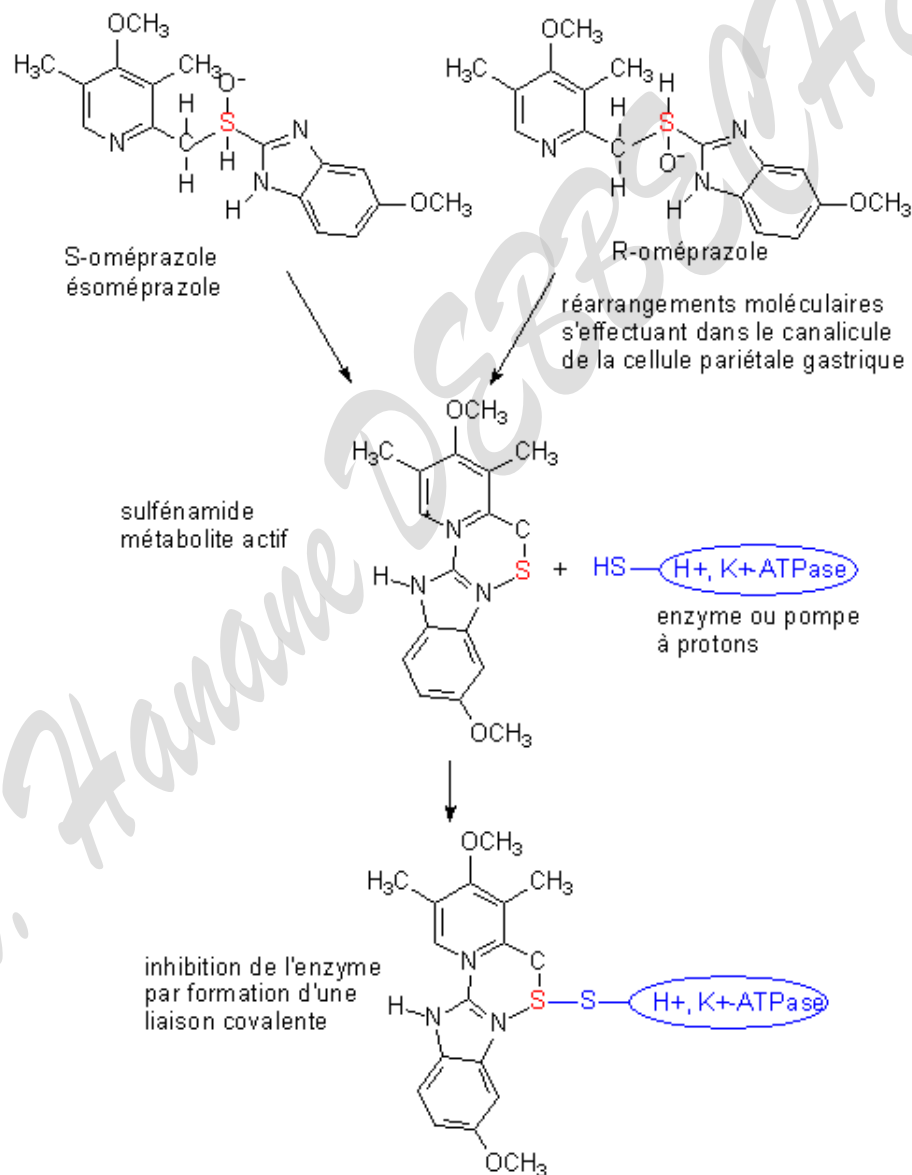
Alors que le Mopral® contient un mélange équimolaire des isomères (S) et (R), l'Inexium® est un énantiomère pur (S), commercialisé sous forme de comprimés gastro-résistants à 20 et 40 mg.

L'isomérisation de l'oméprazole provient de la présence d'un atome de soufre asymétrique, et non d'un carbone chiral.

Comme l'isomère (R), l'ésoméprazole est activé en milieu acide pour donner un « sulfénamide » réactif, métabolite non-chiral responsable de l'inhibition irréversible de la pompe à protons ($H^+ / K^+ - ATPase$) des cellules pariétales gastriques.

Bien que le produit actif final soit identique pour les deux énantiomères, l'ésoméprazole présente des propriétés pharmacocinétiques plus stables, avec une biodisponibilité¹⁵ améliorée et une variabilité interindividuelle¹⁶ réduite.

Le schéma d'activation illustre sa transformation en milieu acide, où la molécule forme un pont disulfure avec une cystéine de l'enzyme cible, entraînant l'inhibition durable de la sécrétion acide gastrique.

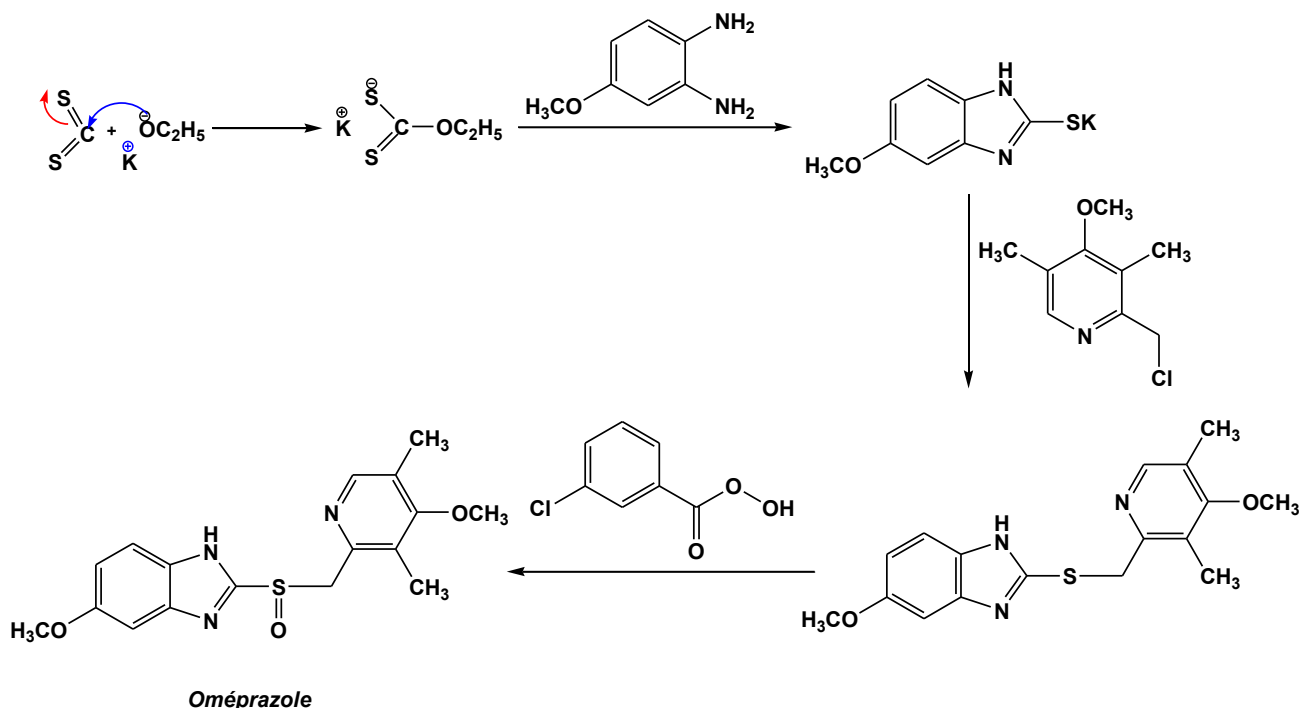


¹⁵ **Biodisponibilité** : fraction d'un médicament qui atteint la circulation sanguine sous forme inchangée, ainsi que la vitesse d'apparition de cette forme active. Exemple : une biodisponibilité orale de 40 % signifie que seulement 40 % de la dose ingérée atteint le sang.

¹⁶ **Variabilité interindividuelle** : Différences entre les individus dans la manière dont leur organisme réagit à un même médicament ou une même substance : Elle dépend de plusieurs facteurs : génétique, âge, sexe, poids, alimentation, état de santé ou prise d'autres médicaments. **En bref** : chacun réagit différemment à un traitement.

V-5-8- Synthèse de l'oméprazole :

L'oméprazole, inhibiteur de la pompe à protons ($H^+/K^+ - ATPase$), est un benzimidazole substitué relié à un noyau pyridinique par un pont méthylsulfinyl ($-S(O) - CH_2-$).



Cette synthèse comprend :

- 1) La formation d'un thiolate servant d'intermédiaire nucléophile soufré.
- 2) La cyclisation avec l'o-méthoxy-p-phénylènediamine pour former le noyau benzimidazole.
- 3) La substitution nucléophile sur un dérivé chloropyridinique pour relier les deux cycles.
- 4) L'oxydation sélective du soufre en sulfoxyde, étape-clé pour l'activité biologique.

Le produit final, l'oméprazole, est obtenu sous forme racémique ; son énantiomère (*S*) correspond à l'ésoméprazole.

V-6- Les antagonistes des récepteurs H2 à l'histamine (antihistaminiques H2) :

Les antihistaminiques de type H2 (ou anti-H2) sont des médicaments indiqués dans le traitement du reflux gastro-œsophagien (RGO) et des ulcères gastro-duodénaux (UGD).

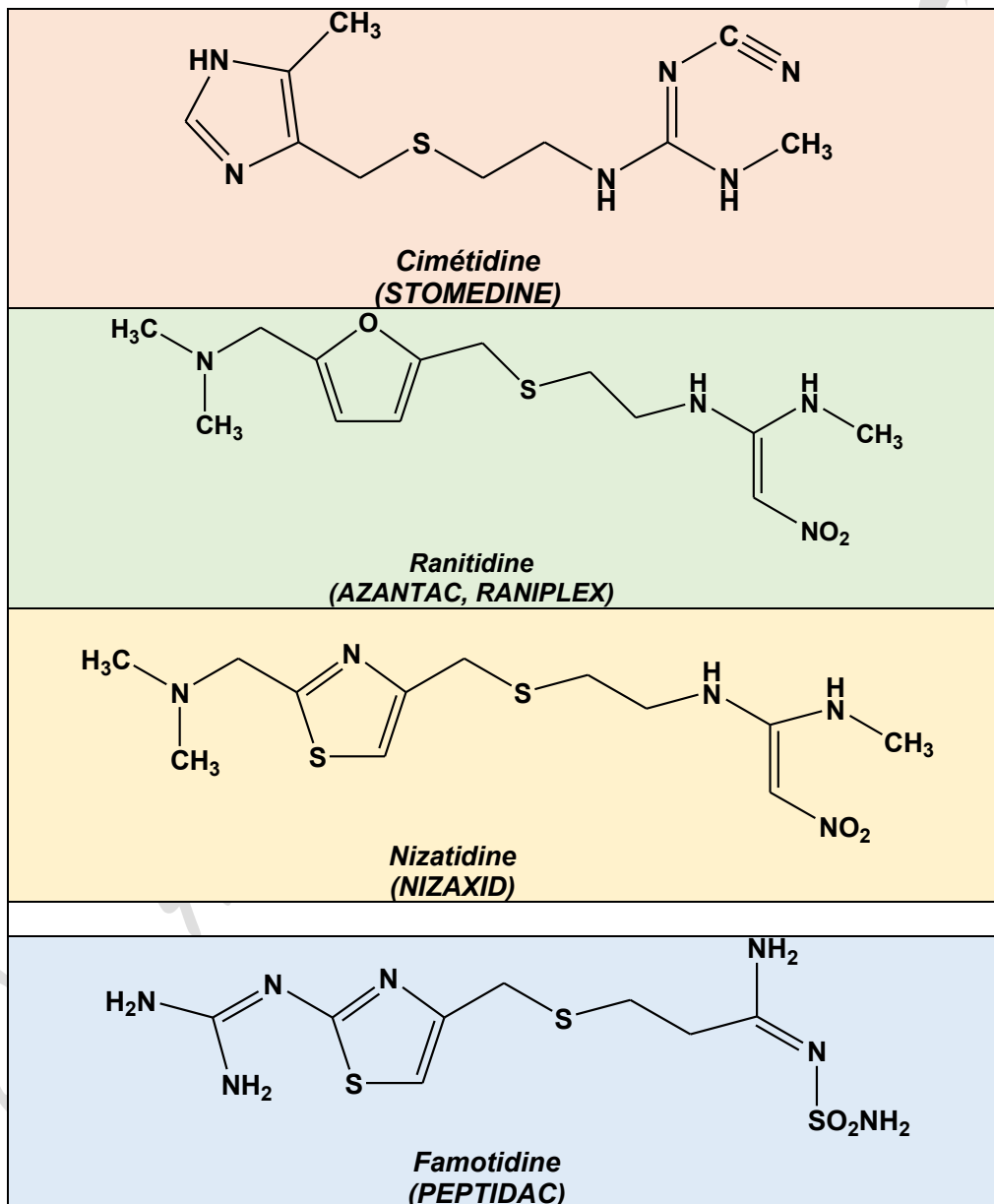
Bien qu'efficaces, les anti-H2 sont moins puissants que les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), ce qui explique leur utilisation décroissante en pratique clinique.

Plusieurs molécules appartiennent à cette classe, et leur dénomination commune internationale (DCI) se termine généralement par le suffixe *-tidine*.

Exemples : *cimétidine, ranitidine, nizatidine, famotidine.*

❖ **Remarque :**

La **ranitidine** a été retirée du marché dans de nombreux pays à partir de 2020 (notamment en Europe et aux États-Unis), en raison de la présence d'impuretés potentiellement cancérigènes



V-6-1- Cas d'usage des anti-H2 :

Les anti-H2 sont indiqués dans les situations suivantes :

- Ulcère gastrique ou duodéal évolutif,

- Œsophagite secondaire à un reflux gastro-œsophagien (RGO),
- Traitement d'entretien de l'ulcère duodénal,
- Syndrome de *Zollinger-Ellison* (hypersécrétion acide liée à une tumeur gastrinome).

Bien que les IPP soient actuellement privilégiés dans la majorité de ces indications en raison de leur efficacité supérieure, les anti-H2 restent utilisés chez les patients intolérants aux IPP, ou lorsque ces derniers sont contre-indiqués.

V-6-2- Mécanisme d'action des antihistaminiques H2 (anti-H2) :

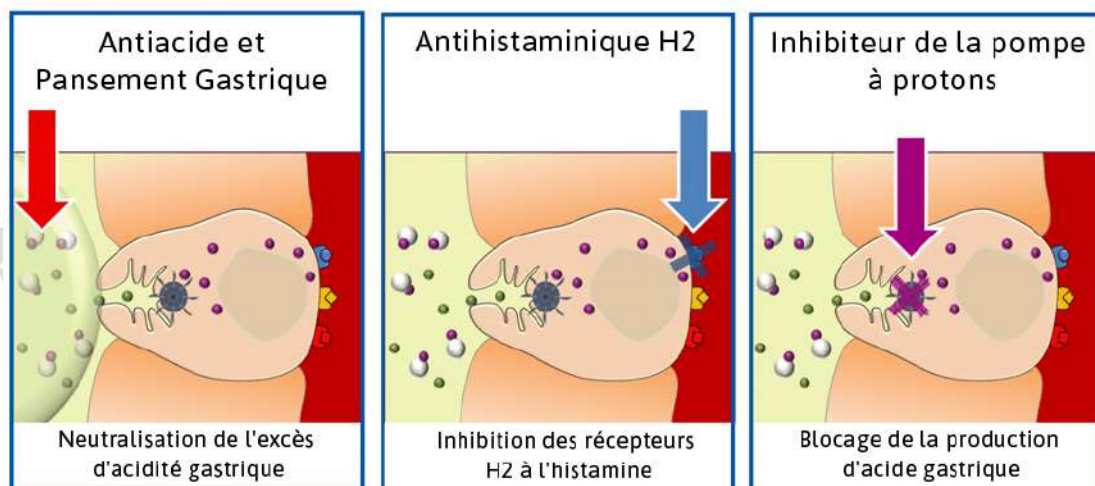
Les anti-H2 sont des médicaments qui réduisent la sécrétion d'acide gastrique en bloquant les récepteurs (H2) situés sur les cellules pariétales de l'estomac.

En temps normal, ces récepteurs sont activés par l'histamine, une molécule libérée sous l'action d'une hormone digestive (la gastrine), notamment après les repas. Cette activation stimule la production d'acide chlorhydrique (*HCl*) dans l'estomac.

En bloquant l'interaction entre l'histamine et son récepteur, les anti-H2 limitent la production acide. Ils sont utilisés dans le traitement du reflux gastro-œsophagien et des ulcères, bien qu'ils soient moins efficaces que les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP).

Traitement du reflux gastro-oesophagien par médicaments

Reflux-Gastro-Oesophagien.com



V-6-3- Tolérance et effets secondaires des anti-H2 :

Les antihistaminiques sont généralement bien tolérés. Cependant, ils peuvent générer des effets secondaires qui peuvent apparaître et se manifester sous la forme de :

- Troubles digestifs : diarrhée, douleurs abdominales, liés à une perturbation du processus de digestion,
- Céphalées, fatigue, fièvre modérée,
- Éruptions cutanées,
- Bradycardie (ralentissement du rythme cardiaque),
- Effets endocriniens (rares) : galactorrhée (sécrétion lactée anormale), gynécomastie (augmentation du volume des seins chez l'homme),
- Douleurs musculaires,
- Interactions médicamenteuses possibles avec certains anticoagulants oraux, benzodiazépines, bêtabloquants (antihypertenseurs) et médicaments antirejet (immunosuppresseurs).

⚠ Effets indésirables plus rares mais graves :

- Pneumonie,
- Péritonite¹⁷,
- Entérocolite nécrosante¹⁸,
- Infection à *Clostridium difficile* (bactérie responsable de diarrhées sévères),
- Cancers digestifs (foie, estomac),
- Fractures (notamment de la hanche chez le sujet âgé, en lien avec l'hypochlorhydrie prolongée).

Des carences en vitamine B12 peuvent apparaître après un long traitement par les anti-H2, ce qui est également observable chez les patients utilisant les IPP en chronique.

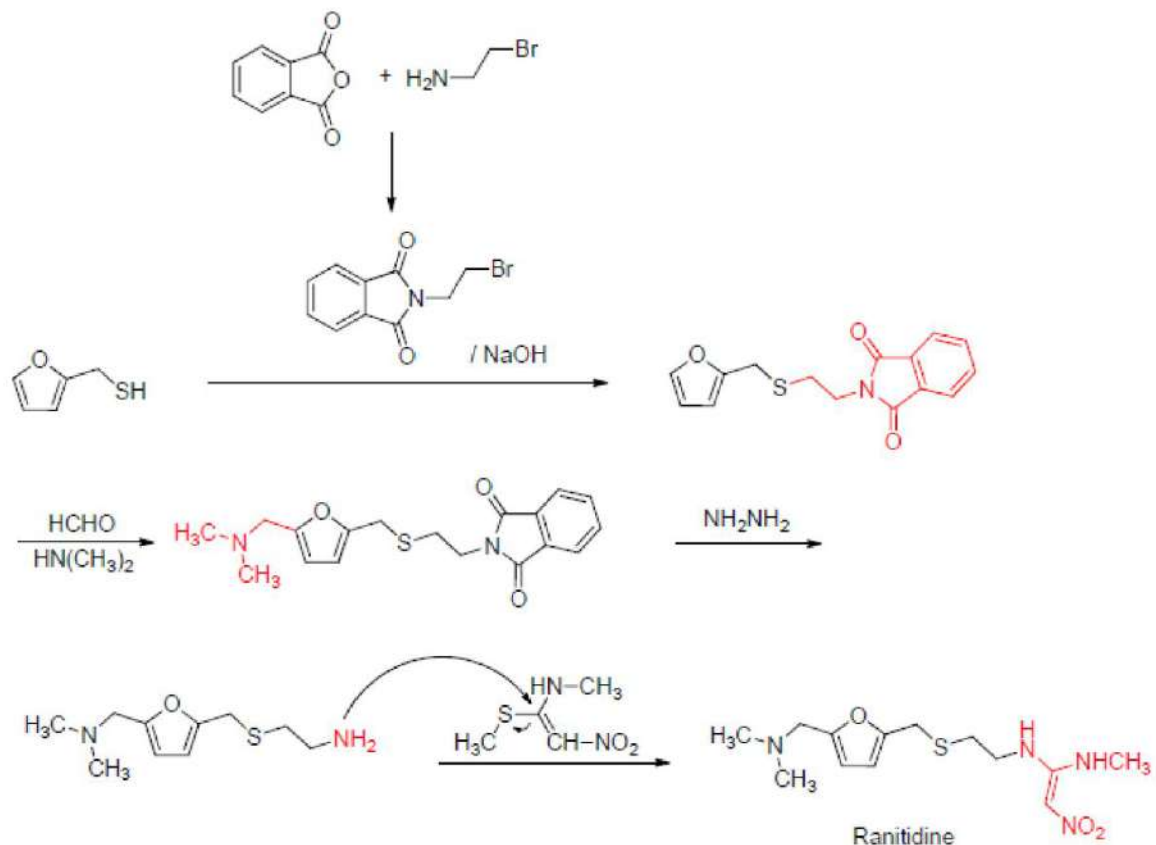
V-6-4- Synthèse des anti-H2, la ranitidine :

Son nom chimique selon l'IUPAC :

N-[[[(diméthylamino)-méthyl]-5-furfuryl]-thio]-2-éthyl]-N'-méthyl-2-éthènediamine-1,1-chlorhydrate.

¹⁷ **Péritonite** : inflammation aiguë du péritoine, souvent causée par une infection bactérienne liée à la perforation d'un organe digestif (appendice, estomac...) ou par une agression chimique (bile, suc gastrique). C'est une urgence médicale grave pouvant conduire à une septicémie

¹⁸ **Entérocolite nécrosante (ECN)** : inflammation sévère de l'intestin pouvant aller jusqu'à la nécrose d'une portion intestinale. Elle touche surtout les nouveau-nés prématurés, mais peut aussi survenir chez des adultes fragilisés ou immunodéprimés.



V-6-5- Relations structure-activité (SAR) de la ranitidine :

- Le groupement nitroéthène-aminal joue un rôle-clé dans l'activité anti-H₂ de la molécule.
- Le remplacement de l'atome de soufre (S) par un groupement méthylène (CH_2) entraîne une diminution significative de l'activité.
- Le rapprochement du soufre vers le noyau aromatique (cycle furanne) diminue l'efficacité thérapeutique.
- Une substitution au niveau du carbone C-3 du cycle furanne par un groupement méthylène (CH_2) supprime l'activité pharmacologique de la ranitidine.

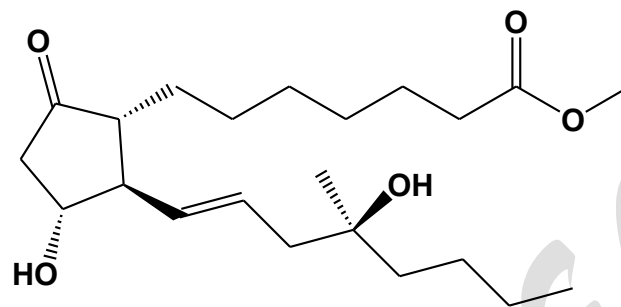
V-7- Les analogues des prostaglandines :

Ces molécules agissent par « cytoprotection » directe, en renforçant la barrière muqueuse gastrique. Elles stimulent la production de mucus et la sécrétion de bicarbonates, augmentent le flux sanguin muqueux, et réduisent la sécrétion acide par action sur les cellules pariétales.

L'utilisation des analogues des prostaglandines reste limitée en pratique, en raison d'un profil de tolérance moins favorable comparé aux autres antiulcéreux (notamment les IPP).

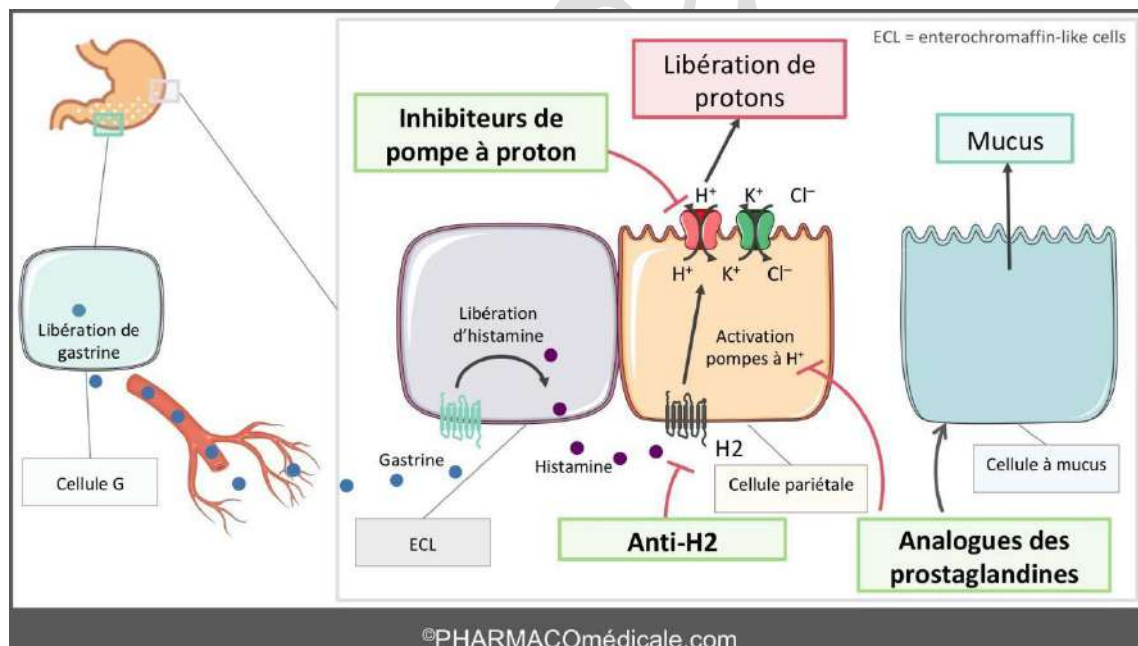
Exemple :

Le misoprostol utilisé surtout en prévention des ulcères induits par les AINS, notamment chez les patients à risque. C'est un analogue synthétique de la prostaglandine (E_1), utilisé autrefois dans la prise en charge des ulcères gastriques et duodénaux, ainsi que dans la prévention ou la gestion des gastrites induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).



Misoprostol

Le schéma suivant illustre le mécanisme de la sécrétion acide gastrique et les principales cibles des médicaments antiulcéreux.



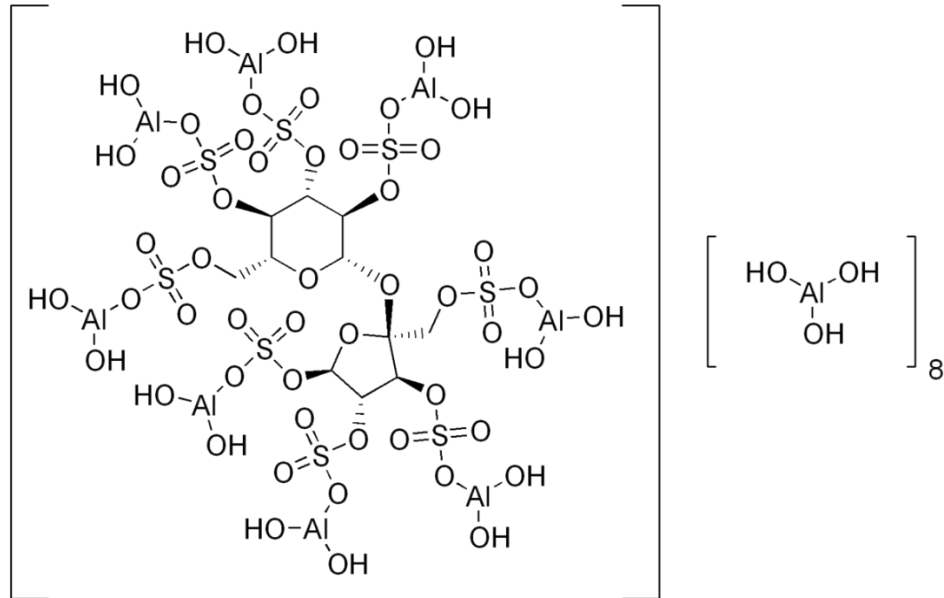
V-8- Les antiulcéreux topiques (sucralfates) :

Le sucralfate appartient à la classe des médicaments appelés « agents cytoprotecteurs gastroduodénaux ». Il est utilisé dans le traitement :

- Des ulcères gastriques et duodénaux,
- Du reflux gastro-œsophagien (RGO),

- Des gastrites (inflammations de la muqueuse gastrique),
- Ainsi qu'en prévention des ulcères duodénaux et des ulcères de stress.

La formule développée du sucralfate ($C_{12}H_{30}Al_8O_{51}S_8$) est illustrée ci-après :



L'efficacité du sucralfate chez les personnes infectées par la bactérie *Helicobacter pylori* est limitée. Il est cependant utilisé, sous forme de suspension, chez les patients gravement malades pour prévenir les hémorragies liées aux ulcères de stress.

Le sucralfate agit en formant un film protecteur sur la surface de l'ulcère, isolant ainsi la lésion des sécrétions acides de l'estomac, ce qui favorise la cicatrisation. Ce médicament est commercialisé sous différents noms de marque et existe sous plusieurs formes pharmaceutiques :

V-8-1- Exemples des médicaments du "sucralfate" :



V-8-2- Effets indésirables (EI) du sucralfate :

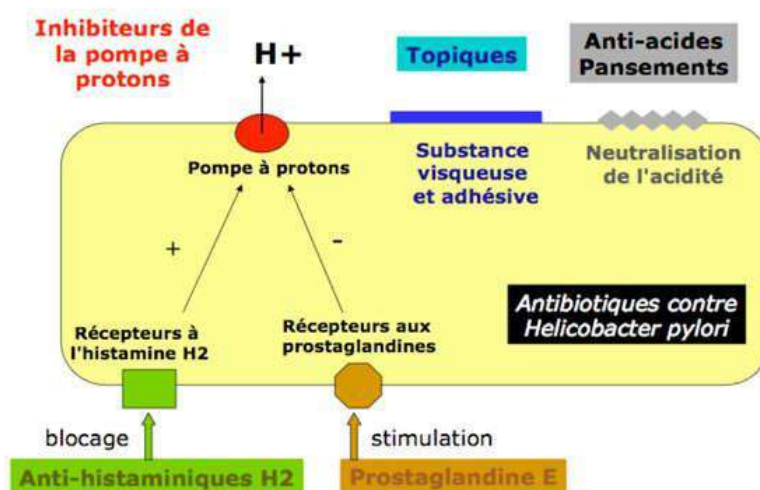
- Constipation (effet secondaire le plus fréquent),
- Diarrhée,

- Crampes abdominales ou douleurs gastriques,
- Indigestion (dyspepsie),
- Éruption cutanée, urticaire ou démangeaisons,
- Maux de tête, douleurs dorsales,
- Étourdissements, sensations de tête légère,
- Nausées, sécheresse buccale.

Les effets indésirables graves, tels que l'obstruction intestinale (notamment en cas d'usage prolongé chez des patients à risque, comme en présence de sténose¹⁹ ou de dysphagie²⁰), restent rares.

❖ **Remarques :**

- 1) Il existe des produits à base de sels d'aluminium et de magnésium lesquels, de par leur pouvoir tampon et neutralisant, ont la propriété de diminuer l'acidité gastrique. Ce sont les "**antiacides**" qui ont pour rôle, de neutraliser ou réduire l'acidité, notamment, celle du suc gastrique. Leur efficacité est relativement brève (de 30 à 60 minutes), et est quelquefois suivie d'un rebond d'acidité (phénomène de rebond). Les antiacides sont moins efficaces sur la cicatrisation des ulcères gastroduodénaux, que les médicaments antisécrétoires gastriques.
- 2) Le schéma ci-dessous résume les différentes classes de médicaments antisécrétoires gastriques :



¹⁹ **Sténose** : rétrécissement anormal d'un conduit ou d'une ouverture, le plus souvent d'un vaisseau sanguin ou d'un canal.

²⁰ **Dysphagie** (ou trouble de la déglutition) : difficulté ou incapacité à avaler.

V-9- Conclusion :

Les antisécrétoires gastriques ont transformé la prise en charge des pathologies liées à l'hypersécrétion acide.

En modulant la production d'HCl à différents niveaux, ils permettent de réduire l'agressivité du suc gastrique et de favoriser la cicatrisation des muqueuses digestives.

Les anti-H₂ ont marqué la première étape de cette évolution, offrant une réduction rapide de l'acidité, mais limitée par l'échappement tachyphylactique.

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ont ensuite constitué un progrès majeur, grâce à une inhibition profonde et prolongée.

Le choix thérapeutique dépend de la sévérité, de la rapidité d'action recherchée et du profil du patient. Cette évolution illustre comment la compréhension fine des mécanismes physiologiques permet de développer des traitements ciblés, efficaces et sûrs.

Dr. Hanane

VI- Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) :

Les anti-inflammatoires se répartissent en deux grandes classes :

- Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS), ou corticoïdes, généralement plus puissants ;
- Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS), définis par opposition aux corticoïdes.

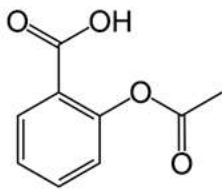
Les AINS font l'objet de ce chapitre, dans lequel seront présentés leur mécanisme d'action, leurs indications thérapeutiques, leurs effets indésirables, ainsi que leurs principales contre-indications.

VI-1- Définition des AINS :

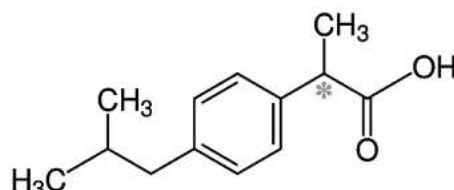
Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) sont des médicaments synthétiques, souvent acides et liposolubles, dépourvus de structure stéroïdienne.

Ils appartiennent à des familles chimiques variées et sont utilisés pour soulager les symptômes de l'inflammation (douleur, rougeur, gonflement), sans en traiter la cause.

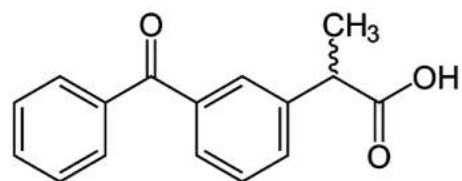
Parmi les AINS les plus connus figurent **l'aspirine**, **l'ibuprofène** et **le kétoprofène** :



Aspirine



Ibuprofène



Kétoprofène

VI-2- Définition de l'inflammation :

L'inflammation est une réaction de défense physiologique du système immunitaire en réponse à une agression physique, chimique ou infectieuse.

Elle se manifeste par les quatre signes classiques :

- Rougeur,
- Chaleur,
- Œdème (gonflement),
- Douleur.

Ce processus commence par la libération de médiateurs chimiques (comme l'histamine) qui provoquent une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité capillaire, d'où la formation de l'œdème.

La stimulation des terminaisons nerveuses engendre la douleur, tandis que les leucocytes (globules blancs) participent à la réparation tissulaire.

❖ **Exemple de formation d'un œdème :**

Un œdème peut se former lorsque les reins n'éliminent pas correctement l'excès de sel. Ce déséquilibre hydrosodé provoque une rétention d'eau, qui s'accumule dans les tissus au lieu d'être éliminée, entraînant un gonflement anormal, appelé œdème.

❖ **Remarque :**

L'inflammation vise à rétablir l'**homéostasie**, c'est-à-dire l'équilibre interne perturbé par une agression (infection, traumatisme, ... etc.).

VI-3- Propriétés pharmacologiques des AINS :

Les AINS présentent plusieurs propriétés communes :

- **Antalgiques (ou analgésiques)** : soulagent la douleur,
- **Antipyrétiques** : abaissent la fièvre,
- **Anti-inflammatoires** : à doses plus élevées, réduisent les signes de l'inflammation,
- **Antiagrégants plaquettaires** : (certains, comme l'aspirine à faible dose) limitent l'agrégation des plaquettes, ce qui diminue le risque de thrombose et aide à prévenir les caillots.

❖ **Remarque terminologique :**

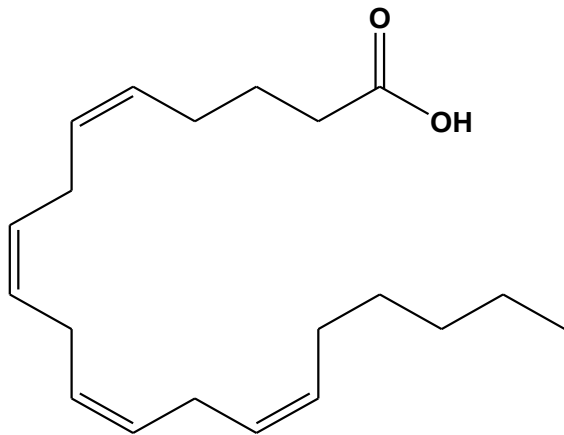
Les termes *antalgique* et *analgésique* sont souvent employés comme synonymes. Le premier est généralement réservé aux médicaments légers (paracétamol, aspirine), le second à ceux d'action plus puissante (morphine).

VI-4- Mode d'action des AINS :

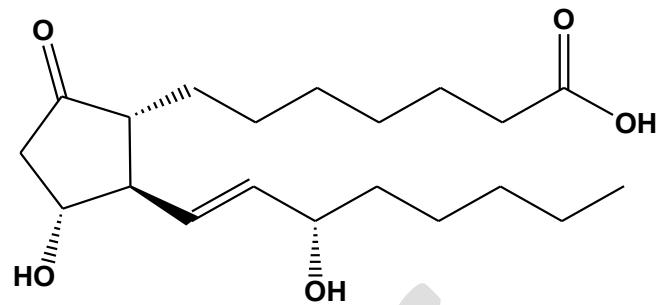
Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) exercent leur action principale en inhibant les enzymes cyclo-oxygénases (COX), responsables de la transformation de l'acide arachidonique en prostaglandines (PGE₂)¹.

Ces prostaglandines jouent un rôle-clé dans la **douleur**, la **fièvre** et la **réaction inflammatoire**.

¹ **Prostaglandine E de série 2** (issue de l'acide arachidonique à 20 carbones, contenant deux doubles liaisons) : **PGE₂** (**prostaglandine E₂**) : médiateur lipidique dérivé de l'acide arachidonique, produit sous l'action des enzymes COX.



L'acide arachidonique



La prostaglandine

VI-4-1- Les cyclo-oxygénases (COX-1 et COX-2) :

Il existe deux isoformes principales des cyclo-oxygénases : **COX-1** et **COX-2**, qui se distinguent par leur **mode d'expression**, leur **localisation tissulaire** et leurs **fonctions biologiques**. Bien qu'elles catalysent la même réaction (la conversion de l'acide arachidonique en prostaglandines), leurs rôles dans l'organisme sont distincts et complémentaires.

VI-4-1-1- COX-1 (isoforme constitutive à fonction protectrice) :

Identifiée en 1971, la COX-1 est une enzyme constitutive, exprimée en permanence dans la plupart des tissus. Elle produit des prostaglandines protectrices impliquées dans le maintien de fonctions physiologiques essentielles :

- Protection de la muqueuse gastrique,
- Maintien du débit sanguin rénal,
- Synthèse du thromboxane A_2 (TXA_2), favorisant la vasoconstriction et l'agrégation plaquettaire.

Ainsi, la COX-1 participe au bon fonctionnement de l'organisme grâce à la production continue de prostaglandines à rôle protecteur. Son inhibition par les AINS peut toutefois perturber ces mécanismes et provoquer :

- Des lésions gastro-duodénales (ulcères, douleurs, hémorragies),
- Une altération de la fonction rénale,
- Un risque hémorragique accru lié à la diminution de l'agrégation plaquettaire.

VI-4-1-2- COX-2 (isoforme inductible) :

Découverte en 1990, la COX-2 est une enzyme inductible, exprimée en réponse à une stimulation inflammatoire. Elle est particulièrement active dans les vaisseaux sanguins, les reins et le cerveau lors des processus inflammatoires.

La COX-2 catalyse la formation de prostaglandines pro-inflammatoires, responsables des principaux signes cliniques de l'inflammation : douleur, fièvre et œdème. Son inhibition, qu'elle soit sélective ou non, explique les effets thérapeutiques majeurs des AINS :

- Anti-inflammatoires,
- Antalgiques,
- Antipyrétiques.

VI-4-1-3- Comparaison des rôles physiologiques et inflammatoires de COX-1 et COX-2 :

Bien que les deux isoformes possèdent une activité catalytique similaire, leurs rôles physiologiques et pathologiques diffèrent nettement :

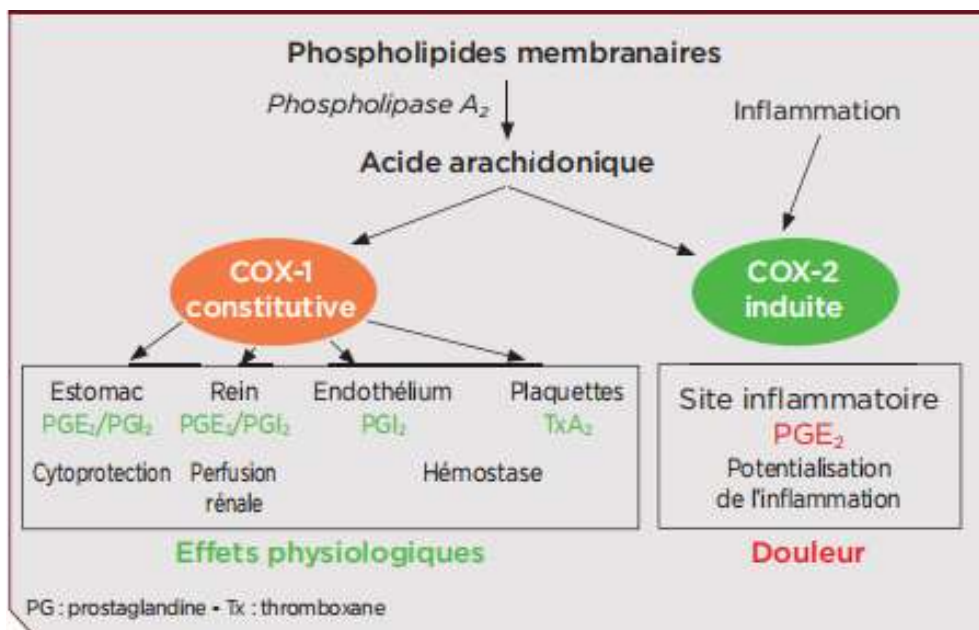
- La COX-1, exprimée de manière constitutive, assure la production de prostaglandines protectrices impliquées dans l'homéostasie (muqueuse gastrique, fonction rénale, coagulation).
- La COX-2, induite lors de l'inflammation, génère des prostaglandines pro-inflammatoires responsables de la douleur, de la fièvre et de la vasodilatation locale.

Ces isoformes exercent donc des fonctions complémentaires :

- La COX-1 contribue au maintien des fonctions physiologiques,
- La COX-2 intervient dans la réponse inflammatoire et la douleur.

Cette distinction est essentielle pour comprendre les effets thérapeutiques et indésirables des AINS, selon leur sélectivité enzymatique.

Le schéma ci-dessous illustre la voie métabolique de l'acide arachidonique et met en évidence le rôle respectif de COX-1 et COX-2 dans la synthèse des médiateurs physiologiques et inflammatoires :



VI-4-1-4- Conséquences pharmacologiques de l'inhibition des COX :

La plupart des AINS inhibent simultanément COX-1 et COX-2. Cette double inhibition explique à la fois leurs effets bénéfiques (soulagement de la douleur, de la fièvre et de l'inflammation) et leurs effets indésirables, notamment digestifs et rénaux.

La sélectivité enzymatique détermine donc l'équilibre entre efficacité thérapeutique et tolérance :

- L'inhibition de COX-2 produit les effets anti-inflammatoires, antalgiques et antipyrétiques,
- L'inhibition de COX-1 réduit la protection gastrique et rénale, provoquant ulcères et saignements digestifs.

Cette observation a conduit au développement d'AINS sélectifs de la COX-2 (coxibs), conçus pour améliorer la tolérance gastrique tout en conservant l'efficacité anti-inflammatoire.

Le tableau suivant résume les principales différences fonctionnelles entre COX-1 et COX-2 :

Tableau comparatif : principales différences entre COX-1 et COX-2

Caractéristiques	COX-1	COX-2
Expression	Constitutive (présente en permanence)	Inductible (produite en réponse à l'inflammation)
Localisation principale	Estomac, reins, plaquettes, endothélium	Tissus inflammatoires, vaisseaux, reins, cerveau

Rôle principal	Synthèse de prostaglandines protectrices	Synthèse de prostaglandines pro-inflammatoires
Conséquences de l'inhibition	Effets indésirables digestifs et rénaux	Effets thérapeutiques : anti-inflammatoire, analgésique, antipyrétique
Type d'AINS concernés	AINS non sélectifs	AINS sélectifs (coxibs)
Objectif thérapeutique	—	Réduire la toxicité gastro-intestinale tout en maintenant l'efficacité

La compréhension du rôle différencié de COX-1 et COX-2 permet d'expliquer la balance bénéfique / risque des AINS et l'intérêt du développement des inhibiteurs sélectifs.

❖ **Remarque :**

Une COX-3, variante de la COX-1, a été identifiée dans le système nerveux central au début des années 2000. Son rôle éventuel dans l'effet antipyrétique du paracétamol reste hypothétique et non-confirmé expérimentalement.

VI-4-2- Sélectivité des AINS vis-à-vis de COX-1 et COX-2 :

Les AINS se distinguent par leur degré de sélectivité envers les isoformes COX-1 et COX-2, ce qui conditionne leur profil d'efficacité et leur tolérance.

- Les AINS non-sélectifs (aspirine, ibuprofène, diclofénac) inhibent les deux enzymes → efficacité large, mais risque digestif accru.
- Les AINS sélectifs COX-2 (coxibs) ciblent préférentiellement la voie inflammatoire → meilleure tolérance gastrique, mais surveillance cardiovasculaire nécessaire.

Les études cliniques montrent que les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 réduisent de 30 à 50 % le risque d'ulcère gastrique symptomatique ou compliqué, comparativement aux AINS non-sélectifs. Cependant, certains coxibs (**rofécoxib**, retiré du marché) ont révélé un risque cardiovasculaire accru, lié à un déséquilibre entre prostacycline vasodilatatrice et thromboxane A_2 vasoconstricteur.

Le tableau ci-dessous résume les principales différences entre les deux catégories d'AINS :

Caractéristiques comparées	AINS non sélectifs (COX-1 + COX-2)	AINS sélectifs (COX-2)
Enzymes cibles	COX-1 et COX-2	COX-2 uniquement

Effet principal	Antalgique, antipyrétique, anti-inflammatoire	Anti-inflammatoire et antalgique
Tolérance digestive	Faible (ulcères, hémorragies)	Bonne tolérance gastrique
Risque cardiovasculaire	Modéré	Plus élevé selon la molécule
Exemples	Aspirine, ibuprofène, diclofénac	Célécoxib, étoricoxib, parécoxib

Les AINS sélectifs de la COX-2 représentent une avancée pharmacologique majeure, visant à concilier efficacité thérapeutique et sécurité d'emploi. Toutefois, leur prescription doit être individualisée, en tenant compte des risques digestif, rénal et cardiovasculaire propres à chaque patient.

VI-5- Principales familles des AINS :

Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) constituent une large classe de médicaments regroupant plusieurs familles chimiques. Celles-ci se distinguent par :

- Leur structure chimique,
- Leur durée d'action,
- Leur degré de sélectivité vis-à-vis de COX-1 et COX-2,
- Et leur profil de tolérance clinique.

La connaissance de ces différences est essentielle pour choisir le traitement le plus adapté à chaque patient.

Le tableau suivant présente une vue d'ensemble des principales familles d'AINS, leurs exemples représentatifs, leur sélectivité enzymatique, ainsi que leurs caractéristiques pharmacologiques :

Famille chimique	Exemples	Sélectivité COX	Indications principales	Particularités
■ Salicylés	Aspirine (acide acétylsalicylique)	Non-sélectif (COX-1 ++ / COX-2)	Douleurs légères, fièvre, prévention cardiovasculaire	Effet antiagrégant à faible dose ; toxicité digestive fréquente
■ Anthraniliques (fénamates)	Acide méfénamique	Non-sélectif	Dysménorrhées, douleurs modérées	Tolérance digestive moyenne ; risque d'allergie croisée avec l'aspirine
■ Arylacétiques	Diclofénac, indométacine	Non-sélectif (préférence COX-2)	Rhumatismes, arthrose, douleurs articulaires	Bonne efficacité anti-inflammatoire ; demi-vie courte
■ Arylpropioniques	Ibuprofène, kétoprofène, naproxène	Non-sélectifs	Douleurs, fièvre, inflammations chroniques	Bonne tolérance digestive ; usage fréquent

Oxicams	Piroxicam, méloxicam	Méloxicam : COX-2 ↑	Arthrose, polyarthrite, douleurs chroniques	Longue demi-vie (1 prise / jour) ; méloxicam mieux toléré
Coxibs (inhibiteurs sélectifs de COX-2)	Célécoxib, étoricoxib, parécoxib	Sélectif COX-2	Arthrose, polyarthrite rhumatoïde	Moins de toxicité digestive, mais surveillance cardiovasculaire requise

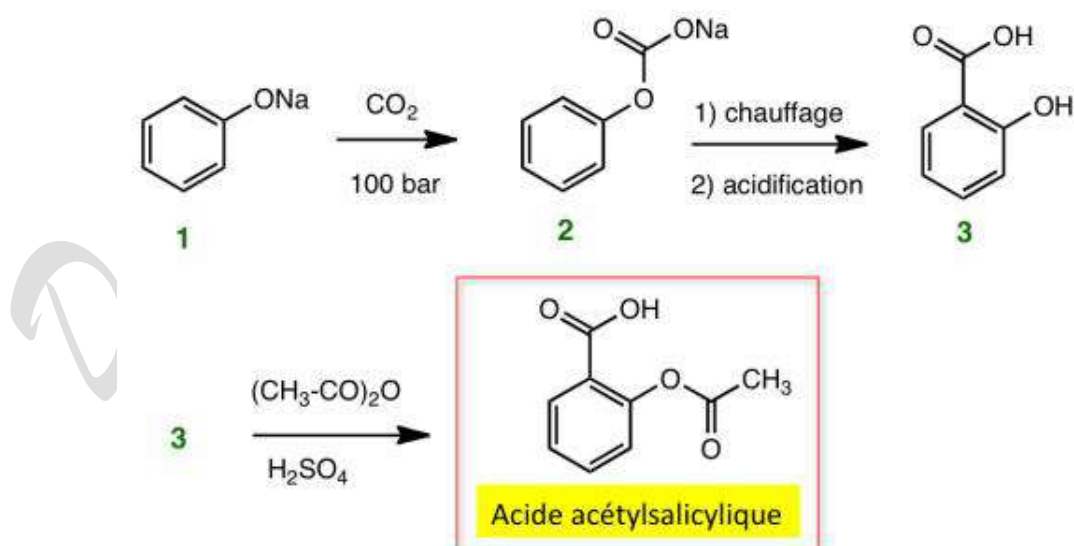
- **Rouge** : Non-sélectif (COX-1 ++ / COX-2) → risque digestif élevé ;
- **Orange** : Non-sélectif avec légère préférence COX-2 ;
- **Jaune** : Modérément sélectif COX-2 ;
- **Vert** : Sélectif COX-2 → meilleure tolérance digestive, vigilance CV (cardiovasculaire).

VI-5-1- Les salicylés :

Les salicylés constituent la plus ancienne famille d'AINS, dérivée de l'acide salicylique. Leur principal représentant est l'aspirine (acide acétylsalicylique, ASA), synthétisée en 1853 par Charles Gerhardt et développée sous sa forme thérapeutique actuelle par Felix Hoffmann à la fin du XIX^e siècle (ASPIRIN®).

VI-5-1-1- L'aspirine :

Sur le plan chimique, l'aspirine est un dérivé estérifié de l'acide salicylique, ce qui diminue son acidité en empêchant la formation d'une liaison hydrogène intramoléculaire. Sa synthèse s'effectue en deux étapes à partir de l'acide salicylique :



Étape 1 : Synthèse de l'acide salicylique (3)

- 1) La réaction de *Kolbe-Schmitt*, une carboxylation électrophile en ortho, permet la transformation du phénolate de sodium (1) en salicylate de sodium (2) par réaction avec du CO_2 sous haute pression (100 bars).
- 2) Le salicylate de sodium est ensuite chauffé, puis acidifié, afin d'obtenir l'acide salicylique (3).

Étape 2 : Acétylation de l'acide salicylique (3)

L'acide salicylique (3) réagit avec l'anhydride acétique, en présence de l'acide sulfurique jouant le rôle de catalyseur, pour former l'acide acétylsalicylique, plus connu sous le nom d'**aspirine**.

VI-5-1-2- Absorption et devenir de l'aspirine dans l'organisme :

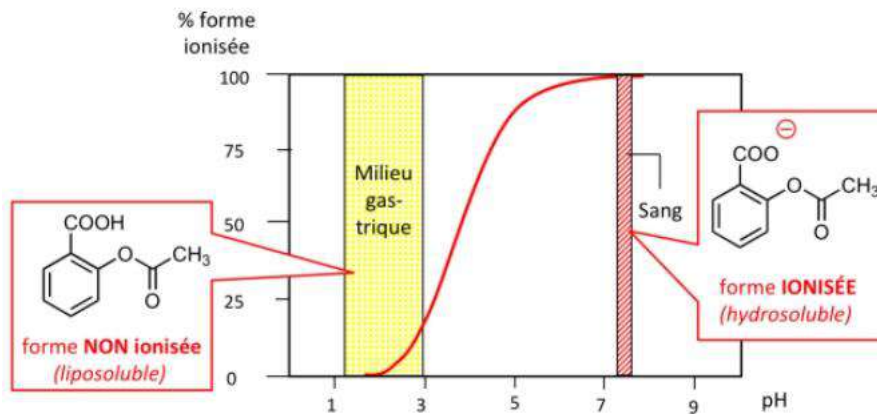
L'aspirine (acide acétylsalicylique) est un acide faible dont le pKa est d'environ 3,5. Selon le pH du milieu, elle peut exister sous forme non-ionisée (COOH), liposoluble, ou sous forme ionisée (COO⁻), hydrosoluble.

Elle est absorbée sous forme non-ionisée dans l'estomac, puis agit sous forme ionisée dans le sang, en inhibant les enzymes responsables de l'inflammation :

Quand on prend un comprimé d'aspirine par voie orale, il passe d'abord dans l'estomac, puis dans l'intestin. Son comportement dépend du **pH**, c'est-à-dire si le milieu est **acide** (comme dans l'estomac) ou **basique** (comme dans le sang).

- ✓ **Dans l'estomac (milieu acide, pH ≈ 2) :** L'aspirine garde sa forme non-chargée (non-ionisée), ce qui lui permet de traverser facilement la paroi de l'estomac pour passer rapidement dans le sang. Elle est donc bien absorbée, ce qui explique sa mise en action rapide. Cependant, cette forme acide peut aussi irriter la muqueuse de l'estomac, en particulier à fortes doses ou en cas d'usage prolongé, provoquant parfois des douleurs ou des brûlures gastriques.
- ✓ Une fois dans **le sang** (pH ≈ 7,4, donc plus basique) : l'environnement est moins acide, donc l'aspirine change de forme et devient ionisée. Cette forme reste dans le sang et peut alors agir sur les enzymes responsables de la douleur et de l'inflammation.

Le schéma ci-dessous illustre cette transition entre forme non-ionisée et ionisée selon le pH :



Ionisation de l'aspirine en fonction du pH

VI-5-1-3- Mécanisme d'action de l'aspirine :

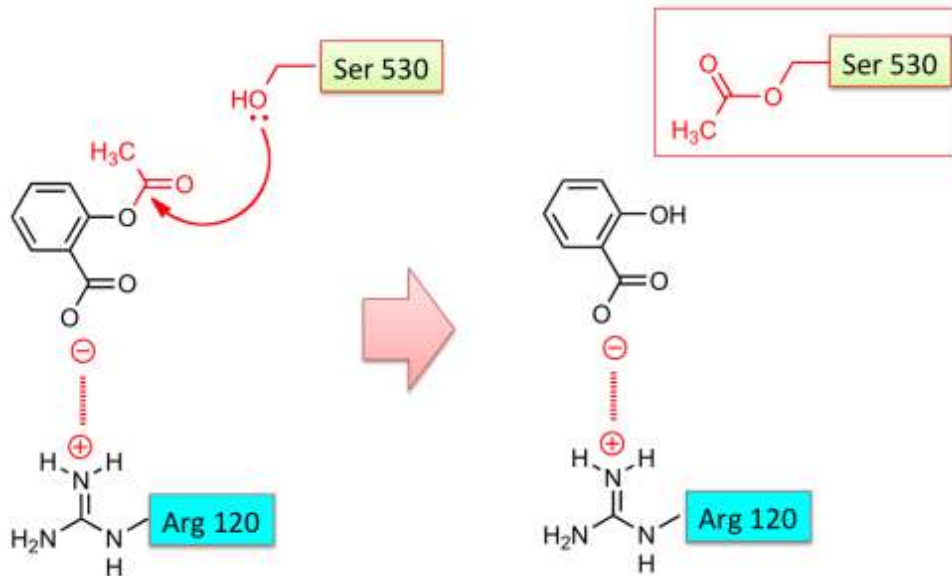
Pharmacologiquement, l'aspirine est un AINS non-sélectif des COX-1 et COX-2, possédant des propriétés anti-inflammatoires, antipyrétiques, antalgiques et antiagrégantes plaquettaires à faible dose. Elle est largement utilisée en prévention cardiovasculaire.

Elle agit en acétylant irréversiblement un résidu de sérine (Ser530) dans le site actif des COX, empêchant la fixation de l'acide arachidonique. Elle inhibe donc durablement la synthèse des prostaglandines et du thromboxane A₂.

L'enzyme reste inactive jusqu'à son renouvellement → Conséquence : l'effet persiste plusieurs jours, même après élimination du médicament.

Le schéma ci-dessous illustre l'interaction de l'acide acétylsalicylique avec la COX-1 suivant ces étapes :

- L'aspirine transfère son groupement acétyle au résidu Ser 530 ;
- Ce transfert empêche le substrat naturel (acide arachidonique) de se fixer au site actif ;
- L'inhibition est irréversible : la COX reste inactive jusqu'à sa dégradation.
- Le produit formé, acide salicylique, reste lié par interaction ionique à l'Arg 120.



Acétylation du site actif des (COX) par l'aspirine

VI-5-1-4- Effets pharmacologiques de l'aspirine selon la dose administrée :

Dose administrée	Effet principal
Faible (75–100 mg / j)	Antiagrégant plaquettaire
Modérée (500 mg - 1 g)	Antalgique et antipyrétique
Élevée (> 2 g / j)	Anti-inflammatoire

- À faible dose (75-100 mg / jour), l'aspirine a un effet antiagrégant plaquettaire : elle inhibe irréversiblement l'enzyme COX-1 dans les plaquettes, empêchant la production du thromboxane A2 (TXA2), une substance qui favorise la formation de caillots. Elle est donc utilisée en prévention des accidents cardiovasculaires (infarctus, AVC) chez les personnes à risque.
- À dose modérée à élevée (≈ 500 mg à 1 g), l'aspirine a des effets antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires, car elle bloque la synthèse des prostaglandines (via l'inhibition des COX-1 et COX-2), responsables de la douleur, de la fièvre et de l'inflammation.

VI-5-1-5- Effets indésirables communs à tous les salicylés :

- Irritation et ulcération gastrique,
- Risque de saignement digestif (dû à l'effet anti-COX-1 et à la diminution de la synthèse de prostaglandines protectrices).

Ces effets sont liés à l'activité acide et anti-COX des salicylés en général, même s'ils sont plus marqués avec l'aspirine, car elle est plus acide, et inhibe irréversiblement la COX-1 des plaquettes (→ saignement prolongé).

VI-5-1-6- Effets indésirables propres à l'aspirine :

- **Risque de syndrome de Reye²**: spécifique à l'aspirine (et à quelques salicylés apparentés) administrée chez l'enfant lors d'infections virales : Contre-indique formellement l'usage d'aspirine chez l'enfant, et on utilise le paracétamol à sa place.
- **Hypersensibilité (asthme à l'aspirine)** : liée surtout à l'inhibition irréversible de la COX-1 par l'aspirine. Les autres salicylés, qui inhibent plus faiblement la COX-1, provoquent rarement ce type de réaction.

VI-5-1-7- Propriétés pharmacocinétiques des salicylés (aspirine) :

Par voie orale : agit en 30 à 60 minutes après la prise.

Activité maximale en 1 à 2 heures.

Élimination urinaire rapide, demi-vie courte (2 à 3 heures pour le salicylate).

VI-5-2- Les dérivés anthraniliques (ou fénamates) :

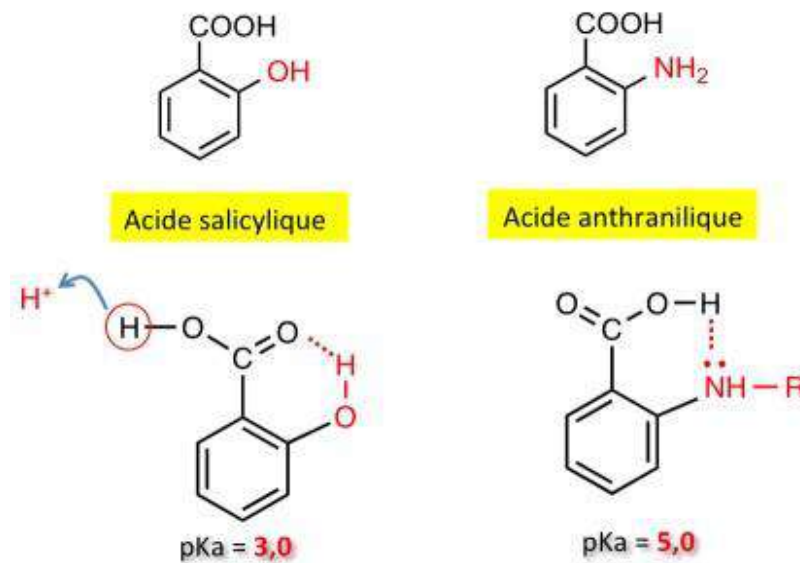
Les dérivés anthraniliques proviennent de l'acide anthranilique, analogue structurel de l'acide salicylique.

Ce sont des dérivés ortho-substitués de l'acide benzoïque, présentant une parenté structurale avec les salicylés, mais où l'oxygène est remplacé par un azote.

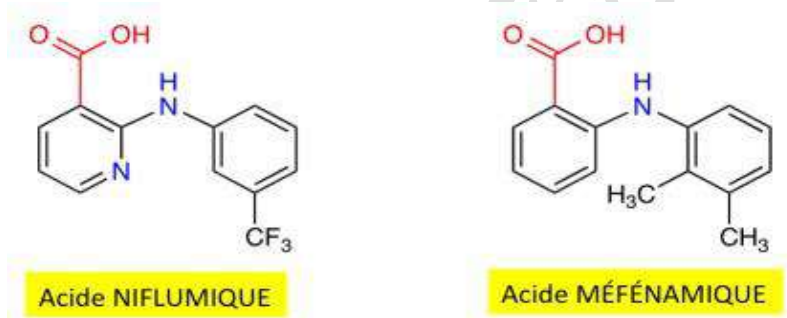
Ils possèdent une activité anti-inflammatoire et antalgique marquée, mais une tolérance digestive limitée.

L'acide anthranilique ($pKa = 5$), plus faible que l'acide salicylique ($pKa = 3$), contribue néanmoins à une meilleure tolérance de ses dérivés.

² **Syndrome de Reye** : Complication rare mais grave de l'aspirine chez l'enfant lors d'une infection virale (grippe, varicelle, ...) provoquant une atteinte du foie et du cerveau (vomissements, confusion, coma).



La famille des AINS anthraniliques ne comporte plus aujourd'hui que deux représentants, en l'occurrence l'acide *niflumique* et l'acide *méfénamique*.



Ces molécules ont des applications thérapeutiques particulières :

- L'**acide niflumique** est utilisé contre les douleurs post-opératoires au niveau de la sphère ORL et en stomatologie.
- L'**acide méfénamique** est utilisé en gynécologie pour traiter les règles douloureuses (algoménorrhées).

VI-5-2-1- Mécanisme d'action des dérivés anthraniliques :

Les AINS anthraniliques inhibent **réversiblement** les enzymes COX, sans liaison covalente.

Leur action repose sur :

- Une interaction ionique entre le carboxylate et l'Arg120 du site actif,
- Des interactions hydrophobes entre les noyaux aromatiques et l'enzyme.

- ❖ **Remarque** : En raison d'allergies croisées avec les salicylés, leur emploi doit être prudent chez les sujets allergiques à l'aspirine.

VI-5-2-2- Indications et effets indésirables des dérivés anthraniliques :

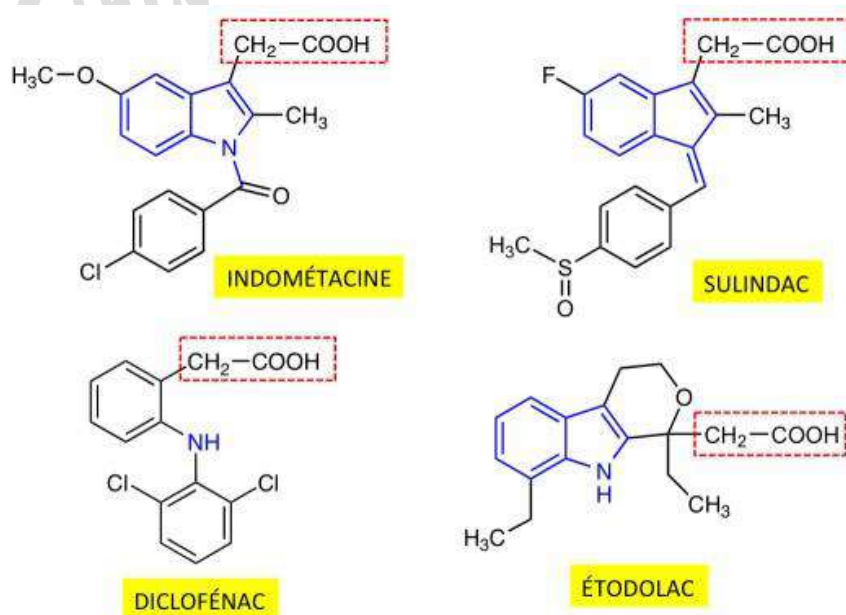
Molécule	Structure caractéristique	Indications	Effets indésirables	Remarques
Acide méfénamique	Dérivé méthylé de l'acide anthranilique	Dysménorrhées, douleurs légères à modérées	Troubles digestifs, somnolence	Usage limité à quelques jours
Acide niflumique	Dérivé fluoré de l'acide anthranilique	Douleurs articulaires, musculaires, post-opératoires	Irritations digestives, photosensibilité	Réservé à l'adulte

VI-5-2-2- Propriétés pharmacocinétiques des dérivés anthraniliques :

Par voie orale, les dérivés anthraniliques agissent dès 30 minutes après la prise, avec une activité maximale en 2 heures. Leur élimination est principalement urinaire, avec une demi-vie d'environ 24 heures.

VI-5-3- Les dérivés arylacétiques :

Dans cette famille d'AINS, un chaînon méthylène ($-CH_2-$) se trouve intercalé entre le noyau aromatique et le groupement carboxylique. Ce motif structural confère une certaine souplesse à la molécule et favorise son interaction avec le site actif de la COX. Certains dérivés possèdent en plus un cycle aromatique ou hétérocyclique sur le noyau central, influençant leur sélectivité et leur pharmacocinétique.



VI-5-3-1- Mécanisme d'action des dérivés arylacétiques :

Les dérivés arylacétiques sont des inhibiteurs réversibles des enzymes COX-1 et COX-2, agissant par fixation non-covalente sur leur site actif. Bien qu'ils partagent ce même mécanisme d'action, leurs structures chimiques variées influencent fortement leur sélectivité enzymatique, leur durée d'action ainsi que leur tolérance digestive :

+ Indométacine :

- Inhibiteur puissant des COX-1 et COX-2, par fixation réversible (non-covalente).
- Son efficacité est contrebalancée par une fréquence élevée d'effets indésirables (digestifs, neurologiques), limitant son usage prolongé en clinique.

+ Sulindac :

- Prodrogue dérivée de l'indométacine, activée *in vivo* en un métabolite inhibiteur non-covalent des COX.
- Meilleure tolérance digestive, due à la présence d'un groupe « méthyl-sulfoxyde » ($-CH_3 - SO$), en position *para*, pharmacologiquement inactif mais peu agressif pour la muqueuse.
- Durée d'action prolongée grâce à la stabilité des liaisons ($C - C$) et ($C - F$).

+ Diclofénac :

- Inhibiteur mixte des COX, avec une préférence marquée pour COX-2.
- Sa structure « diarylamine », distincte des autres dérivés arylacétiques, lui confère une forte affinité pour le site actif, ce qui explique son efficacité rapide et son profil anti-inflammatoire prononcé.
- Il présente une tolérance digestive modérée, globalement meilleure que celle de l'indométacine, mais nécessitant une surveillance à long terme.

+ Étodolac :

- Inhibition préférentielle de COX-2, avec préservation partielle de COX-1, ce qui permet de maintenir la synthèse de PGE₂, essentielle à la protection de la muqueuse gastrique. → Résultat : meilleure tolérance digestive à doses thérapeutiques.

VI-5-3-2- Propriétés pharmacocinétiques des arylacétiques :

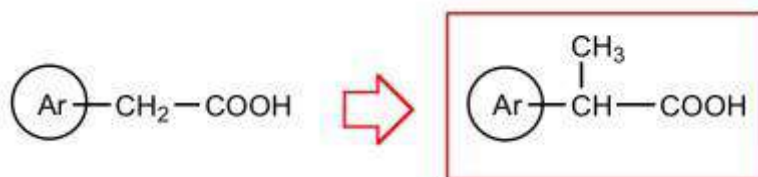
Par voie orale : agit en 30 à 60 minutes.

Activité maximale en 1 à 2 heures.

Élimination rapide, demi-vie courte (1 à 4 heures).

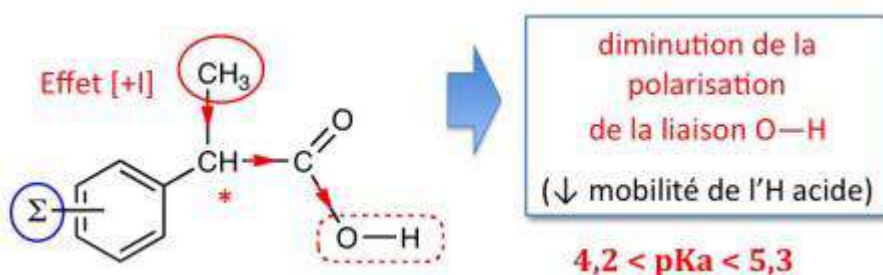
VI-5-4- Les dérivés arylpropioniques :

Les AINS « arylpropioniques » dérivent des « arylacétiques » par substitution d'un hydrogène du groupe ($-CH_2-$) par un groupe méthyle ($-CH_3$), formant ainsi une chaîne latérale à trois atomes de carbone. C'est cette structure qui justifie leur nom « arylpropioniques ».



VI-5-4-1- Effets électroniques des dérivés arylpropioniques :

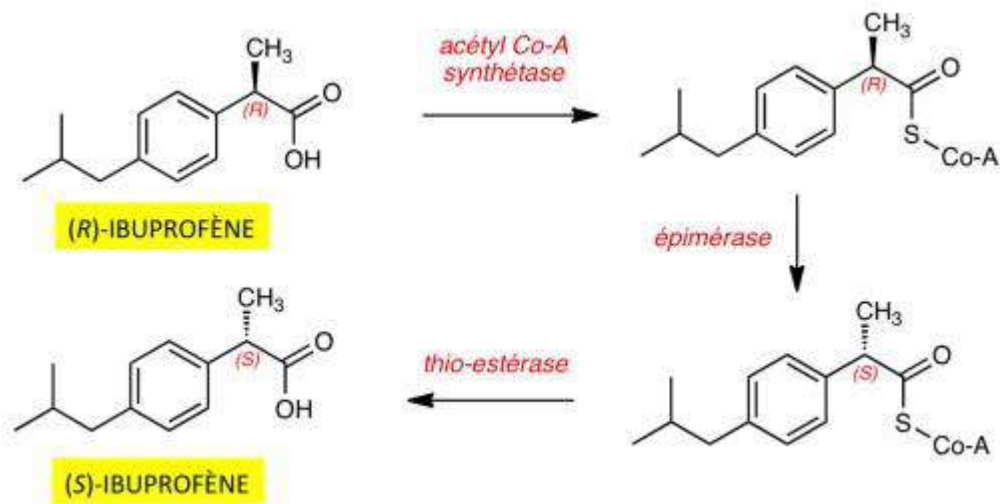
Par son effet inductif donneur (+I), le groupe ($-CH_3$), situé sur le carbone voisin du groupement acide, stabilise la liaison ($O-H$), rendant la libération du proton moins favorable et diminuant ainsi l'acidité du composé.



Ainsi, comparés aux dérivés arylacétiques, les arylpropioniques présentent des pK_a plus élevés. Ce sont des acides plus faibles, ce qui contribue à des effets indésirables digestifs généralement moins marqués que ceux des autres anti-inflammatoires non-stéroïdiens.

VI-5-4-2- Chiralité et activité des AINS arylpropioniques :

Dans la série des AINS arylpropioniques, le carbone en position (α) du groupe carboxylique constitue un centre chiral, dont seul l'énantiomère (S) présente une activité anti-inflammatoire significative. Lorsque ces molécules sont administrées sous forme racémique [$(R) + (S)$], un métabolisme spécifique peut entraîner une inversion de configuration du centre asymétrique, convertissant partiellement l'énantiomère (R) inactif en (S) actif. C'est le cas de l'ibuprofène, dont l'inversion chirale est représentée ci-dessous :



Inversion chirale lors du métabolisme de l'ibuprofène

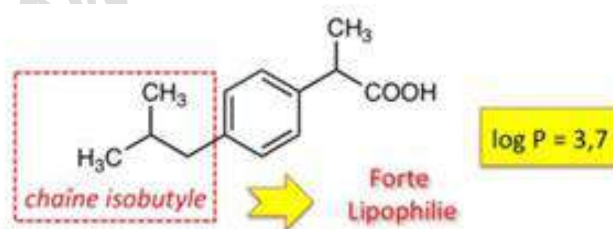
❖ **Remarque :**

Cette inversion chirale est observée pour l'ensemble des AINS arylpropioniques, où la forme (R), initialement inactive, est métabolisée en énantiomère actif (S). Ce phénomène explique pourquoi ces anti-inflammatoires sont généralement administrés sous forme racémique.

VI-5-4-3- Principaux AINS arylpropioniques :

a) Ibuprofène :

L'ibuprofène est l'un des anti-inflammatoires les mieux tolérés sur le plan gastrique.

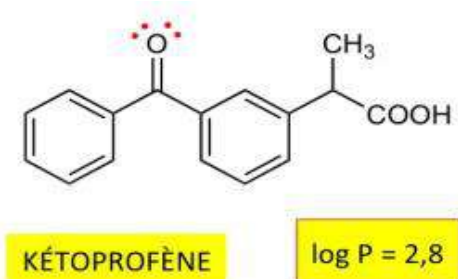


✚ **Structure de l'Ibuprofène :**

- Il est le seul AINS arylpropionique à posséder une chaîne latérale isobutyle (motif tétracarboné ramifié) ; sa forte lipophilie ($\log P \approx 3,7$) favorise une large diffusion tissulaire, y compris au niveau du système nerveux central, ce qui peut expliquer certains effets indésirables comme les vertiges ou céphalées.

- Après administration orale, l'ibuprofène est rapidement absorbé au niveau digestif. Il présente une forte liaison aux protéines plasmatiques (~ 99 %) et un temps de demi-vie court ($t_{1/2} \approx 2$ h). Son métabolisme hépatique, principalement par oxydation ou hydroxylation de la chaîne isobutyle, aboutit à des métabolites inactifs, éliminés par voie rénale.

b) Kétoprofène :



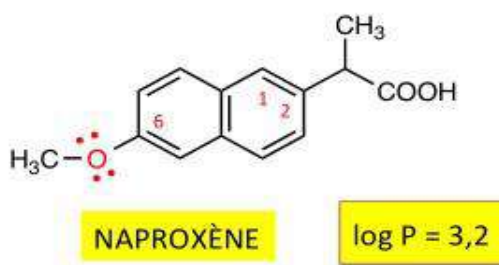
Le kétoprofène se distingue des autres AINS arylpropioniques par la présence d'un squelette de benzophénone, comportant une fonction cétone. Cette fonction polaire confère à la molécule une hydrophilie accrue, tout en conservant une lipophilie modérée ($\log P \approx 2,8$).

Cette balance hydro-lipophile rend le kétoprofène adapté à différentes voies d'administration, notamment injectable ou transcutanée, avec une diffusion rapide dans l'ensemble des compartiments de l'organisme.

c) Naproxène :

Le naproxène est l'un des AINS arylpropioniques les plus utilisés, en raison de ses effets anti-inflammatoires, antalgiques et antipyrétiques efficaces, associés à une tolérance généralement satisfaisante.

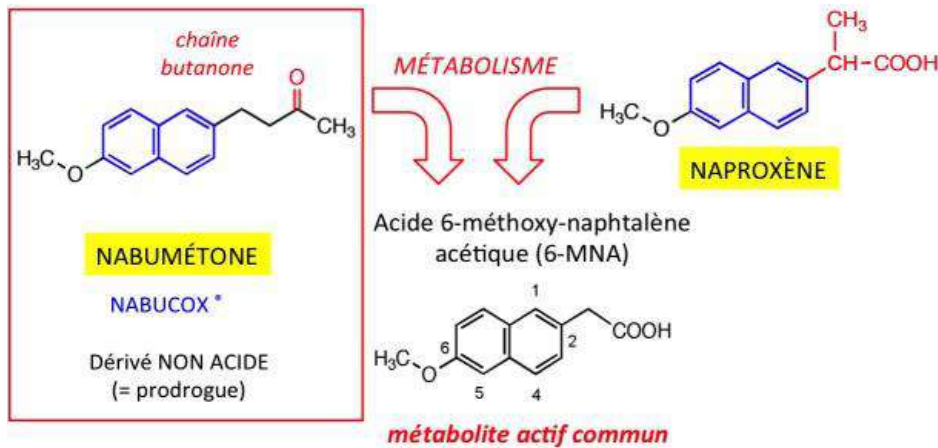
Il se distingue par un noyau naphthalène substitué en position (6) par un groupement « méthoxy » (-OCH₃). Ce système bicyclique, volumineux, induit un encombrement stérique favorable à une bonne interaction avec le site actif de la COX-2.



d) Nabumétone :

La nabumétone est un AINS atypique, dépourvu de fonction acide, grâce à sa chaîne latérale cétonique, ce qui lui confère une meilleure tolérance digestive. Elle est métabolisée dans

l'organisme en 6-MNA, un composé actif proche du naproxène, avec lequel elle partage le noyau naphthalène méthoxylé, à l'origine de son activité anti-inflammatoire :



Cette activation hépatique explique non seulement son efficacité thérapeutique, mais aussi ses propriétés pharmacocinétiques spécifiques, qui en font un choix adapté dans certaines situations cliniques.

VI-5-4-4- Propriétés pharmacocinétiques des arylpropioniques :

Par voie orale : agissent en 30 à 60 minutes.

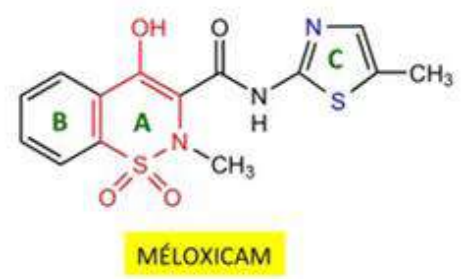
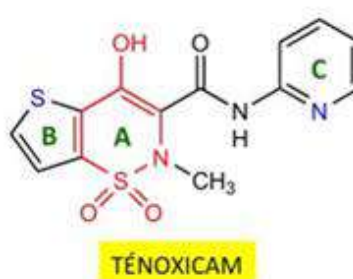
Activité maximale en 1 à 3 heures.

Élimination urinaire, demi-vie variable (2 heures pour l'ibuprofène, jusqu'à 15 heures pour le naproxène).

VI-5-5- Les oxicams :

Les oxicams constituent une sous-famille d'AINS à longue durée d'action, regroupant principalement trois molécules :

- Piroxicam (Feldène®)
- Ténoxicam (Tilcotil®)
- Méloxicam (Mobic®)

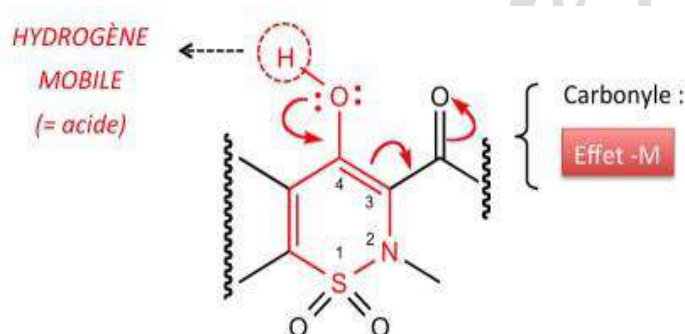


Ces composés se distinguent par leur excellente absorption, leur demi-vie prolongée permettant une prise unique quotidienne, et une meilleure tolérance digestive, notamment lors de traitements prolongés.

VI-5-5-1- Structure des oxicams :

Les oxicams dérivent de l'acide énoïque et partagent un noyau thiazine-1,1-dioxyde (cycle A), un hétérocycle hexagonal comportant à la fois un atome de soufre (sous forme de groupement sulfonyle, SO_2) et un atome d'azote.

À ce noyau central s'ajoutent deux cycles latéraux (B) et (C), dont la nature varie selon la molécule. Ces cycles, reliés par une fonction amide ou énoate, modulent la sélectivité enzymatique vis-à-vis des isoformes COX-1 / COX-2 ainsi que les paramètres pharmacocinétiques (absorption, distribution et demi-vie).



VI-5-5-2- Propriétés acides des oxicams :

Contrairement aux AINS classiques, les oxicams ne possèdent pas de groupement carboxylique. Leur acidité provient d'un motif énoïque entre les positions 3 et 4 du cycle central, stabilisé par l'effet mésomère attracteur ($-M$) du groupement carbonyle en position 3 qui diminue la densité électronique au niveau de l'hydroxyle énoïque, facilitant la libération du proton.

Le pKa, voisin de 4,5, confère à ces molécules une acidité comparable à celle des AINS arylpropioniques.

VI-5-5-3- Intérêt thérapeutique des oxicams :

Grâce à leur structure particulière et à leur longue demi-vie, les oxicams permettent une administration quotidienne unique.

L'absence de fonction carboxylique favorise une meilleure tolérance gastro-intestinale, notamment chez les patients à risque.

VI-5-5-4- Tableau comparatif des oxicams :

Le tableau ci-dessous résume les principales différences entre les trois oxicams : nature des cycles latéraux (*B* et *C*), cible enzymatique principale et demi-vie d'élimination.

Composés (DCI, spécialités)	Cycle (<i>B</i>)	Cycle (<i>C</i>)	Cible Biologique	1/2 vie élimination
Piroxicam (Feldène®)	Benzène	2-pyridine	COX-1 / COX-2	≈ 50 h
Ténoxycam (Tilcotil®)	Thiophène	2-pyridine	COX-1 / COX-2	≈ 70 h
Méloxycam (Mobic®)	Benzène	5-méthyl-thiazole	COX-2 (préférentielle)	≈ 20 h

❖ Remarques :

✚ Piroxicam et Ténoxycam possèdent une structure très proche, ne différant que par la nature du cycle *B* :

- Piroxicam → noyau benzénique ;
- Ténoxycam → noyau thiophénique, bio-isostère du benzène.

Tous deux présentent un noyau 2-pyridine en extrémité de chaîne, à l'origine de leur très longue demi-vie (≈ 50–70 h) et de leur inhibition non sélective des COX-1 / COX-2, d'où un risque digestif accru.

✚ Le Méloxycam, dont le cycle 2-pyridine est remplacé par un 5-méthyl-thiazole, montre une préférence d'inhibition pour la COX-2, ce qui améliore la tolérance digestive et réduit légèrement la durée d'action (demi-vie ≈ 20 h).

VI-5-5-4- Propriétés pharmacocinétiques des oxicams :

- Absorption orale : effet maximal après 3 à 5 heures.
- Demi-vie prolongée : 20 à 70 heures selon le composé.
- Élimination : mixte, urinaire et biliaire.

VI-5-6- Les coxibs (inhibiteurs sélectifs de la COX-2) :

VI-5-6-1- Structure et caractéristiques générales :

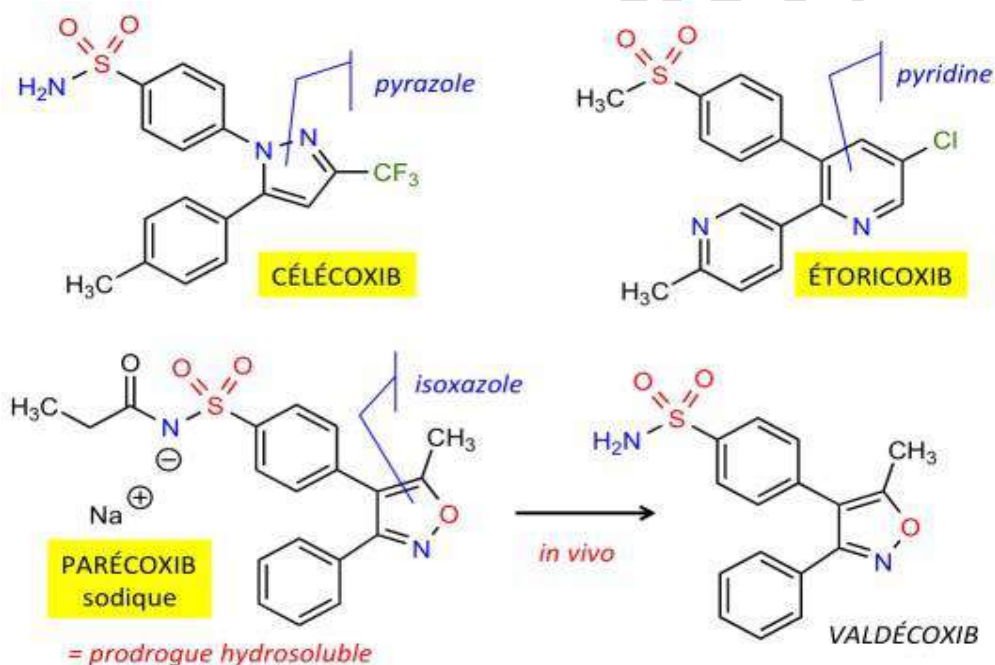
Les coxibs constituent une classe d'AINS sélectifs de la COX-2, développée pour réduire la toxicité digestive observée avec les anti-inflammatoires traditionnels. Ils possèdent une structure

de base diaromatique substituée, comportant le plus souvent un groupement sulfonamide ou sulfone, déterminant pour leur affinité spécifique envers la COX-2.

Les principales molécules utilisées en clinique sont :

- **Célécoxib (Celebrex®)** ;
- **Étoricoxib (Arcoxia®)** ;
- **Parécoxib sodique (Dynastat®)**, prodrogue injectable hydrosoluble, rapidement transformée en valdécoxib ;
- **Valdécoxib (Bextra®)**, métabolite actif du parécoxib.

Ces molécules se distinguent par la nature de leurs cycles hétéroaromatiques (pyrazole, pyridine, isoxazole), qui influencent leur biodisponibilité et leurs propriétés pharmacocinétiques.



Sur le plan clinique, les coxibs offrent une efficacité thérapeutique comparable à celle des AINS classiques (naproxène, diclofénac, ibuprofène), tout en présentant une meilleure tolérance digestive.

VI-5-6-2- Intérêt thérapeutique et limites d'emploi :

Les coxibs présentent un intérêt thérapeutique majeur dans le traitement des affections inflammatoires chroniques, telles que l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante (maladie inflammatoire chronique touchant surtout la colonne vertébrale et les articulations du bassin).

Grâce à leur sélectivité vis-à-vis de la COX-2, ils conservent l'efficacité anti-inflammatoire et antalgique des AINS tout en réduisant le risque d'ulcérations gastriques et duodénales, ce qui en fait une alternative intéressante chez les patients présentant un terrain gastro-intestinal fragile.

Cependant, la sélectivité exclusive pour la COX-2 s'accompagne de certaines limites : les coxibs peuvent favoriser un risque cardiovasculaire accru (thrombose, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral). Leur utilisation doit donc être prudente chez les patients souffrant de maladies cardiaques, d'hypertension ou d'antécédents vasculaires.

En pratique, les coxibs sont réservés :

- Aux patients intolérants aux AINS classiques ou à risque gastro-intestinal élevé ;
- Aux traitements de courte à moyenne durée, sous surveillance médicale.

VI-5-6-3- Comparaison structurale et pharmacologique des principaux coxibs

Molécule (DCI / Spécialité)	Cycle principal (hétéro-aromatique)	Groupement caractéristique	Sélectivité COX	Voie d'administration	Délai d'action	Demi-vie ($t_{1/2}$)	Particularités pharmacocinétiques	Élimination principale
Célécoxib (Celebrex®)	Pyrazole	Sulfonamide	COX-2 sélectif	Orale	1 à 2 h	≈ 11 h	Bonne absorption orale ; biodisponibilité augmentée avec un repas gras	Fécale (métabolites)
Étoricoxib (Arcoxia®)	Pyridine	Sulfone	COX-2 sélectif (élevée)	Orale	≈ 1 h	≈ 22 h	Longue durée d'action ; prise unique quotidienne	Rénale et fécale
Parécoxib (Dynastat®)	Isoxazole	Sulfonamide	COX-2 sélectif (prodrogue du valdécoxib)	Injectable (I.V. ou I.M.)	15 à 30 min	≈ 0,8 h (forme prodrogue)	Rapidement hydrolysé en valdécoxib actif	—
Valdécoxib (Bextra®)	Isoxazole	Sulfonamide	COX-2 sélectif	Orale	30 à 60 min	≈ 8 h	Métabolite actif du parécoxib ; effet prolongé	Fécale (métabolites) — Retiré du marché dans certains pays

❖ Remarques :

- Le célécoxib, plus ancien, reste le coxib de référence pour les traitements chroniques bien tolérés.

- Certains coxibs ont été retirés du marché dans plusieurs pays en raison du risque cardiovasculaire accru observé lors d'un usage prolongé ou à forte dose.

✚ À retenir : Particularités communes des coxibs :

- ✓ **Classe pharmacologique :** inhibiteurs sélectifs de la COX-2, conçus pour limiter la toxicité digestive.
- ✓ **Structure commune :** noyau diaromatique substitué avec un groupement sulfonamide ou sulfone, responsable de la sélectivité COX-2.
- ✓ **Efficacité :** comparable à celle des AINS classiques (anti-inflammatoire et antalgique).
- ✓ **Voie d'administration :** principalement orale, sauf parécoxib, prodrogue injectable.
- ✓ **Délai d'action :** rapide pour le parécoxib (15–30 min), modéré pour les autres coxibs (30 min à 2 h).
- ✓ **Demi-vie :** moyenne à longue (\approx 8 à 22 h), permettant souvent une prise unique quotidienne.
- ✓ **Élimination :** majoritairement fécale ; certains coxibs aussi rénale.
- ✓ **Précautions :** risque cardiovasculaire accru ; prudence chez les patients à risque.
- ✓ **Points spécifiques :**
 - **Parécoxib** → prodrogue transformée en valdécoxib, action prolongée.
 - **Valdécoxib** → métabolite actif, retiré du marché dans certains pays.

VI-6- Classification chimique des AINS :

La classification chimique des AINS repose classiquement sur le caractère acido-basique de leurs molécules. On distingue ainsi deux grandes catégories :

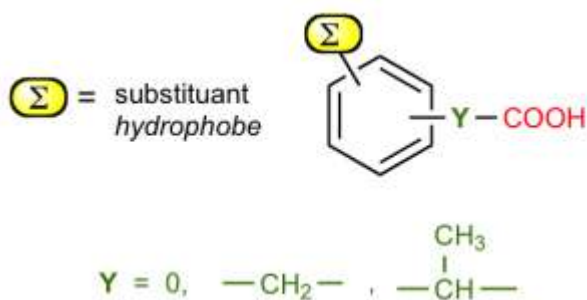
- Les AINS à caractère acide,
- Les AINS non-acides.

VI-6-1- AINS à caractère acide :

VI-6-1-1- Molécules possédant une fonction d'acide carboxylique :

Les AINS à caractère acide (les plus anciens et les plus courants) possèdent généralement :

- Un cycle insaturé (aromatique ou hétérocyclique),
- Un groupement hydrophobe latéral,
- Une fonction acide carboxylique ($-COOH$). Cette dernière est indispensable à leur fixation sur l'enzyme cible (via une interaction avec Arg120).



Selon la nature du motif de jonction (noté Y) entre la partie centrale aromatique et le groupement carboxylique ($-COOH$), on distingue trois grandes sous-familles d'AINS à caractère acide :

A) Les dérivés salicylés et anthraniliques :

Ce sont des dérivés ortho-substitués de l'acide benzoïque, dans lesquels le groupement ($-COOH$) est directement lié au noyau aromatique, sans atome intermédiaire ($Y = 0$).

Exemples : acide salicylique, acide méfénamique.

B) Les dérivés arylacétiques :

Dans cette classe, un chaînon intermédiaire CH_2 ($Y = 1$) sépare le noyau aromatique du groupe carboxylique.

Exemples : diclofénac, indométhacine.

C) Les dérivés arylpropioniques (ou arylacétiques ramifiés) :

Ce sont des dérivés arylacétiques dont le chaînon intermédiaire est substitué par un groupe méthyle (CH_3) qui augmente la lipophilie et influence l'activité et la tolérance.

Exemples : ibuprofène, kétoprofène.

Sous-famille	Structure du lien Y	Exemples	Remarques
Salicylés, Anthraniliques.	$Y = 0$ ($COOH$ lié directement)	Acide salicylique, Acide méfénamique	Dérivés ortho-substitués de l'acide benzoïque.
Arylacétiques.	$Y = 1$ (chaîne $-CH_2-$)	Diclofénac, Indométhacine	$COOH$ séparé du cycle par un CH_2 .
Arylpropioniques (ramifiés)	$Y = 1$ + substituant $-CH_3$	Ibuprofène, Kétoprofène.	Dérivés arylacétiques avec ramification.

VI-6-1-2- Molécules dépourvues de la fonction acide carboxylique :

Cette particularité structurale concerne principalement la famille des "oxicams" qui sont des composés caractérisés par l'absence de la fonction carboxylique, et qui possèdent un groupement

"sulfone" inclus dans un système hétérocyclique. Les *oxicams* détiennent leur **caractère acide** de la présence d'un groupement énolique où l'effet ($-M$) du carbonyle voisin augmente la stabilisation de la charge négative de la base conjuguée : le proton énolique s'arrachant facilement, il confère à ces composés des propriétés acides.

VI-6-2- AINS non-acides :

Ce sont des molécules de la famille des "*coxibs*" caractérisée par une fonction "sulfone" (SO_2) portant un motif (NH_2) ou (CH_3).

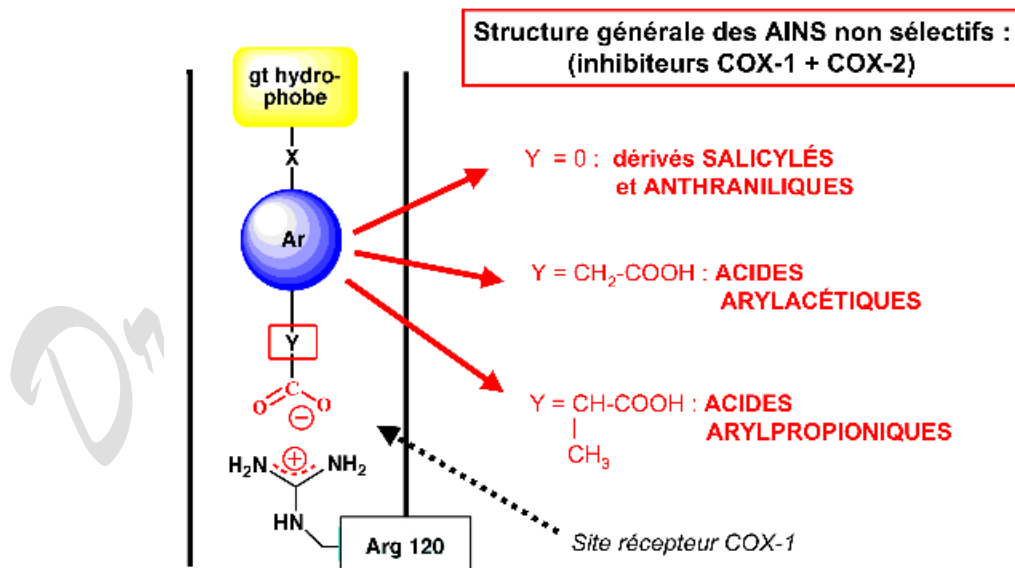
VI-7- Autres critères de classification :

Les interactions « AINS / cyclo-oxygénases » sont à l'origine des diverses classifications, indépendantes de la structure chimique des inhibiteurs.

VI-7-1- Classification en fonction de la sélectivité d'action :

VI-7-1-1- Inhibiteurs non-sélectifs :

Il s'agit de la majorité des AINS utilisés en clinique qui sont, pour leur plupart, de petites molécules faiblement encombrées d'un point de vue stérique, et capables ainsi de s'adapter aussi bien sur le site actif de la COX-1 que sur celui de la COX-2.



VI-7-1-2- Inhibiteurs sélectifs COX-2 :

Ce sont des molécules généralement volumineuses qui bloquent de façon sélective la COX-2.

VI-7-2- Classification en fonction du mécanisme inhibiteur :

VI-7-2-1- Inhibiteurs irréversibles :

Parmi tous les AINS, seule l'**aspirine** possède la capacité d'inactiver de manière irréversible, et la COX-1, et la COX-2 et ce, par acétylation du site actif enzymatique.

VI-7-2-2- Inhibiteurs compétitifs réversibles :

Ils forment avec la (COX) un complexe rapidement dissociable. C'est le cas par exemple de l'**ibuprofène**, l'**acide méfénamique** et du **piroxicam**.

VI-7-2-3- Inhibiteurs réversibles dépendant du temps :

C'est le cas de certains AINS tels que l'**indométacine** qui forment avec l'enzyme un complexe "lentement dissociable" à cause des interactions ioniques avec le site enzymatique

VI-8- Effets indésirables principaux des AINS :

Les effets secondaires des AINS varient selon la molécule, la dose, la durée du traitement et le profil du patient. Ils résultent principalement de leur mécanisme d'action, lié à l'inhibition des cyclo-oxygénases (COX-1 et COX-2). Bien que la tolérance varie selon la molécule et sa sélectivité enzymatique, quatre grands types de toxicité sont communs à l'ensemble de la classe :

VI-8-1- Toxicité digestive :

- **Directe** : liée à l'acidité des AINS, provoquant une irritation locale de la muqueuse gastrique.
- **Indirecte** : due à l'inhibition de la **COX-1**, entraînant une diminution des prostaglandines protectrices (PGE_2) et une fragilisation de la muqueuse.

VI-8-2- Réactions idiosyncrasiques³ (intolérance à l'aspirine) :

L'aspirine et certains AINS peuvent provoquer, chez certains sujets sensibles, souvent asthmatiques, ou atteints de polyposé⁴ nasale, une bronchoconstriction se manifestant par des crises d'asthme, des éternuements ou des rhinites. Ce phénomène, appelé asthme à l'aspirine

³ Réaction **idiosyncrasique** : réaction imprévisible et anormale à un médicament, indépendante de la dose et liée à une prédisposition génétique individuelle.

(AIA) (Asthme induit par l'Aspirine ou Asthme Intolérant à l'Aspirine), concerne environ 10 à 20 % des patients asthmatiques.

Il ne s'agit pas d'une véritable allergie mais d'une réaction **idiosyncrasique**, c'est-à-dire rare, imprévisible et propre à certains individus, liée à une anomalie du métabolisme de l'acide arachidonique. L'inhibition de la voie des prostaglandines par la COX favorise alors la production excessive de leucotriènes, puissants bronchoconstricteurs responsables des symptômes observés.

VI-8-3- Toxicité rénale :

L'inhibition des prostaglandines rénales peut entraîner une diminution du débit sanguin rénal et de la filtration glomérulaire (DFG)⁵⁶, conduisant à une insuffisance rénale aiguë (IRA : insuffisance rénale aiguë, notamment chez les sujets âgés ou déshydratés) réversible à l'arrêt du traitement. → Risque accru en cas d'association avec diurétiques ou inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC).

VI-8-4- Toxicité cardiovasculaire :

Certains AINS, notamment les coxibs et le diclofénac, augmentent le risque d'événements cardiovasculaires (infarctus, AVC) en raison d'un déséquilibre entre prostacycline vasodilatatrice (PGI₂)⁷ et thromboxane (A₂)⁸ pro-agrégant. Ce risque impose une surveillance clinique adaptée.

VI-8-5- Toxicité hématologique :

Les AINS peuvent provoquer une inhibition de l'agrégation plaquettaire, entraînant une prolongation du temps de saignement. Des anomalies plus rares peuvent survenir, telles qu'une anémie (par pertes sanguines digestives ou hémolyse) ou une thrombocytopénie (mécanisme immuno-allergique possible). Une surveillance hématologique est de ce fait recommandée lors de traitements prolongés.

⁶ Filtration **glomérulaire** : filtration de sang pendant son passage dans la pelote capillaire du glomérule (amas vasculaire, glandulaire ou nerveux) ce qui produit l'urine primitive ou filtrat glomérulaire.

⁷ **PGI₂ : Prostacycline (ou Prostaglandine I₂)** : Produite par l'endothélium vasculaire, et provoque la vasodilatation et inhibe l'agrégation plaquettaire.

⁸ **TXA₂ (thromboxane A₂)** : médiateur lipidique dérivé de l'acide arachidonique par l'action de la **COX-1** dans les plaquettes. Il provoque la vasoconstriction et stimule l'agrégation plaquettaire, favorisant la formation de caillots sanguins (thrombose).

VI-9- Conclusion :

Les AINS constituent une classe pharmacologique majeure alliant efficacité et polyvalence. Leur utilisation requiert une surveillance digestive, rénale et cardiovasculaire. Le développement des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 a permis de réduire les complications gastriques, mais leur usage reste à adapter au profil du patient.

Dr. Hanane DEBBECHI

VII- Les antidiabétiques oraux (ADO) :

VII-1- Introduction :

VII-1-1- Définition du diabète :

Le diabète est une maladie métabolique¹ chronique caractérisée par une hyperglycémie (excès de glucose dans le sang) persistante résultant :

- Soit d'un défaut de sécrétion d'insuline (insulinopénie),
- Soit d'une résistance à l'action de l'insuline,





Sa prise en charge repose avant tout sur les mesures hygiéno-diététiques (régime adapté, activité physique régulière), mais lorsque celles-ci ne suffisent plus, les antidiabétiques oraux (ADO) constituent le traitement de référence du diabète de type 2.

VII-1-2- Types de diabète :

On distingue principalement :

- 1) Le diabète de type 1 (DT1, insulino-dépendant : DID, juvénile) ;
- 2) Le diabète de type 2 (DT2, insulino-résistant ou non-insulino-dépendant (DNID), de l'adulte, diabète gras).

Les deux principaux types de diabète

Le diabète type 1	Le diabète type 2
<p>10% des cas de diabète</p>  <p>Touche principalement les enfants et adolescents.</p>  <p>Destruction auto-immune des cellules bêta du pancréas entraînant une carence totale en insuline.</p>	<p>90% des cas de diabète</p>  <p>Touche principalement les + de 45 ans.</p>  <p>Production insuffisante d'insuline pour répondre aux besoins et résistance des cellules à l'insuline.</p>

Copyright © 2023 reussistonifsi.fr 

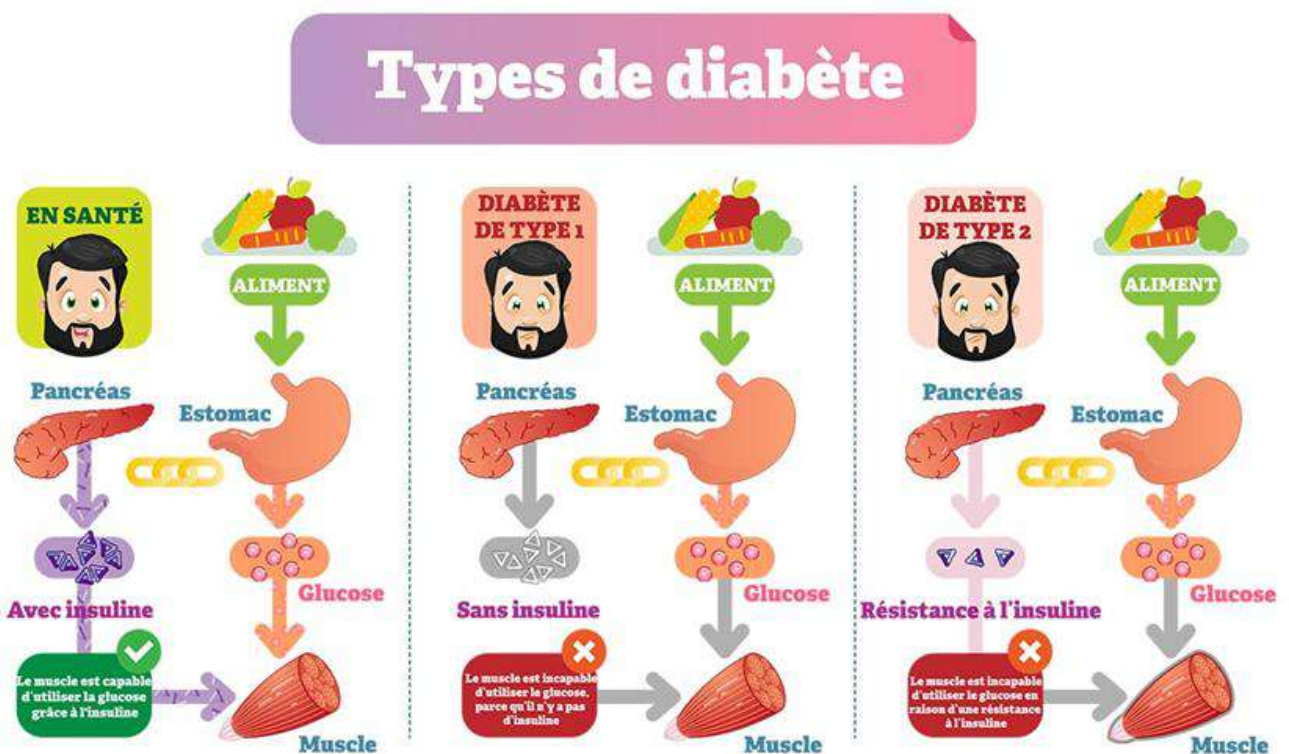
¹ Maladie **métabolique** : maladie où le corps n'arrive pas bien à transformer les nutriments pour produire de l'énergie et garder son équilibre.

VII-1-4-1- Le diabète de type 1 (DT1, insulino-dépendant : DID, juvénile) :

- Maladie auto-immune² (≈ 10 % des cas) où les cellules β du pancréas sont détruites
→ déficit complet en insuline.
- Touche surtout les jeunes, et nécessite un traitement insulinique à vie.
- Risque d'acidocétose³ en cas d'absence d'insuline.

VII-1-4-2- Diabète de type 2 (DT2, insulino-résistant ou non-insulino-dépendant (DNID), de l'adulte, diabète gras) :

- Forme la plus fréquente (≈ 90 % des cas).
- Associe résistance à l'insuline et déficit progressif de sécrétion.
- Souvent lié au surpoids, à la sédentarité et aux antécédents familiaux.
- Désormais en augmentation chez les jeunes en lien avec l'obésité.



VII-1-4-3- Autres formes de diabète :

- **Diabète gestationnel** : apparaît pendant la grossesse.

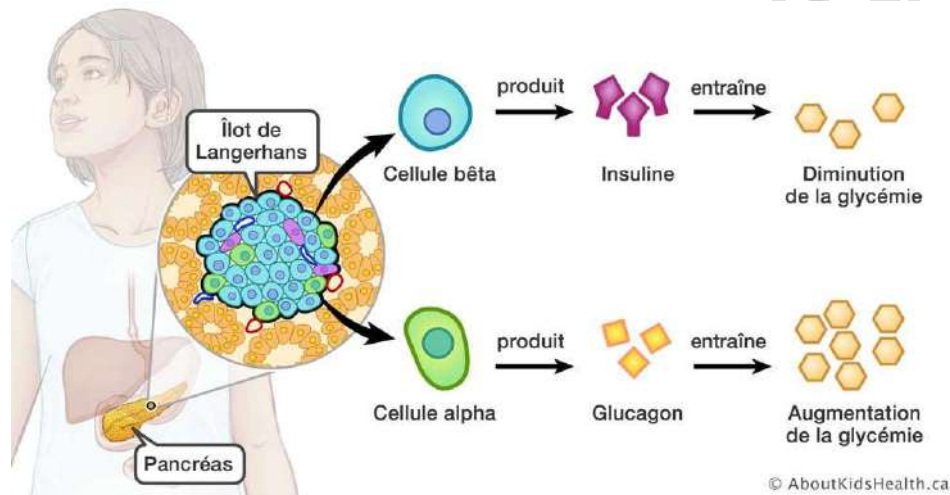
² **Maladie auto-immune** : maladie où le système immunitaire attaque par erreur les propres cellules du corps.

³ **Acidocétose** : complication grave du diabète, causée par un manque d'insuline → excès de corps cétoniques → sang trop acide → danger vital.

- **Diabète secondaires** : liés à des médicaments, maladies pancréatiques, anomalies génétiques (MODY⁴) ou endocriniennes (Cushing⁵, acromégalie⁶).

VII-1-3- Rôle de l'insuline :

L'insuline, hormone sécrétée par les cellules β pancréatiques, est le régulateur central de la glycémie.



Elle agit en :

- Favorisant l'utilisation du glucose par les muscles,
- Stimulant le stockage du glucose sous forme de glycogène dans le foie et les muscles (glycogénèse),
- Inhibant la production hépatique de glucose (néoglucogenèse⁷ et glycogénolyse⁸),
- Stimulant la lipogenèse⁹ et inhibant la lipolyse¹⁰.

Les principaux tissus cibles de l'insuline sont donc : **le foie, les muscles et le tissu adipeux**. Ils constituent les principaux effecteurs de la régulation glycémique par l'insuline :

⁴ **MODY** (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) : forme rare de diabète monogénique rare, avant 25 ans, transmis de façon autosomique (touchant aussi bien les hommes que les femmes) dominante.

⁵ **Syndrome de Cushing** : excès chronique de cortisol causant prise de poids, fragilité cutanée et troubles hormonaux.

⁶ **Acromégalie** : trouble hormonal qui provoque une augmentation anormale de la taille des pieds et des mains et une déformation du visage, y compris à l'âge adulte. La maladie est parfois aussi nommée maladie de Pierre Marie.

⁷ **Néoglucogenèse** : synthèse de glucose à partir de molécules non-glucidiques (comme les acides aminés, le lactate ou le glycérol) pour maintenir le glucose sanguin, surtout en période de jeûne.

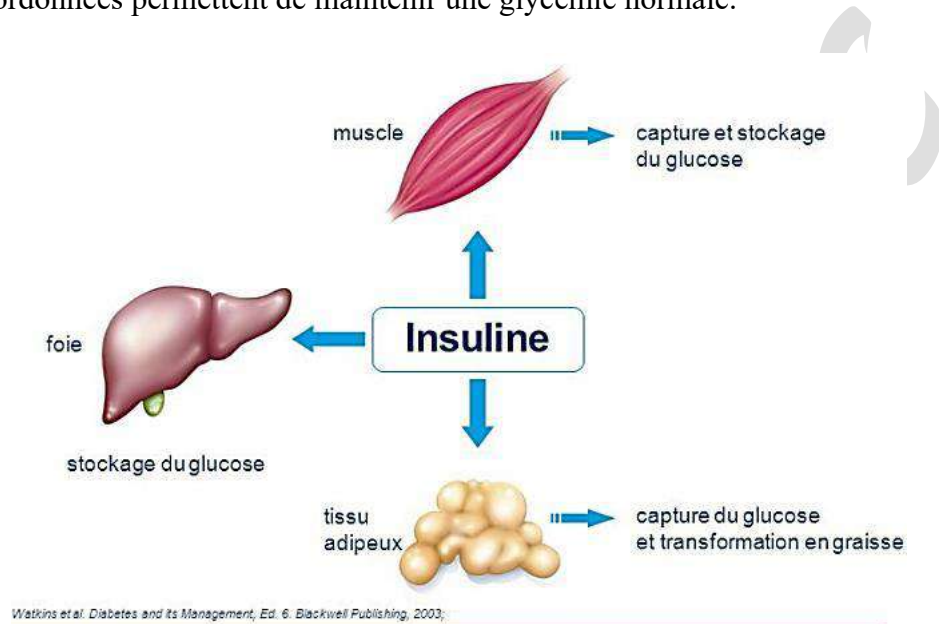
⁸ **Glycogénolyse** : Dégradation du glycogène en glucose pour fournir de l'énergie rapidement, surtout lorsque le taux de glucose sanguin diminue.

⁹ **Lipogenèse** : processus par lequel le corps fabrique des graisses (lipides) à partir du sucre (glucose).

¹⁰ **Lipolyse** : dégradation des graisses (triglycérides) en acides gras et glycérol.

- **Le foie** : régule la production et le stockage du glucose sous forme de glycogène,
- **Les muscles** : favorisent l'utilisation du glucose pour l'énergie.
- **Le tissu adipeux** : stocke l'excès de glucose sous forme de graisses.

Ces actions coordonnées permettent de maintenir une glycémie normale.



VII-1-4- Conséquences du déficit en insuline :

Un déficit absolu (diabète de type 1) ou relatif (diabète de type 2) en insuline entraîne une hyperglycémie chronique, responsable de complications :

- À court terme : polyurie¹¹, polydipsie¹², amaigrissement, fatigue,
- À long terme : complications microvasculaires (rétinopathie¹³, néphropathie¹⁴, neuropathie¹⁵) et macrovasculaires (athérosclérose¹⁶, infarctus, AVC).

VII-1-5- Bases de la prise en charge thérapeutique :

La prise en charge du diabète repose avant tout sur le contrôle de la glycémie. Elle associe :

- Des mesures hygiéno-diététiques (régime adapté, activité physique),

¹¹ **Polyurie** : émission d'une grande quantité d'urine (> 3 l / jour). C'est un signe, pas une maladie.

¹² **Polydipsie** : soif excessive, souvent à cause de la polyurie.

¹³ **La rétinopathie** : atteinte des vaisseaux de la rétine pouvant causer une perte de vision.

¹⁴ **La néphropathie** : atteinte progressive des reins pouvant mener à une insuffisance rénale.

¹⁵ **La neuropathie** : atteinte des nerfs périphériques entraînant douleurs, picotements ou perte de sensibilité.

¹⁶ **L'athérosclérose** : maladie des artères due à des dépôts de graisses et cholestérol qui les rétrécissent et les durcissent.

- Des antidiabétiques oraux (ADO),
- Et, si nécessaire, une insulinothérapie.

Les ADO représentent donc la base du traitement du diabète de type 2. Ils ne remplacent cependant pas les mesures hygiéno-diététiques, mais les complètent lorsque celles-ci deviennent insuffisantes.

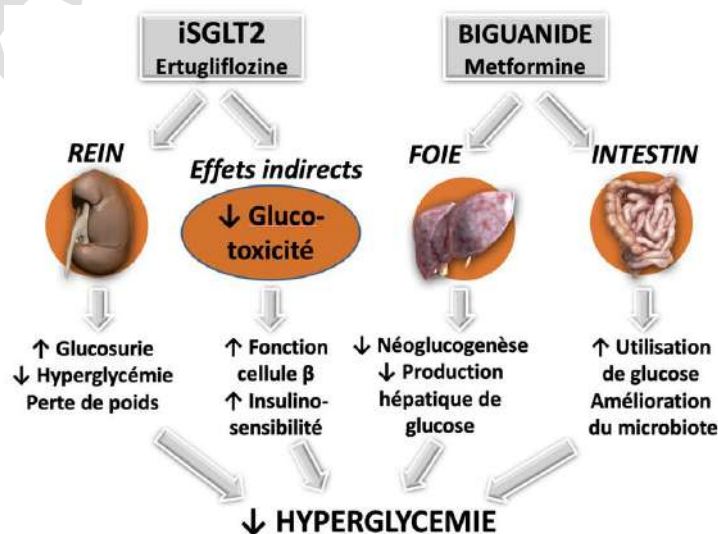
VII-2- Mécanismes d'action des antidiabétiques oraux :

Le diabète de type 2 résulte de plusieurs anomalies physiopathologiques :

- Sécrétion insuffisante d'insuline (pancréas),
- Production hépatique excessive de glucose (foie),
- Résistance à l'insuline (muscles et tissu adipeux),
- Réabsorption accrue du glucose (rein),
- Absorption intestinale des glucides (intestin).

Les ADO corrigent ces anomalies selon des mécanismes complémentaires :

- Pancréas → stimulation de l'insulinosécrétion : *sulfamides hypoglycémiantes, glinides, incrétinomimétiques (gliptines, analogues du GLP-1)*.
- Foie → réduction de la néoglucogenèse¹⁷ : *biguanides (metformine)*.
- Muscles et tissu adipeux → amélioration de la sensibilité à l'insuline : *glitazones*.
- Rein → inhibition de la réabsorption du glucose : *inhibiteurs de SGLT2 (gliflozines)*.
- Intestin → ralentissement de l'absorption des glucides : *inhibiteurs des α -glucosidases*.

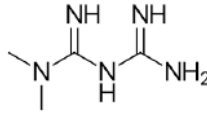


¹⁷ Néoglucogenèse : fabrication de glucose par le foie (à partir d'acides aminés, lactate ou graisses) quand il n'y a plus assez de sucre disponible.

Ces classes peuvent être utilisées **seules ou en association**, afin de cibler plusieurs anomalies simultanément et obtenir un meilleur contrôle glycémique.

VII-3- Principales classes d'antidiabétiques oraux :

VII-3-1- Biguanides (metformine) :

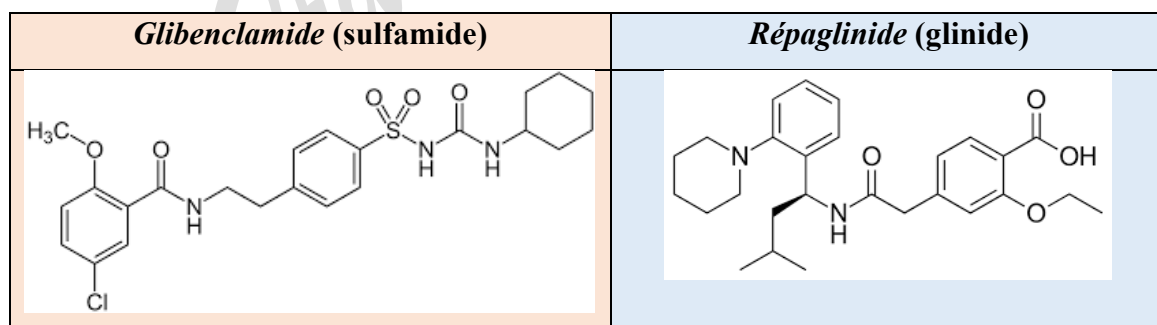


Les biguanides, représentés par la metformine, constituent le traitement de première intention du diabète de type 2. Leur action repose principalement sur la réduction de la production hépatique de glucose (inhibition de la néoglucogenèse) et, dans une moindre mesure, sur l'amélioration de la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline.

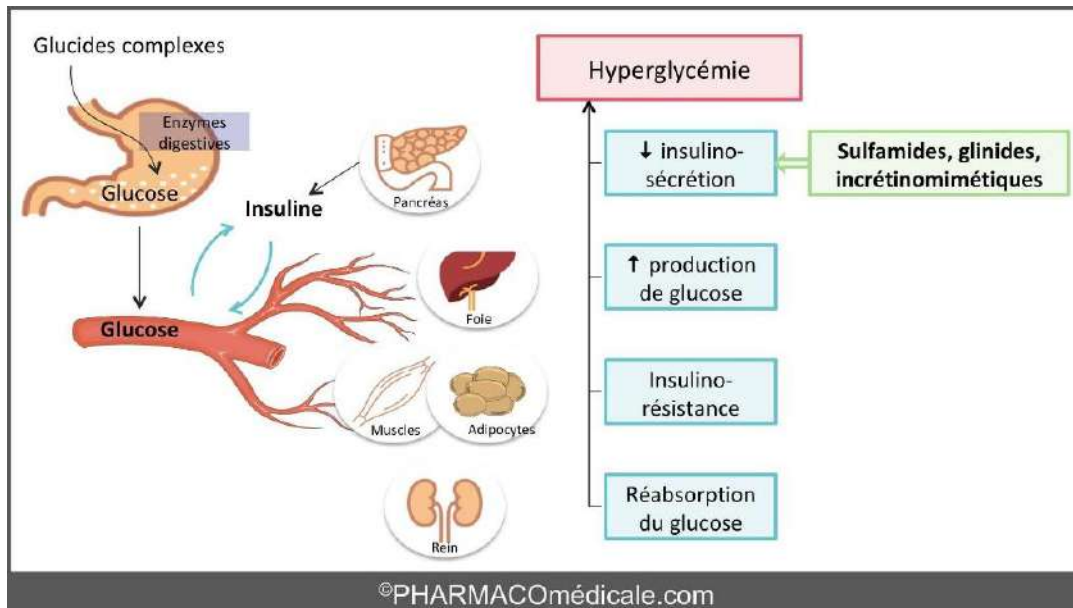
- **Avantages :** Pas d'hypoglycémie, efficacité prouvée, souvent en première intention, possible perte de poids.
- **Limites / risques :** Troubles digestifs, rare acidose lactique.

VII-3-2- Sulfamides hypoglycémiants et glinides :

Les sulfamides hypoglycémiants et les glinides sont utilisés en seconde intention, généralement en association avec la metformine lorsque celle-ci seule ne permet plus d'obtenir un équilibre glycémique satisfaisant.



Leur mécanisme d'action repose sur la stimulation de la sécrétion d'insuline par les cellules β du pancréas, via la fermeture des canaux potassiques ATP-dépendants ($K^+ - ATP$), entraînant la dépolarisation membranaire, l'ouverture des canaux calciques et la libération d'insuline.

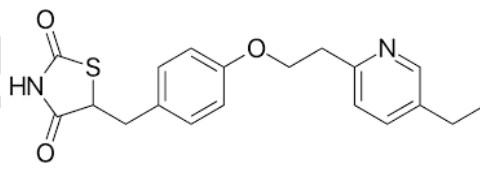


Les glinides partagent ce mécanisme avec les sulfamides, mais leur action est plus rapide et de plus courte durée, ce qui les rend adaptés au contrôle de l'hyperglycémie postprandiale.

- **Avantages :** Efficaces, surtout en début d'évolution.
- **Limites / risques :** Risque d'hypoglycémie, prise de poids.

À noter que le glibenclamide n'est plus commercialisé depuis septembre 2024

VII-3-3- Glitazones (thiazolidinediones : pioglitazone) :

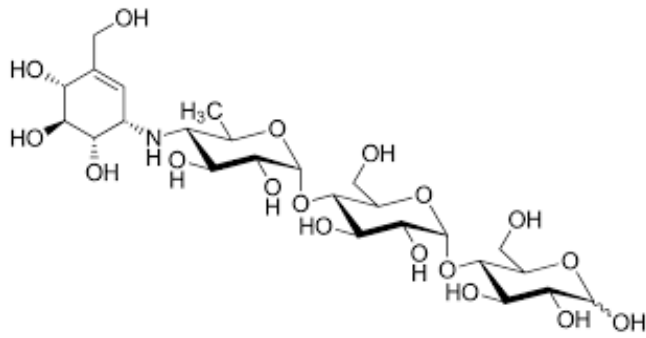


Les glitazones agissent en activant les récepteurs nucléaires *PPAR* – γ^{18} (facteurs nucléaires), ce qui augmente la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline, en particulier au niveau du muscle et du tissu adipeux. Leur efficacité se traduit par une amélioration durable du métabolisme glucidique chez les patients présentant une insulino-résistance.

- **Avantages :** Diminution de l'insulino-résistance, efficacité durable.
- **Limites / risques :** Prise de poids, œdèmes, risque cardiovasculaire, augmentation possible du risque de fractures.

¹⁸ *PPAR* – γ : (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma*), récepteurs nucléaires régulant l'expression de gènes impliqués dans le métabolisme du glucose et des lipides.

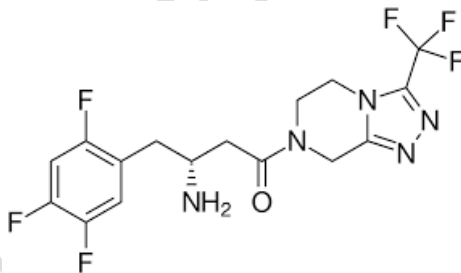
VII-3-4- Inhibiteurs de l' α -glucosidase (acarbose) :



Les inhibiteurs de l' α -glucosidase agissent localement dans l'intestin en bloquant l'hydrolyse des polysaccharides et des disaccharides en glucose. Ce mécanisme ralentit l'absorption des glucides et limite l'hyperglycémie postprandiale.

- **Avantages :** Pas d'hypoglycémie, agit localement.
- **Limites / risques :** Ballonnements, flatulences, mauvaise tolérance digestive.

VII-3-5- Inhibiteurs de la DPP-4¹⁹ (gliptines : sitagliptine) :



Les gliptines inhibent l'enzyme DPP-4, responsable de la dégradation des incrétines (GLP-1²⁰ et GIP²¹). Elles augmentent ainsi la concentration et la durée d'action de ces hormones entraînant une stimulation de la sécrétion d'insuline de manière glucose-dépendante et une diminution de la sécrétion de glucagon.

- **Avantages :** bien tolérées, pas de risque d'hypoglycémie, poids neutre.
- **Limites / risques :** efficacité modérée ; parfois troubles digestifs (nausées, diarrhées), et rarement des pancréatites.

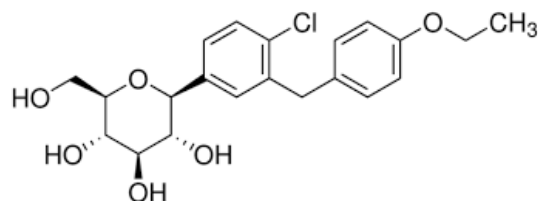
¹⁹ **DPP-4** (*Dipeptidyl-Peptidase-4*) : enzyme qui dégrade rapidement les incrétines comme le GLP-1, limitant leur effet sur la sécrétion d'insuline et l'inhibition du glucagon.

²⁰ **GLP-1** (*Glucagon-Like Peptide-1*) : hormone intestinale (incrétine) libérée après les repas.

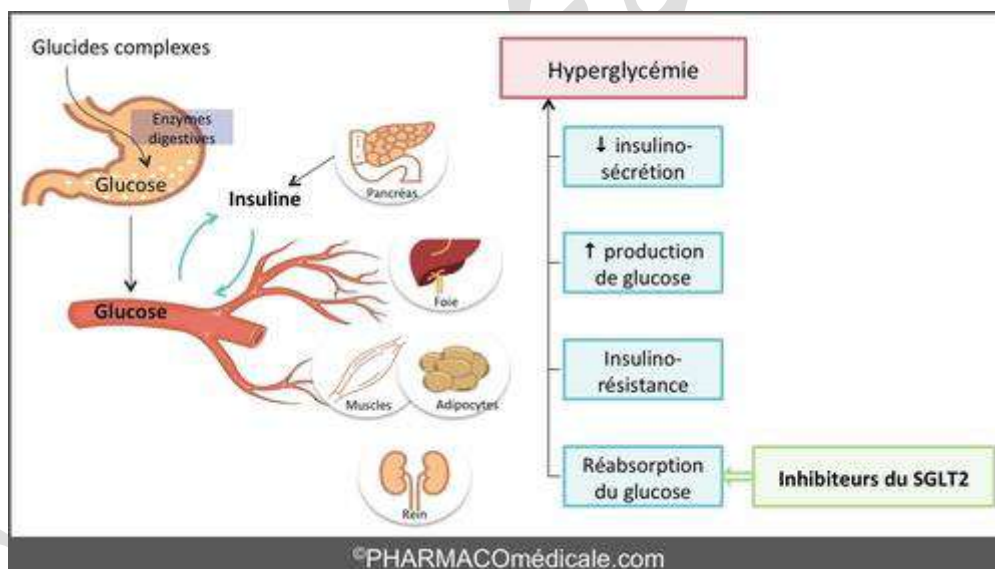
²¹ **GIP** : *Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide*. C'est une incrétine (comme le GLP-1) sécrétée par les cellules K de l'intestin grêle après un repas.

À noter que les analogues du GLP-1, administrés par injection, présentent des effets proches des gliptines (stimulation de l'insuline, inhibition du glucagon, ralentissement de la vidange gastrique, perte de poids), mais ne sont pas des ADO.

VII-3-6- Inhibiteurs de SGLT2²² (gliflozines : dapagliflozine) :



Les gliflozines, recommandés chez les patients avec risque cardiovasculaire ou rénal, bloquent le co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) situé dans le rein. Ce mécanisme diminue la réabsorption tubulaire du glucose et induit une glycosurie²³, contribuant ainsi à la baisse de la glycémie, indépendamment de l'action de l'insuline.



- **Avantages** : Favorisent la perte calorique urinaire → perte de poids, efficaces indépendamment de l'insuline, bénéfiques cardiovasculaires et rénaux.
- **Limites / risques** : Infections urinaires / mycoses, risque de déshydratation, acidocétose euglycémique²⁴ rare.

²² **SGLT2** (*Sodium-Glucose co-Transporter 2*) : transporteur situé au tubule proximal du rein.

²³ **Glucosurie** : élimination du glucose dans les urines.

²⁴ **Acidocétose euglycémique** : complication rare des gliflozines, avec cétonémie (excès de corps cétoniques dans le sang) et acidose sans forte hyperglycémie.

VII-4- Stratégie thérapeutique progressive et associations d'ADO :

La prise en charge médicamenteuse du diabète de type 2 suit une progression par paliers, en complément des mesures hygiéno-diététiques :

1) Première intention :

Metformine + mesures hygiéno-diététiques.

2) Bithérapie orale :

Metformine + un

ADO adapté au profil du patient

(sulfamide, gliflozine, gliptine / analogue du GLP-1, glitazone).

3) Trithérapie orale :

Metformine + 2 ADO complémentaires.

4) Insulinothérapie :

- Introduction d'une insuline basale si contrôle glycémique insuffisant.
- La metformine est généralement poursuivie si elle est tolérée.

Justification pharmacologique des associations :

Chaque classe a une **structure chimique** différente, donc une **cible spécifique** (foie, pancréas, rein, tissus périphériques).

Leur **complémentarité pharmacologique** permet donc de corriger plusieurs anomalies physiopathologiques du diabète de type 2 simultanément.

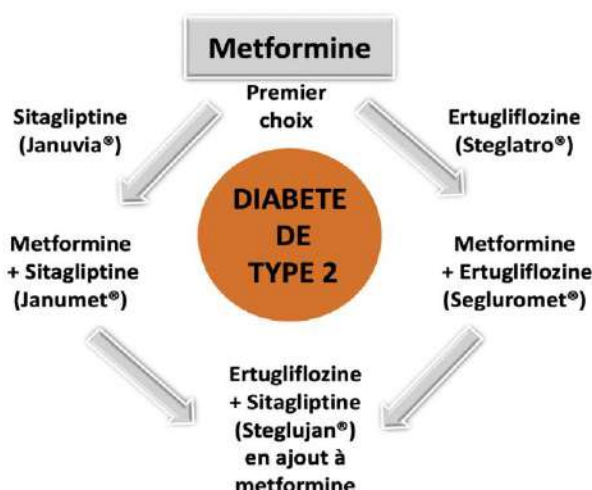
- **La metformine** : diminue la production hépatique de glucose.
- **Les sulfonylurées / glinides** : stimulent la sécrétion d'insuline par le pancréas.
- **Les gliflozines** : favorisent l'élimination du glucose par les urines.
- **Les glitazones** : améliorent la sensibilité périphérique à l'insuline.
- **Les gliptines / analogues du GLP-1** : renforcent l'effet des incrétines.

Cette complémentarité pharmacologique permet de corriger simultanément plusieurs anomalies physiopathologiques du diabète de type 2 et d'optimiser la prise en charge.

Exemples :

- ✓ Metformine + sulfonylurée,

- ✓ Metformine + gliflozine.



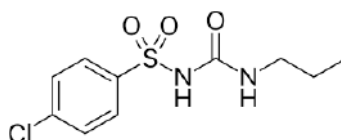
Associés, ces médicaments exercent un effet synergique, permettant un meilleur contrôle de la glycémie.

VII-5- Paramètres physico-chimiques et relations structure-activité (SAR) :

VII-5-1- Discussion structurale :

- **Biguanides (exemple metformine) :**
 - Molécules petites, simples et très polaires.
 - Leur forte hydrosolubilité favorise la distribution, mais limite la diffusion passive à travers les membranes ; ils nécessitent donc des transporteurs (OCT1²⁵ au foie par exemple).
 - Cette simplicité structurale explique en partie leur bonne tolérance, leur absence d'effet hypoglycémiant direct et leur mécanisme d'action particulier (inhibition de la néoglucogenèse hépatique).
- **Sulfonylurées (sulfamides hypoglycémiants (*glibenclamide*, *glimépiride*, ...)) :**

Leur activité dépend fortement de la nature et de la position des groupements substituants sur le noyau sulfonylurée :



²⁵ **OCT1** : *Organic Cation Transporter 1*. : transporteur de cations organiques, situé notamment au foie (hépatocytes).

Ces substituants modulent :

- La puissance hypoglycémiante,
- La demi-vie plasmatique,
- Et le risque d'hypoglycémie.

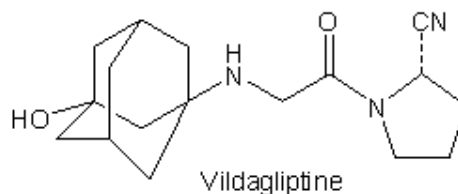
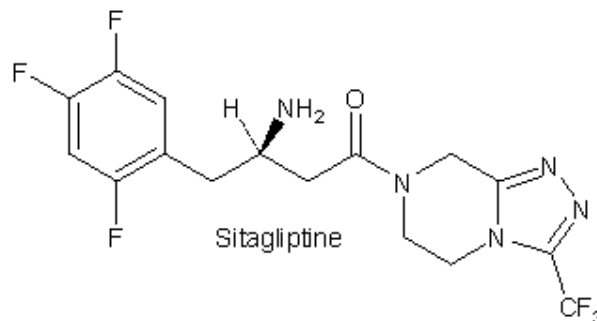
Ils interagissent avec le récepteur SUR (*Sulfonylurea Receptor*) associé au canal $K^+ - ATP$ des cellules β , déclenchant la sécrétion d'insuline.

• **Glitazones (thiazolidinediones : pioglitazone) :**

- Contiennent un noyau thiazolidinedione indispensable à l'activité.
- Leur mécanisme repose sur la liaison au récepteur nucléaire *PPAR γ* (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma*). Cette interaction modifie l'expression génique, en particulier des gènes impliqués dans le métabolisme du glucose et des lipides.
- Leur spécificité structurale permet une action sur la sensibilité à l'insuline plutôt qu'une stimulation directe de sa sécrétion.

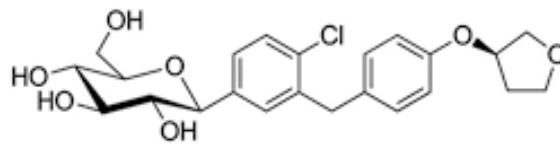
• **Gliptines (inhibiteurs de la DPP-4 : sitagliptine, vildagliptine, ...) :**

- Conçues pour imiter le substrat naturel de la DPP-4 (enzyme qui dégrade le GLP-1).
- Leur structure comporte des groupements spécifiques permettant une liaison réversible et sélective au site actif de l'enzyme.
- Cette inhibition augmente la concentration de GLP-1 endogène \rightarrow stimule la sécrétion d'insuline et inhibe le glucagon de manière glucose-dépendante.
- Leur design moléculaire repose sur l'adaptation structurale aux poches enzymatiques, garantissant sélectivité et bonne tolérance.

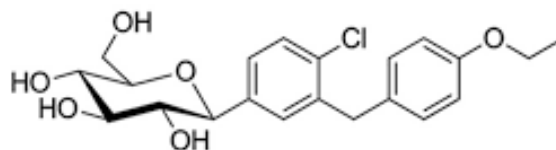


- **Gliflozines (inhibiteurs de SGLT2 : *dapagliflozine, empagliflozine*)**

- Dérivés structuraux conçus pour bloquer spécifiquement le SGLT2 (*Sodium-Glucose co-Transporter 2*) situé dans le rein.
- Leur squelette aromatique hydrophobe et leurs groupements glycosidiques leur confèrent une affinité élevée pour le transporteur rénal et une sélectivité par rapport à *SGLT1* (intestin).



a) Empagliflozin



b) Dapagliflozin

- En inhibant SGLT2, ils empêchent la réabsorption du glucose → induisent une glycosurie contrôlée.
- Leur profil structural explique à la fois leur efficacité et certains effets indésirables (infections urinaires / génitales liées à la glucosurie).

En bref :

- **Biguanides** : simplicité et polarité → action hépatique.
- **Sulfonylurées** : substituants-clés → action pancréatique ($K^+ - ATP$).
- **Glitazones** : liaison nucléaire → sensibilisation tissulaire ($PPAR\gamma$).
- **Gliptines** : mimétisme enzymatique → incrétines.
- **Gliflozines** : sélectivité transporteur → glycosurie rénale.

VII-5-2- Influence de la lipophilie, solubilité :

- **Biguanides** : hydrosolubles, nécessitent transporteurs → bonne tolérance.
- **Sulfonylurées / glinides** : lipophilie modulant durée d'action et risque d'hypoglycémie.
- **Glitazones** : lipophiles, affinité nucléaire → demi-vie longue, effets métaboliques.
- **Gliflozines** : équilibre lipophilie / hydrosolubilité → action rénale spécifique.

VII-6- Perspectives et nouveaux ADO :

De nouvelles approches thérapeutiques sont en développement pour améliorer la prise en charge du diabète de type 2 :

- Agonistes doubles GLP-1 / GIP (tirzépatide) : efficacité incrétinique renforcée, meilleure maîtrise glycémique et perte de poids.
- Nouvelles incrétines à action prolongée : effets plus durables et puissants.

Ces innovations visent à compléter les mécanismes déjà ciblés par les ADO classiques et à proposer des traitements plus personnalisés, efficaces et sûrs.

Les incrétines (GLP-1, GIP) sont au cœur de ces nouvelles stratégies et pourraient transformer la prise en charge du diabète de type 2.

VII-7- Conclusion :

Les antidiabétiques oraux (ADO) représentent la base du traitement médicamenteux du diabète de type 2.

Ils ciblent différents mécanismes physiopathologiques de l'hyperglycémie, et leur efficacité est renforcée par les associations qui permettent de combiner plusieurs mécanismes d'action et d'adapter le traitement au profil du patient.

La metformine reste le traitement de première intention, mais le choix ultérieur doit tenir compte de :

- L'efficacité glycémique,
- Les risques d'hypoglycémie,
- L'impact pondéral,
- Les bénéfices cardiovasculaires ou rénaux,
- La tolérance individuelle.

Enfin, les perspectives thérapeutiques (agonistes GLP-1 / GIP, nouvelles incrétines, innovations galéniques) ouvrent la voie à des traitements plus personnalisés, sûrs et efficaces, adaptés aux besoins de chaque patient diabétique.

VIII- Les Antibiotiques (ATB) :

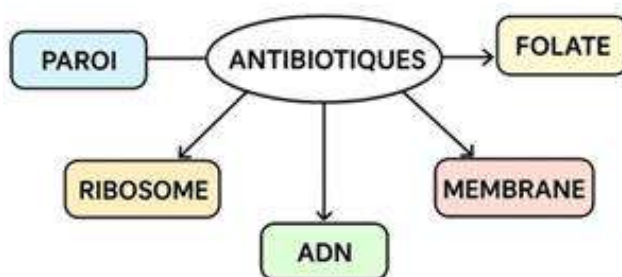
VIII-1- Introduction :

Les antibiotiques (ATB) sont des substances naturelles, semi-synthétiques ou synthétiques utilisées pour traiter les infections bactériennes.

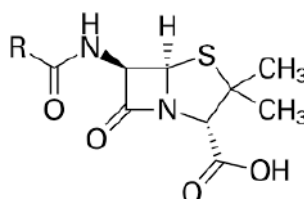
Ils agissent en ciblant des éléments spécifiques de la cellule bactérienne (paroi, ribosomes, ADN, métabolisme du folate, ...), entraînant soit :

- Un effet **bactéricide** : destruction directe de la bactérie,
- Un effet **bactériostatique** : inhibition de la croissance, laissant l'immunité compléter l'action.

Cibles principales des antibiotiques



Les antibiotiques furent découverts en 1928 par Alexandre Fleming qui observa par hasard que la moisissure « *Penicillium notatum* » produisait une substance capable de tuer certaines bactéries : **la pénicilline**.



Quelques années plus tard, cette molécule fut isolée, produite à grande échelle et utilisée comme premier antibiotique en médecine.

Ainsi, découverts au XX^{ème} siècle, les antibiotiques ont révolutionné la médecine et permis de traiter des infections auparavant mortelles.

VIII-2- Classification des bactéries :

Les bactéries sont des micro-organismes unicellulaires procaryotes¹. Leur classification repose sur plusieurs critères morphologiques, structuraux et physiologiques, ce qui permet de comprendre leur rôle dans les infections et leur sensibilité aux traitements chimiques et pharmacologiques.

VIII-2-1- Classification selon la paroi cellulaire (Gram positif vs Gram négatif) :

La coloration de Gram est une méthode fondamentale pour différencier les bactéries selon la structure de leur paroi :

Critère	Gram positif	Gram négatif
Paroi cellulaire	Épaisse, riche en peptidoglycane	Fine, peptidoglycane ² + membrane externe lipopolysaccharidique (LPS)
Coloration	Retient le violet de cristal → apparaît violet	Ne retient pas → apparaît rose après contre-coloration (safranine)
Sensibilité	Plus sensible à certains antibiotiques (exemple : bêta-lactamines)	Moins sensible, la membrane externe agit comme une barrière
Exemples	<i>Staphylococcus, Streptococcus</i>	<i>Escherichia coli, Pseudomonas</i>

❖ **Remarque :** Cette distinction est cruciale en **chimie thérapeutique**, car la structure de la paroi conditionne la **pénétration** et l'**efficacité** des molécules antimicrobiennes.

✚ Tableau récapitulatif :

Type bactérien	Exemple	Forme	Antibiotiques efficaces
Gram +	<i>S. aureus</i>	Coque	β -lactamines, macrolides
Gram –	<i>E. coli</i>	Bacille	Aminosides, quinolones

VIII-2-2- Classification selon la forme morphologique :

La morphologie influence parfois la pathogénicité et la résistance aux agents chimiques :

Forme (couleur)	Description	Exemples
● Cocci	Sphériques (isolés, en grappes ou en chaînes)	<i>Streptococcus</i> (en chaînes), <i>Staphylococcus</i> (en grappes)
● Bacilles	En bâtonnets droits ou légèrement courbés	<i>Escherichia coli, Bacillus anthracis</i>
● Spirilles³ / Spirochètes⁴	En spirales , rigides ou souples	<i>Helicobacter pylori, Treponema pallidum</i>

¹ **Procaryote :** Se dit d'un organisme dont le noyau cellulaire est mêlé au cytoplasme (s'oppose à eucaryote).

² **Peptidoglycane** (ou **muréine**) : polymère qui constitue la paroi des bactéries.

³ **Spirilles :** Bactéries en forme de spirale rigide, un peu comme un ressort dur.

⁴ **Spirochètes :** Bactéries spiralées, mais souples et fines.

VIII-2-3- Classification selon les besoins en oxygène :

Cette classification aide à comprendre le **site d'action des agents antimicrobiens** et à adapter les traitements pharmacologiques.

Type	Caractéristique	Exemple
Aérobies stricts	Nécessitent l'oxygène (O_2) pour vivre	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Anaérobies stricts	Ne tolèrent pas l'oxygène	<i>Clostridium spp.</i>
Anaérobies facultatifs	Peuvent vivre avec ou sans (O_2)	<i>Escherichia coli.</i>

VIII-2-4- Classification selon la température et l'environnement :

Type	Température de croissance	Remarque
Psychrophiles	Se développent à basse T (< 15 °C)	Micro-organismes du froid
Mésophiles	Température corporelle (20–45 °C)	Souvent pathogènes pour l'homme
Thermophiles	> 50 °C	Rarement pathogènes

VIII-2-5- Classification selon le métabolisme :

- **Gram + :** peuvent produire des enzymes (exemple : β -lactamases).
- **Gram – :** souvent productrices d'endotoxines⁵ (LPS).

Ces critères sont essentiels pour comprendre la réactivité chimique avec certains agents thérapeutiques, leur résistance et leur toxicité.

❖ Remarques pharmacologiques :

- Gram – → barrière membranaire = pénétration réduite de certaines molécules.
- Anaérobies → certaines classes d'antibiotiques ou d'AINS réagissent différemment selon le microenvironnement inflammatoire

VIII-2-6- Classification selon la relation avec l'hôte :

Type de bactérie	Relation avec l'hôte	Effet habituel	Exemple
Pathogène	Attaque l'hôte sain	Maladie	<i>Salmonella typhi</i>
Commensale	Vit sans nuire	Effet protecteur	<i>E. coli</i> intestinal
Opportuniste	Devient pathogène si fragilité	Infection secondaire	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

VIII-2-6-1- Bactéries pathogènes :

⁵ **Endotoxines :** molécules toxiques présentes à l'intérieur de certaines bactéries, en particulier les bactéries Gram-négatives. La forme la plus connue est le LPS (lipopolysaccharide).

Bactéries capables de **provoquer une maladie** chez un individu sain. Elles possèdent des facteurs de virulence (toxines, enzymes, adhésines, capsule, ...), et permettent l'invasion, la multiplication et la résistance aux défenses immunitaires.

Conséquence : infection aiguë ou chronique.

Exemples :

- *Salmonella typhi* → fièvre typhoïde.
- *Mycobacterium tuberculosis* → tuberculose
- *Vibrio cholerae* → choléra.

VIII-2-6-2- Bactéries commensales :

Vivent normalement **sur ou dans l'organisme** sans causer de dommage.

Leurs rôles bénéfiques :

- Participation à la digestion (microbiote intestinal) ;
- Compétition avec les bactéries pathogènes (effet barrière) ;
- Stimulation modérée du système immunitaire.

Ce sont donc des bactéries neutres ou protectrices tant qu'elles restent à leur place.

Exemples :

- ✓ *Escherichia coli* (dans le côlon) ;
- ✓ *Staphylococcus epidermidis* (sur la peau) ;
- ✓ *Lactobacillus* (dans le vagin)

VIII-2-6-3- Bactéries opportunistes :

Habituellement inoffensives, mais deviennent pathogènes lorsque les défenses immunitaires sont affaiblies ou lorsqu'elles changent de localisation dans les cas suivants :

- Immunodépression (maladie, traitement, âge),
- Plaie, brûlure, chirurgie,
- Déséquilibre du microbiote (antibiotiques).

Peuvent donc causer des infections pulmonaires, urinaires ou sanguines.

Exemples :

- ✓ *Pseudomonas aeruginosa* → infections chez les brûlés.

- ✓ *Candida albicans* (champignon opportuniste).
- ✓ *E. coli* commensale → infection urinaire si passage dans la vessie.

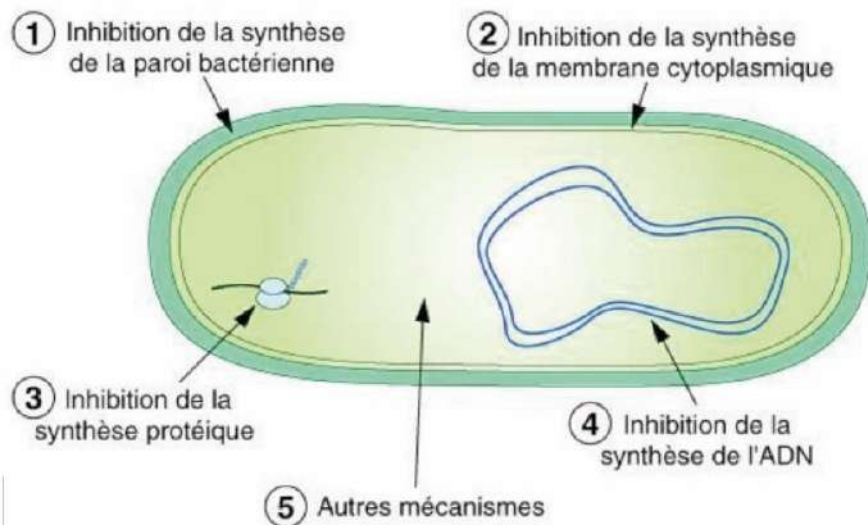
VIII-3- Classification générale des ATB :

Les antibiotiques peuvent être classés selon :

- Leur mécanisme d'action,
- Leur structure chimique,
- Leur spectre d'activité (large ou étroit).

VIII-3-1- Selon leur mécanisme d'action :

Les antibiotiques exercent leur effet en ciblant des structures ou fonctions vitales de la cellule bactérienne. Selon leur famille, ils peuvent bloquer la synthèse de la paroi, perturber la production de protéines, altérer l'ADN, inhiber le métabolisme des folates ou encore déstabiliser la membrane cellulaire :



a) Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne :

Les bactéries possèdent une paroi cellulaire essentielle à leur survie. Certains antibiotiques empêchent la formation de cette paroi, provoquant la lyse et la mort bactérienne → effet **bactéricide**.

Exemples :

- β -lactamines : pénicillines (*amoxicilline*), céphalosporines, carbapénèmes ;
- Glycopeptides : vancomycine (utilisée contre les infections résistantes).

b) Inhibition de la synthèse protéique :

Ces antibiotiques se fixent sur les ribosomes bactériens (30S et 50S) et bloquent la production des protéines indispensables à la survie et à la multiplication de la bactérie.

Exemples :

Exemple(s)	Classe d'antibiotiques	Effet	Cible
Gentamicine, ...	Aminosides	Bactéricides	Ribosome 30S
Érythromycine, ...	Macrolides (parfois)		Ribosome 50S (<i>sur Haemophilus</i>)
Linezolid, ...	Oxazolidinones (certains cas)		Ribosome 50S (<i>sur certains streptocoques / Bactéroïdes</i>)
Doxycycline, ...	Tétracyclines	Bactériostatiques	Ribosome 30S
Érythromycine, ...	Macrolides		Ribosome 50S
Chloramphénicol, ...	Phénicolés		Ribosome 50S
Clindamycine, ...	Lincosamides		Ribosome 50S
Linezolid, ...	Oxazolidinones		Ribosome 50S

c) Inhibition de la synthèse des acides nucléiques :

Ces antibiotiques ciblent les enzymes responsables de la réplication ou de la transcription de l'ADN bactérien, entraînant ainsi l'arrêt de la croissance bactérienne.

Exemples :

- Fluoroquinolones : *Ciprofloxacine, lévofloxacine* (inhibent l'ADN gyrase⁶).
- Rifamycines : *Rifampicine* (inhibe la synthèse de l'ARN).

d) Altération de la membrane cytoplasmique :

Ces antibiotiques altèrent la membrane cellulaire bactérienne, ce qui provoque la fuite de constituants cellulaires essentiels et entraîne la mort bactérienne.

Exemples :

Daptomycine, Polymyxine B, colistine (utilisée contre les bactéries multi-résistantes).

e) Inhibition du métabolisme du folate (antimétabolites) :

Ces antibiotiques empêchent la synthèse de l'acide folique, un composant-clé dans la production de l'ADN et des protéines bactériennes.

⁶ **ADN gyrase** : enzyme bactérienne essentielle qui détend et superenroule l'ADN pour permettre la réplication et la transcription : c'est un "dérouleuse" de l'ADN bactérien, bloqué par les quinolones.

Exemples :

- Sulfamides : *Sulfaméthoxazole*.
- Triméthoprime : Utilisée en combinaison avec les sulfamides.

Le tableau suivant résume les mécanismes d'action des antibiotiques :

Mécanisme d'action	Cible bactérienne	Exemples	Effet
Inhibition de la paroi	Peptidoglycane (PLP, D-Ala-D-Ala)	β -lactamines (amoxicilline), glycopeptides (vancomycine)	● Bactéricide
Inhibition protéique (30S)	Ribosome 30S	Aminosides (gentamicine) / Tétracyclines (doxycycline)	● Bactéricide (aminosides) / ● Bactériostatiques (tétracyclines)
Inhibition protéique (50S)	Ribosome 50S	Macrolides (érythromycine), Phénicolés (chloramphénicol), Lincosamides (clindamycine), Oxazolidinones (linezolid)	● Bactériostatiques (certains) ● sur germes spécifiques
Inhibition des acides nucléiques	ADN gyrase, topoisomérase, ARN polymérase	Fluoroquinolones (ciprofloxacine), Rifampicine	● Bactéricide
Perturbation de la membrane	Membrane cytoplasmique	Polymyxines (colistine)	● Bactéricide
Inhibition du métabolisme du folate	Enzymes du folate	Sulfamides, Triméthoprime (\rightarrow cotrimoxazole)	● Bactériostatique (seuls) / ⚡ Synergie (cotrimoxazole)

- = effet bactéricide ;
- = effet bactériostatique ;
- ⚡ = effet synergique (association).

VIII-3-2- Selon leur structure chimique :

- β -lactamines : pénicillines, céphalosporines, carbapénèmes, monobactames.
- Aminosides : gentamicine, amikacine, ...
- Macrolides : érythromycine, clarithromycine, azithromycine, ...
- Tétracyclines : doxycycline, minocycline, ...
- Quinolones / fluoroquinolones : ciprofloxacine, lévofloxacine, ...
- Glycopeptides : vancomycine, teicoplanine.
- Polymyxines : polymyxine B, colistine.
- Phénicolés : chloramphénicol.
- Sulfamides et apparentés : sulfaméthoxazole, triméthoprime (cotrimoxazole).

VIII-3-3- Selon leur spectre d'activité :

- **Antibiotiques à spectre étroit :**

Ciblent un nombre limité de bactéries, souvent spécifiques à un groupe particulier (par exemple, uniquement les Gram + ou certains pathogènes précis).

Exemples : pénicilline G (actif sur les bactéries Gram +), vancomycine (contre les cocci Gram + résistants), isoniazide (antituberculeux).

- **Antibiotiques à spectre large :**

Actifs contre un grand nombre de bactéries, aussi bien à Gram positif (Gram +) qu'à Gram négatif (Gram -).


Exemples : amoxicilline, tétracyclines, fluoroquinolones (ex. : ciprofloxacine), carbapénèmes.

VIII-4- Pharmacodynamie et pharmacocinétique des ATB :

L'efficacité d'un antibiotique dépend à la fois de la façon dont il agit sur la bactérie (pharmacodynamie) et de la manière dont l'organisme le traite (pharmacocinétique).

- La pharmacodynamie (PD) détermine si l'ATB est bactéricide (tue) ou bactériostatique (bloque la croissance), et si son action dépend surtout de la concentration ou du temps d'exposition.
- La pharmacocinétique (PK) décrit son absorption, distribution, métabolisme et élimination, ce qui conditionne la voie d'administration, la fréquence des doses et les précautions d'emploi.

Le tableau suivant résume les grandes caractéristiques PK / PD des principales familles d'ATB :

Famille	Pharmacodynamie (PD)	Pharmacocinétique (PK)
β -lactamines	Bactéricides, temps-dépendants ($T > CMI$) ⁷	Souvent mal absorbées per os ⁸ (pénicilline G), élimination rénale rapide
Aminosides	Bactéricides, concentration-dépendants (C_{max}/CMI)	Pas absorbés per os, diffusion extracellulaire, élimination rénale,  néphro / ototoxiques
Macrolides	Bactériostatiques (parfois bactéricides)	Bonne absorption orale, métabolisme hépatique, diffusion tissulaire ++

⁷ $T > CMI$: Temps pendant lequel la concentration de l'ATB reste au-dessus de la CMI (Concentration Minimale Inhibitrice).

⁸ « per os » est du latin et signifie « par la bouche », donc administration orale.

Fluoroquinolones	Bactéricides, concentration-dépendants (AUC/CMI) ⁹	Bonne biodisponibilité orale, large diffusion tissulaire, élimination mixte (rénale + hépatique)
Glycopeptides (vancomycine)	Bactéricides, temps-dépendants	Pas absorbés per os, élimination rénale, diffusion limitée (⚠️ perfusion lente → Red Man syndrome)

VIII-5- Utilisations cliniques des antibiotiques :

Les antibiotiques sont employés dans un large éventail d'infections bactériennes, qu'elles soient bénignes ou graves. Leur prescription dépend du type d'infection, de la bactérie en cause et du spectre de l'antibiotique.

- Infections respiratoires : bronchites, pneumonies, angines bactériennes.
- Infections urinaires : cystites¹⁰, pyélonéphrites¹¹.
- Infections cutanées et des tissus mous : cellulites, abcès, impétigo.
- Infections digestives : diarrhées bactériennes, entérites¹².
- Infections systémiques graves : septicémies¹³, endocardites, méningites.

L'utilisation doit être raisonnée et adaptée (antibiogramme, durée, posologie) afin d'assurer l'efficacité tout en limitant le risque de résistances.

Toutefois, l'utilisation croissante et parfois inappropriée des antibiotiques a conduit à l'émergence de résistances bactériennes. Celles-ci représentent aujourd'hui un enjeu majeur de santé publique et nécessitent une compréhension approfondie de leurs mécanismes et de leurs facteurs favorisants.

VIII-6- Résistances aux antibiotiques et résistance :

VIII-6-1- Mécanismes de résistance

- Modification de la cible (exemple : PLP, ribosome, D-Ala¹⁴-D-Lac¹⁵).
- Inactivation enzymatique (exemple : β -lactamases).

⁹ AUC / CMI : rapport exposition totale / sensibilité de la bactérie (AUC : Area Under the Curve → aire sous la courbe de concentration plasmatique de l'antibiotique au cours du temps (exposition totale sur 24 h). Ce ratio exprime combien de temps et à quelle intensité la bactérie est exposée à l'antibiotique.

¹⁰ Cystite : infection de la vessie qui donne des brûlures et des envies pressantes d'uriner.

¹¹ Pyélonéphrite : infection du rein, souvent plus sérieuse qu'une cystite.

¹² Entérite : réaction excessive du corps face à une infection, qui peut endommager les organes et mettre la vie en danger.

¹³ Septicémies : infection du sang causée par des bactéries, pouvant devenir mortelle si elle n'est pas traitée rapidement

¹⁴ Ala : Alanine (acide aminé).

¹⁵ Lac : Lactate (acide lactique, pas un acide aminé).

- Pompes d'efflux¹⁶ (expulsion active de l'antibiotique).
- Diminution de la perméabilité membranaire (entrée limitée de l'ATB).

VIII-6-2- Facteurs favorisant la résistance :

- Surconsommation d'antibiotiques,
- Automédication,
- Usage prophylactique¹⁷ abusif,
- Agriculture et élevage intensif (l'utilisation des antibiotiques comme promoteurs de croissance ou à titre préventif favorise l'émergence de bactéries résistantes transmissibles à l'homme.).

✚ Tableau récapitulatif : Exemples de résistances

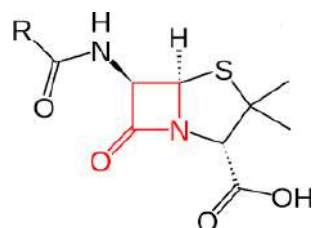
Mécanisme de résistance	Exemple de la famille concernée
Dégradation enzymatique	β -lactamases \rightarrow β -lactamines
Modification de la cible	D-Ala-D-Ala \rightarrow D-Ala-D-Lac (glycopeptides)
Pompes d'efflux	Tétracyclines, macrolides
Perméabilité réduite	Aminosides (entrée limitée)

VIII-7- Principales familles (approche SAR) :

VIII-7-1- β -lactamines (pénicillines, céphalosporines, carbapénèmes, monobactames) :

- **Structure** : noyau β -lactame à 4 atomes (responsable de l'effet **bactéricide**) :

Tous les antibiotiques β -lactamines ont le même cœur actif (le noyau β -lactame à 4 atomes hautement réactif), mais la différence de cycle autour de ce noyau explique la distinction entre pénicillines et céphalosporines :



Noyau β -lactame (commun à toutes les β -lactamines)

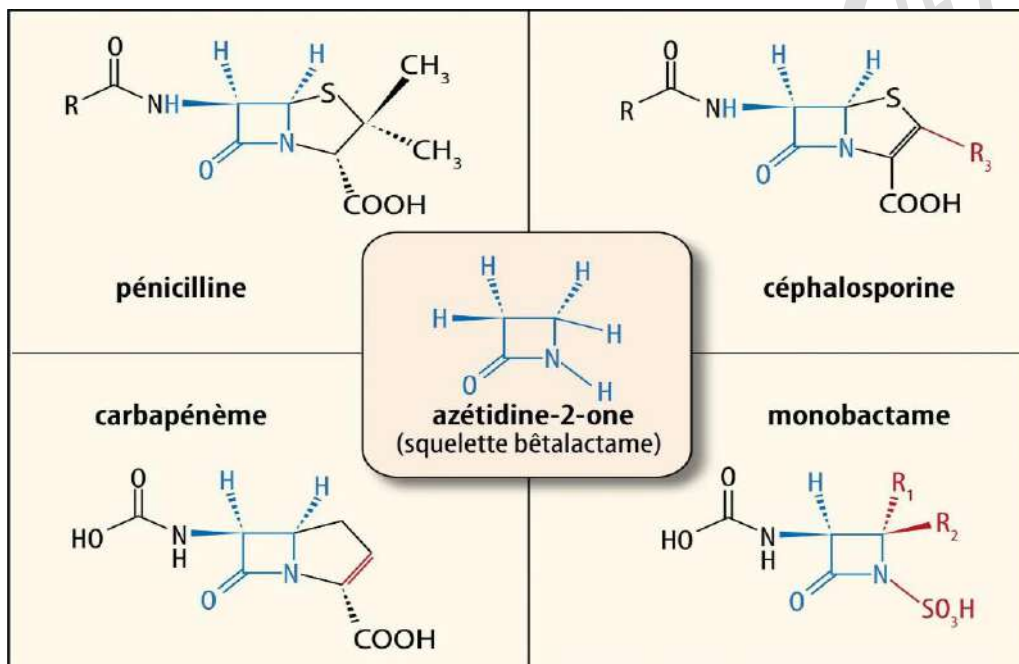
- **Groupes essentiels** : Le noyau β -lactame est indispensable : il bloque les enzymes qui fabriquent la paroi (PLP), ce qui empêche la bactérie de renforcer sa paroi et entraîne sa

¹⁶ **Efflux** : mécanisme de résistance des bactéries (résistance aux tétracyclines par pompes d'efflux).

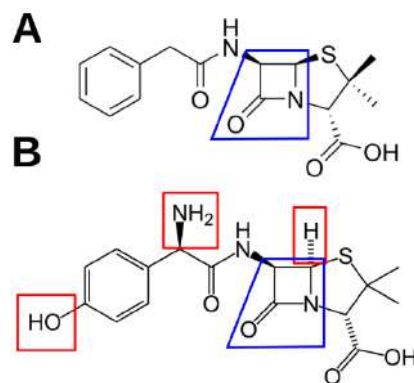
¹⁷ Traitement **prophylactique** : traitement donné pour prévenir la maladie avant qu'elle n'apparaisse (vaccin, antibiotique avant une chirurgie pour prévenir les infections, hygiène, désinfection, moustiquaire imprégnée contre le paludisme, ...).

destruction. Ce noyau doit rester **intact** : toute ouverture ou destruction → perte d'activité.

- **Caractéristiques pharmacologiques** : activité bactéricide, spectre modulé selon les dérivés, résistances par β -lactamases.
- **← Noyau pénème** → **Pénicillines** (activité modulée par les substituants → pénicillines G, A, ... etc).
- **→ Noyau céphème** → **Céphalosporines** (plus grande résistance aux β -lactamases que les pénicillines, plusieurs générations selon les substituants R^1 et R^2).



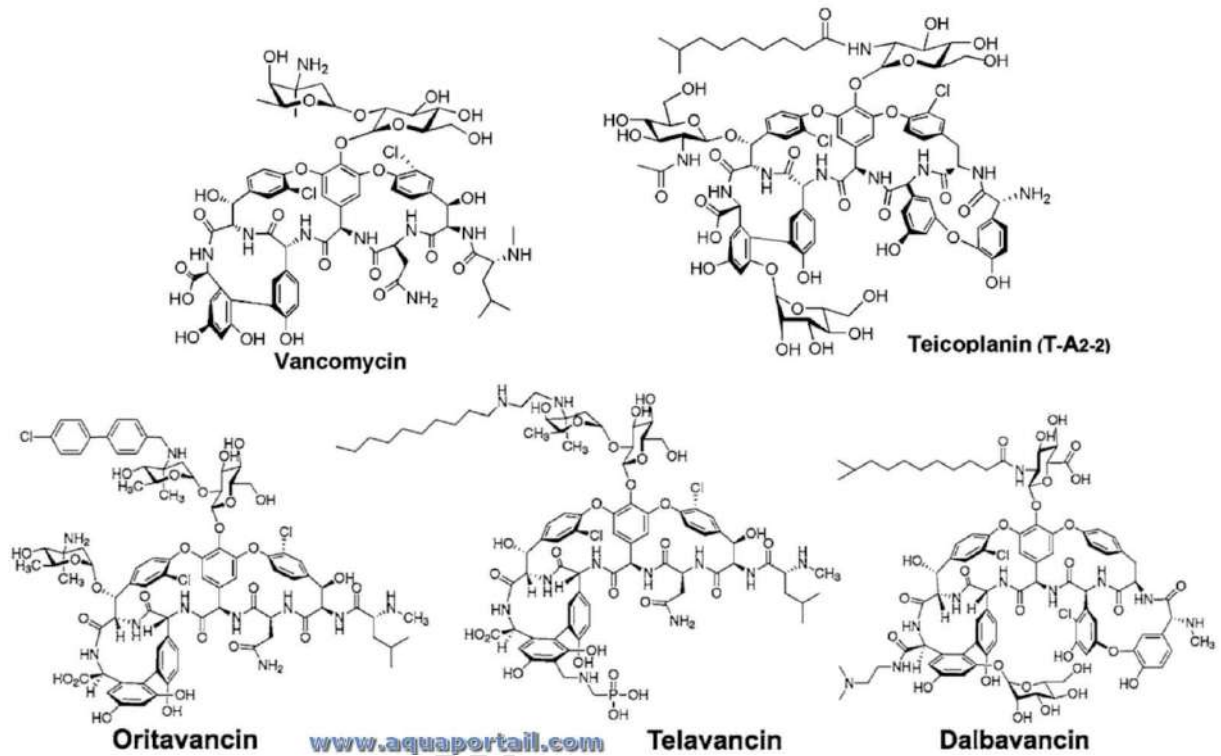
- **Exemple SAR** : L'ajout de substituants (R) → modifie stabilité gastrique, spectre, sensibilité aux β -lactamases : L'amoxicilline, dérivé optimisé de la pénicilline G, est plus stable en milieu acide et mieux absorbée par voie orale.



A : pénicilline G ; **B** : amoxicilline

VIII-7-2- Glycopeptides (vancomycine, téicoplanine, dalbavancine, oritavancine) :

- **Structure** : gros cycle peptidique rigide et aromatique.
- **Groupes essentiels** : OH et amides (liaisons H avec D-Ala-D-Ala) ; sucres (assurent solubilité et interactions) ; chaînes lipophiles (modulent l'activité, selon les dérivés).



- **Pharmacologie** : bactéricides, bloquent la polymérisation du peptidoglycane ; actifs sur Gram + (MRSA, entérocoques).
- **Exemple SAR** : ajout de chaînes lipophiles (dalbavancine) → meilleure pénétration et demi-vie prolongée.

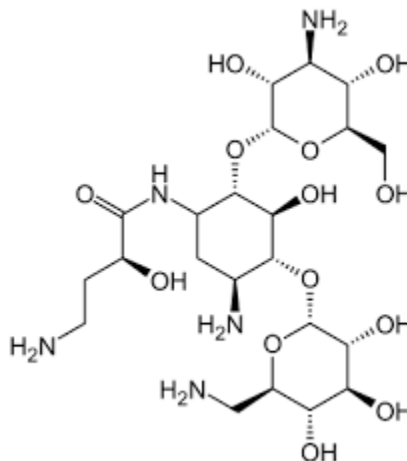
Tableau comparatif : β -lactamines vs Glycopeptides :

Critère	β -lactamines	Glycopeptides
Structure	Noyau β -lactame (cycle à 4 atomes)	Gros cycle peptidique aromatique + sucres
Cible	PLP (protéines liant la pénicilline)	Motif D-Ala-D-Ala du peptidoglycane
Mécanisme	Inhibition transpeptidation (paroi)	Inhibition polymérisation (paroi)
Spectre	Large (Gram + et Gram -, selon dérivés)	Étroit (surtout Gram + résistants)
Résistances	β -lactamases, modification PLP	Substitution D-Ala-D-Ala → D-Ala-D-Lac
Exemples	Pénicilline G, amoxicilline, céphalosporines	Vancomycine, téicoplanine

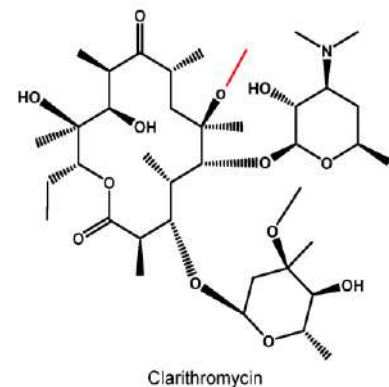
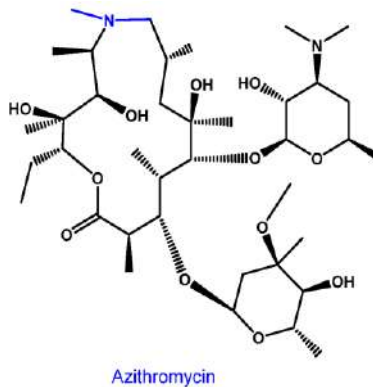
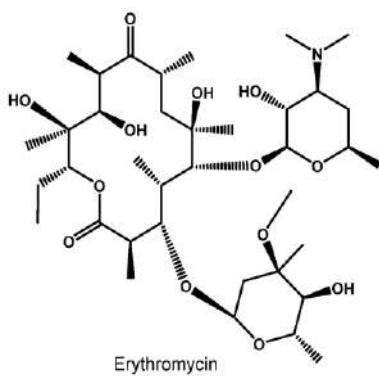
VIII-7-3- Aminosides (gentamicine, amikacine, streptomycine) :



- **Structure** : noyau aminocyclitol + sucres aminés.
- **Groupes essentiels** : amines → liaison irréversible au ribosome 30S → erreurs de lecture ARNm.
- **Pharmacologie** : bactéricides, actifs sur Gram -, mais néphro / ototoxiques.
- **Exemple SAR** : amikacine = substituants protégeant des enzymes de résistance :



VIII-7-4- Macrolides (érythromycine, azithromycine, clarithromycine) :

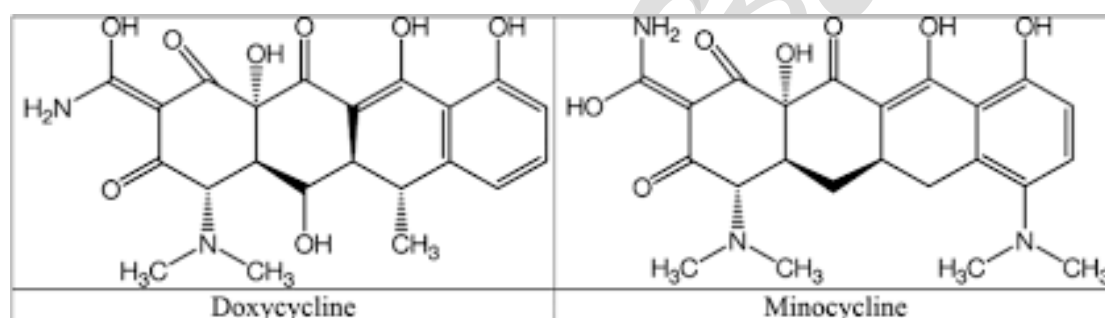


- **Structure** : grande lactone (14–16 atomes) + sucres.
- **Groupes essentiels** : OH et diméthylamines → fixation sur 50S.
- **Pharmacologie** : actifs sur Gram + et infections respiratoires ; résistances croissantes.
- **Exemple SAR** : clarithromycine plus stable en milieu acide que l'érythromycine.

✚ **Tableau comparatif** : Aminosides vs Macrolides

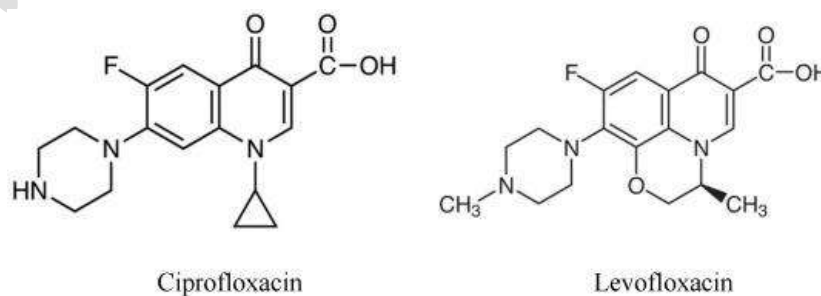
Critère	Aminosides	Macrolides
Structure	Noyau aminocyclitol + sucres aminés	Grande lactone (14–16 atomes) + sucres
Cible	Ribosome 30S	Ribosome 50S
Mécanisme	Blocage + erreurs de lecture ARNm	Blocage translocation ARNm
Effet	Bactéricide	Bactériostatique
Spectre	Gram – (principalement)	Gram +, infections respiratoires
Toxicité	Néphro / ototoxicité	Bonne tolérance, résistances fréquentes
Exemples	Gentamicine, amikacine	Érythromycine, azithromycine

VIII-7-5- Tétracyclines (doxycycline, minocycline) :



- **Structure** : squelette tétracyclique rigide.
- **Groupes essentiels** : OH et amines → fixation sur 30S.
- **Pharmacologie** : large spectre mais résistances fréquentes.
- **Exemple SAR** : doxycycline plus lipophile → meilleure absorption orale.

VIII-7-6- Quinolones / fluoroquinolones (ciprofloxacine, lévofloxacine) :

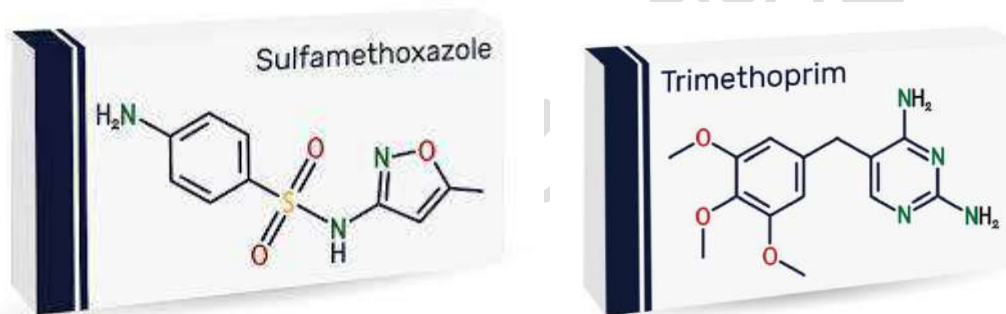


- **Structure** : noyau quinolone + substituants.
- **Groupes essentiels** : fluor en C-6 → meilleure pénétration.

- **Pharmacologie** : bactéricides, actifs sur Gram – et certaines Gram +.
- **Exemple SAR** : substituants en C-7 modulent le spectre (ciprofloxacine vs lévofloxacine).

VIII-7-7- Sulfamides et inhibiteurs de la DHFR¹⁸ (sulfaméthoxazole, triméthoprime) :

- **Structure** : analogues du PABA (sulfamides) + inhibiteur complémentaire (triméthoprime).
- **Groupes essentiels** : noyau aromatique + sulfonamide.
- **Pharmacologie** : bactériostatiques seuls ; association synergique (cotrimoxazole).



- **Exemple SAR** : synergie = blocage séquentiel du métabolisme du folate.

VIII-8- Effets indésirables généraux :

- Allergies (surtout β -lactamines).
- Perturbation de la flore (*Clostridium difficile*¹⁹).
- Toxicités spécifiques :
 - Aminosides → néphro / ototoxicité²⁰,
 - Glycopeptides → « red man syndrome²¹»,
 - Fluoroquinolones → tendinopathies²².

VIII-9- Perspectives :

- Nouvelles classes : oxazolidinones (linezolid), lipopeptides (daptomycine).

¹⁸ **DHFR** (Dihydrofolate Réductase) : enzyme essentielle qui permet de régénérer la forme active du tétrahydrofolate (THF), indispensable pour la division cellulaire la synthèse des bases ADN (thymine, purines).

¹⁹ ***Clostridium difficile*** : bactérie qui peut proliférer après un traitement antibiotique.

²⁰ **Néphro / ototoxicité** : toxicité rénale et auditive : atteinte des reins / de l'oreille interne.

²¹ **Syndrome de l'homme rouge** : réaction d'hypersensibilité non-allergique liée à l'administration intraveineuse trop rapide de la vancomycine.

²² **Tendinopathies** : risque de rupture du tendon d'Achille. Effet indésirable typique des fluoroquinolones. Survient surtout chez les sujets âgés et sous corticoïdes.

- Associations ATB + inhibiteurs de résistances (β -lactamase inhibitors).
- Optimisation de molécules existantes par la chimie médicinale.

VIII-10- Conclusion :

Les antibiotiques sont une réussite majeure de la médecine moderne. Leur efficacité repose sur une compréhension fine de la relation **structure – activité – résistance**.

La chimie médicinale reste indispensable pour :

- Optimiser les molécules existantes,
- Développer de nouvelles générations,
- Et préserver leur efficacité face aux résistances.

Dr. Hanane DEBBECHI

IX- Les vitamines dérivées du furane, de la pyridine et du pyrrole :

IX-1- Introduction générale / notions fondamentales sur les vitamines :

Les vitamines sont des molécules organiques essentielles, présentes en très petites quantités dans l'alimentation. Elles participent à de nombreuses réactions métaboliques en agissant comme cofacteurs, antioxydants ou précurseurs de coenzymes¹.

Leur absence ou leur déficit provoquent des carences spécifiques pouvant altérer de nombreuses fonctions physiologiques (métabolisme énergétique, croissance, immunité, reproduction, ... etc.).

Les vitamines se classent selon leur **solubilité** en :

- **Vitamines hydrosolubles** : vitamines du groupe B et vitamine C. Elles ne sont pas stockées de façon importante dans l'organisme et doivent donc être apportées régulièrement.
- **Vitamines liposolubles** : A, D, E et K. Stockées principalement dans les tissus adipeux et le foie, leur excès peut conduire à des effets toxiques.

Les vitamines abordées dans ce chapitre appartiennent toutes au groupe des « **hydrosolubles** », et présentent la particularité de dériver d'un noyau hétérocyclique aromatique (furane, pyridine ou pyrrole).

Cette structure chimique influence directement leurs propriétés physico-chimiques, leur activité biologique, et leurs relations structure-activité (RSA).

Dans le cadre de la chimie thérapeutique, ces vitamines constituent un pont entre **chimie organique hétérocyclique** et **pharmacologie** : leur étude illustre la façon dont une structure aromatique hétéroatomique gouverne la fonction biologique.

Les vitamines concernées sont :

- La **vitamine C** (dérivée du **furane**),
- Les **vitamines B3, B6 et B9** (dérivées de la **pyridine**),
- La **vitamine B12** (dérivée du **pyrrole**, au sein d'un macrocycle corrine).

¹ **Cofacteur enzymatique** : petite molécule indispensable à l'activité catalytique d'une enzyme.

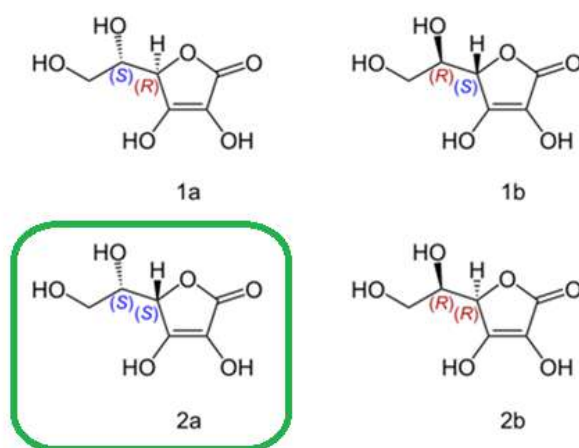
IX-2- La vitamine C (acide L-ascorbique) – dérivée du furane :

IX-2-1- Généralités et structure chimique :

La **vitamine C**, ou **acide L-ascorbique**, est une vitamine hydrosoluble essentielle. Découverte lors de l'étude du **scorbut**, elle est indispensable au bon fonctionnement de l'organisme, notamment pour la synthèse du **collagène** et la défense contre le **stress oxydatif**².

Elle dérive chimiquement d'un **cycle furannique** porteur d'un **système énediol**³ hautement réducteur, à l'origine de son activité antioxydante.

Sa formule brute étant $C_6H_8O_6$, seule la **forme L-ascorbique** possède l'activité biologique chez l'homme ; les autres stéréoisomères (D-ascorbique et diastéréoisomères) sont inactifs.



IX-2-2- Propriétés physico-chimiques de la vitamine C :

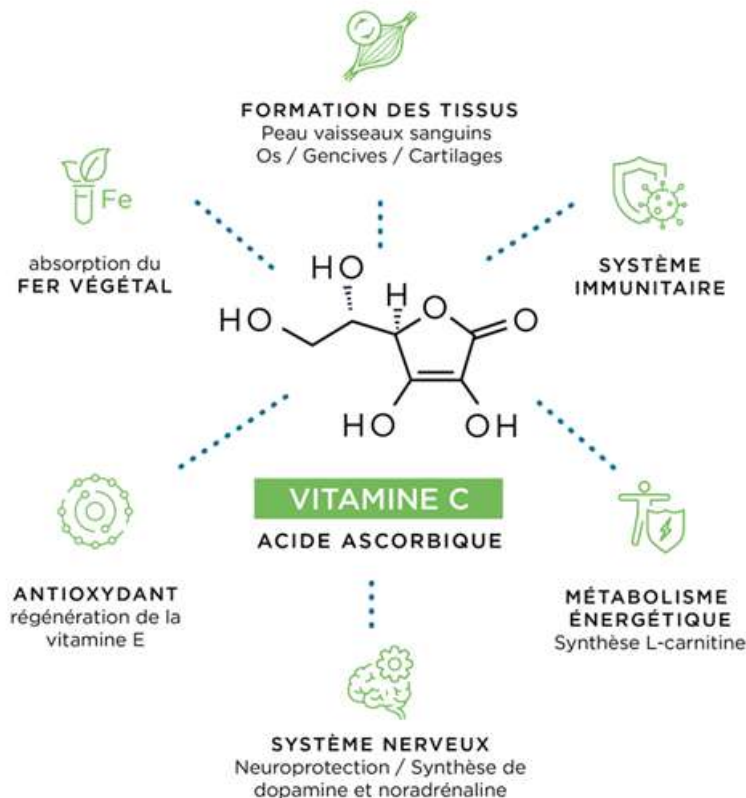
- **Hydrosoluble** : se dissout facilement dans l'eau, assurant un transport efficace dans les milieux aqueux. Elle n'est pas stockée durablement ; son apport doit donc être quotidien.
- **Thermolabile** : sensible à la chaleur et à l'oxydation ; la cuisson prolongée détruit partiellement la vitamine.
- **Oxydoréductrice** : agent réducteur puissant, elle s'oxyde facilement en acide déhydroascorbique, jouant un rôle majeur d'**antioxydant biologique** :

² **Stress oxydatif** : ensemble des agressions causées par des molécules dérivant de l'oxygène aux cellules de notre corps. Les plus connus de ces substances néfastes aux constituants de nos cellules sont les radicaux libres.

³ **Un énediol** est un groupement comportant deux hydroxyles (–OH) portés par des carbones voisins liés par une double liaison. Ce motif est responsable de la capacité réductrice de la vitamine C.

IX-2-3- Pharmacodynamie – Rôles biologiques de la vitamine C :

- ✓ **Antioxydant majeur** : neutralise les radicaux libres et régénère d'autres antioxydants (vitamine E, glutathion⁴).
- ✓ **Cofacteur enzymatique** dans l'hydroxylation de la proline et de la lysine (synthèse du collagène).
- ✓ **Facilite l'absorption du fer non-héminique⁵** d'origine végétale.
- ✓ **Participe à la biosynthèse** de la carnitine⁶ et de certains neurotransmetteurs (noradrénaline).
- ✓ **Renforce les défenses immunitaires.**



⁴ **Glutathion (GSH)** : petit tripeptide (glutamate–cystéine–glycine) jouant le rôle de bouclier antioxydant intracellulaire, qui régénère notamment la vitamine C.

⁵ **Fer non-héminique** : fer libre (Fe^{2+} , Fe^{3+}) d'origine végétale, moins bien absorbé par l'intestin que le fer héminique (présent dans la viande).

⁶ **Carnitine** : transporteur des acides gras vers la mitochondrie pour produire de l'énergie.

La vitamine C est parfois utilisée à **haute dose** (voie orale ou intraveineuse) comme **adjuvant**⁷ dans certaines stratégies oncologiques ou antivirales, pour limiter le stress oxydatif cellulaire.

IX-2-4- Pharmacocinétique de la vitamine C :

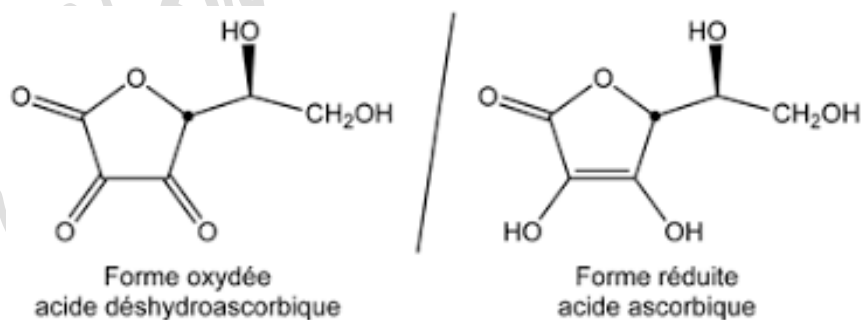
- ✓ **Absorption intestinale** : par transport actif saturable.
- ✓ **Distribution** : diffuse largement dans les tissus riches en métabolisme oxydatif (foie, surrénales, cerveau).
- ✓ **Élimination rénale** rapide : elle n'est pas stockée, d'où le besoin d'un apport régulier.

IX-2-5- Carence et toxicité de la vitamine C :

- **Carence** : provoque le **scorbut** (fatigue, hémorragies gingivales, mauvaise cicatrisation, douleurs musculaires).
- **Surdosage** : à très fortes doses (> 2 g / j) : troubles digestifs (diarrhées, coliques) et risque de **calculs rénaux** par formation d'oxalates.

IX-2-6- Relations structure-activité (RSA) de la vitamine C :

La présence d'un **système énediol** confère au noyau furane une **forte capacité rédox**, responsable du **pouvoir antioxydant** et de la conversion réversible en **acide déshydroascorbique**.



IX-2-7- Sources, formes et posologies de la vitamine C :

- **Formes pharmaceutiques** : comprimés, poudre, ampoules injectables.

⁷ **Effet adjuvant** : effet qui renforce ou améliore l'action d'un autre traitement ou substance, sans avoir forcément un effet principal par lui-même. **Un médicament adjuvant** (vitamine, anti-inflammatoire, antidépresseur) est ajouté pour améliorer l'efficacité ou réduire les effets secondaires d'un traitement principal.

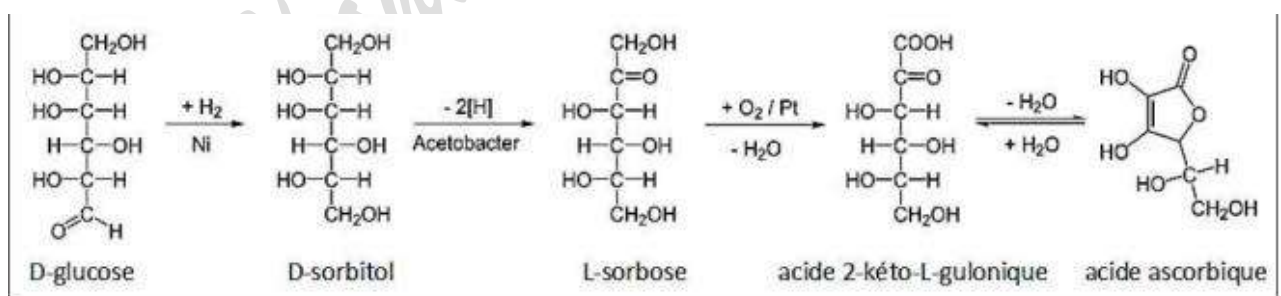
- **Apports journaliers recommandés (AJR) :** 75–90 mg chez l'adulte, plus élevés chez le fumeur ou la femme enceinte.
- **Sources naturelles :** agrumes, kiwi, poivron, brocoli, fraise.

Aliments riches en vitamine C

 Goyave 228 mg	 Cassis 181 mg	 Poivron rouge 128 mg
 Kiwi 92 mg	 Brocoli 89 mg	 Choux de Bruxelles 85 mg
 Papaye 61 mg	 Pois mange-tout 60 mg	 Fraises 59 mg
 Chou rouge 57 mg	 Orange 53 mg	 Citron 53 mg

IX-2-8- Synthèse de la vitamine C :

Bien que présent naturellement dans les fruits et légumes frais, l'acide L-ascorbique peut aussi être obtenu par synthèse industrielle grâce au procédé de « Reichstein » à partir du D-glucose.



Ce procédé combine plusieurs transformations chimiques (réduction, oxydation, cyclisation) et une étape biologique-clé, aboutissant à la formation de la vitamine C avec un rendement global d'environ 60 %.

✚ À retenir :

La vitamine C illustre la corrélation directe entre **structure furannique réductrice** et **activité antioxydante**.

IX-3- Les vitamines dérivées de la pyridine (B3, B6, B9) :

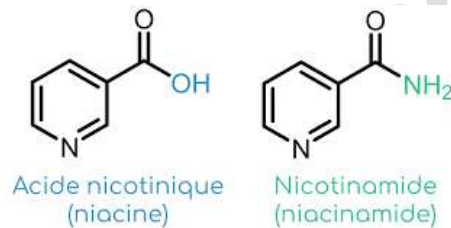
Les vitamines de type pyridinique ont pour structure de base un **cycle pyridine** substitué. Elles interviennent principalement dans les réactions de transfert d'électrons, de groupements aminés ou de fragments monocarbonés, par l'intermédiaire de **coenzymes dérivés**.

IX-3-1- Vitamine B3 (niacine ou vitamine PP) :

IX-3-1-1- Généralités et structure :

La **vitamine B3** regroupe deux formes chimiquement proches :

- **L'acide nicotinique**,
- **Le nicotinamide** (ou niacinamide).



Elles partagent un **noyau pyridine** substitué en position 3 par un groupement carboxyle ou amide.

Le terme **vitamine PP** vient de *Pellagra Preventing*, car sa carence provoque la **pellagre**, maladie historiquement répandue dans les populations à régime pauvre en protéines.

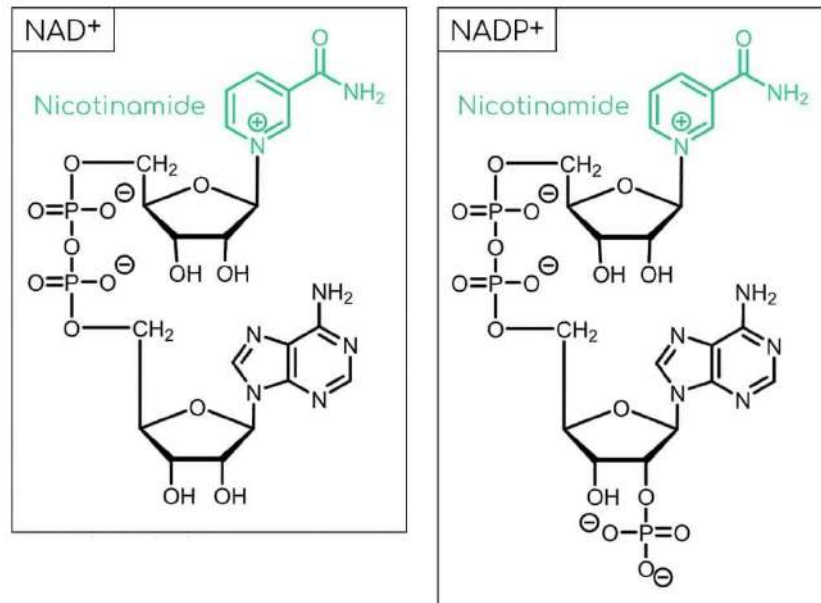
IX-3-1-2- Rôle biochimique et pharmacodynamie (PD) :

La niacine est le précurseur de deux coenzymes essentiels :

- ***NAD*⁺** (Nicotinamide adénine dinucléotide),
- ***NADP*⁺** (Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate).

Ces coenzymes participent à la majorité des réactions d'oxydo-réduction de la cellule :

- ***NAD*⁺** : impliqué dans la production d'énergie (cycle de Krebs, chaîne respiratoire).
- ***NADP*⁺** : intervient dans les réactions de biosynthèse (lipides, acides nucléiques) et la détoxification cellulaire.



Autres rôles :

- Réparation de l'ADN,
- Maintien de l'intégrité cutanée et nerveuse,
- À fortes doses, effet hypolipémiant⁸ : diminution du LDL⁹ et des triglycérides, augmentation du HDL¹⁰.

IX-3-1-3- Pharmacocinétique de la vitamine B3 :

- Absorption digestive rapide.
- Conversion hépatique en *NAD/NADP*.
- Élimination urinaire des métabolites inactifs.

IX-3-1-4- Effets indésirables et précautions :

- Flushing (rougeur cutanée, vasodilatation).
- Troubles digestifs, prurit.

⁸ **Médicament hypolipémiant** : agent qui fait baisser le taux de lipides sanguins, notamment le cholestérol et les triglycérides.

⁹ **LDL** (*Low Density Lipoprotein*) : lipoprotéine transportant le « mauvais cholestérol » vers les tissus, favorisant l'athérosclérose en excès.

¹⁰ **HDL** (*High Density Lipoprotein*) : lipoprotéine du « bon cholestérol » ramenant l'excès de cholestérol au foie, protectrice cardiovasculaire.

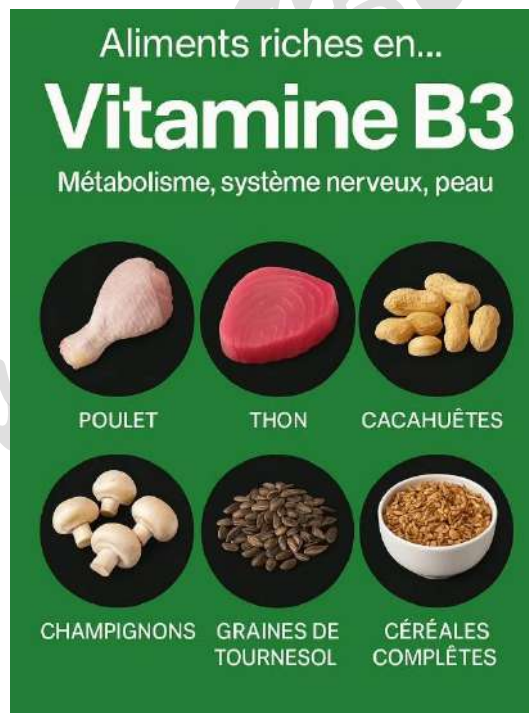
- Hépatotoxicité à forte dose.
- Hyperuricémie¹¹ possible (goutte).

IX-3-1-5- Relations structure-activité (RSA) de la vitamine B3 :

La **pyridine substituée** est indispensable à la formation des coenzymes NAD/NADP. La fonction amide ou acide influence la solubilité et la tolérance.

IX-3-1-6- Carence et sources de la vitamine B3 :

- **Carence** : pellagre caractérisée par les « 4 D » : Dermatite, Diarrhée, Démence, puis Décès si non traitée.
- **Sources alimentaires** : viandes maigres, poisson, abats, levures, légumineuses, céréales complètes, fruits secs.



L'organisme peut en synthétiser à partir du tryptophane¹² (1 mg de niacine \approx 60 mg de tryptophane).

IX-3-1-7- Applications thérapeutiques :

¹¹ **Hyperuricémie** : excès d'acide urique dans le sang, souvent lié à une mauvaise élimination rénale ou à une production trop élevée, pouvant entraîner la goutte ou des calculs rénaux.

¹² **Tryptophane** : acide aminé essentiel que notre corps ne peut pas fabriquer et doit le recevoir par l'alimentation (œufs, lait, viandes, noix, bananes, ...). C'est un acide aminé clé pour le moral, le sommeil et le métabolisme énergétique.

- ✓ Traitement et prévention de la pellagre.
- Traitement adjuvant des dyslipidémies¹³.
- Protection cardiovasculaire.
- Utilisation dermatologique (niacinamide topique pour acné et vieillissement cutané).

IX-3-1-8- Formes et posologies de la vitamine B3 :

- **Formes** : comprimés à libération immédiate ou prolongée, gélules, crèmes dermatologiques.
- **Apports recommandés** : 14–16 mg / j chez l'adulte ; doses pharmacologiques beaucoup plus élevées pour l'effet hypolipémiant.

✚ À retenir :

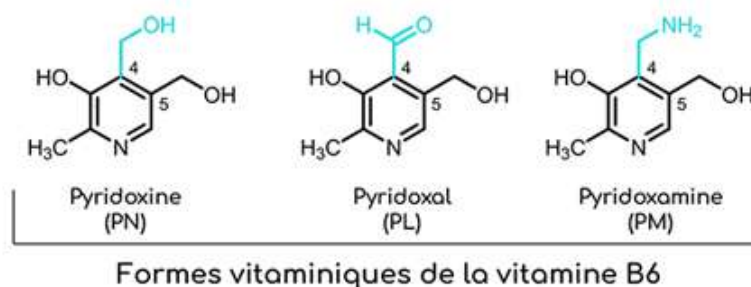
La niacine illustre le rôle central de la **pyridine substituée** dans les mécanismes d'oxydo-réduction vitaux ; elle constitue un modèle de **précurseur de coenzyme énergétique**.

IX-3-2- Vitamine B6 : pyridoxine, pyridoxal, pyridoxamine :

IX-3-2-1- Structure et généralités :

La **vitamine B6** regroupe trois formes naturelles interconvertibles :

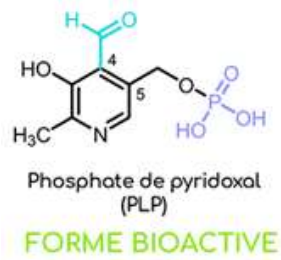
- **Pyridoxine,**
- **Pyridoxal,**
- **Pyridoxamine.**



Elles dérivent toutes du **cycle pyridine**, substitué par des groupements hydroxyle, méthyle ou amine.

¹³ Dyslipidémies : troubles du taux de graisses (lipides) dans le sang : cholestérol et / ou triglycérides. Elles peuvent être génétiques ou liées au mode de vie (alimentation, sédentarité, diabète, ...).

Leur forme biologiquement active est le pyridoxal phosphate (PLP), coenzyme majeur du métabolisme des acides aminés :



IX-3-2-2- Pharmacodynamie de la vitamine B6 :

- Cofacteur des **transaminases** et **décarboxylases** (réactions clefs du métabolisme des acides aminés).
- Intervient dans la **synthèse des neurotransmetteurs** : dopamine, sérotonine, GABA.
- Rôle dans le **métabolisme du glycogène** et la **production d'énergie musculaire**.

IX-3-2-3- Pharmacocinétique de la vitamine B6 :

- Absorption intestinale efficace.
- Transport sous forme de PLP lié à l'albumine.
- Stockage hépatique limité, élimination rénale.

IX-3-2-4- Effets indésirables de la vitamine B6 :

- Très bien tolérée aux doses nutritionnelles.
- À fortes doses prolongées : **neuropathies périphériques sensitives**.

IX-3-2-5- Relations structure-activité de la vitamine B6 :

Le **groupement aldéhyde phosphorylé** du PLP réagit avec les fonctions amine des acides aminés, formant un intermédiaire **imine (base de Schiff)** indispensable à la catalyse enzymatique.

La **pyridine** assure la stabilité électronique et la polarisation du coenzyme.

IX-3-2-6- Carence de la vitamine B6 et applications thérapeutiques :

- **Carence** : neuropathies, convulsions, irritabilité.
- **Applications thérapeutiques** :

- Prévention des neuropathies induites par l'isoniazide (antituberculeux),
- Traitement des **nausées gravidiques**¹⁴,
- Complément dans certaines **anémies** et **troubles nerveux**.

IX-3-2-7- Sources et formes pharmaceutiques de la vitamine B6 :

- **Sources** : viandes, poissons, légumineuses, banane, pomme de terre.



- **Formes** : comprimés, gélules, solutions buvables, ampoules injectables.

✚ À retenir :

La vitamine B6, par son cycle pyridinique phosphorylé, illustre parfaitement la transformation d'une molécule simple en coenzyme universel.

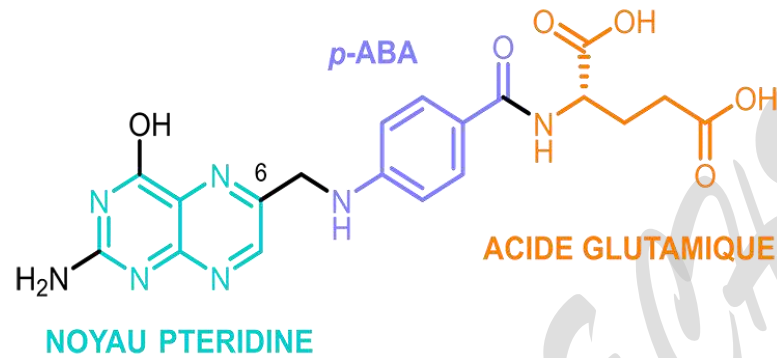
IX-3-3- Vitamine B9 : acide folique ou acide ptéroylglutamique :

IX-3-3-1- Structure de la vitamine B9 et généralités :

La vitamine B9 est une vitamine hydrosoluble constituée de trois éléments :

¹⁴ Le terme **gravidique** vient de *gravide* = « enceinte » (latin *gravidus*, chargé, plein). Donc, gravidiques : liés à la grossesse.

- Un noyau ptéridine¹⁵,
- Un acide para-aminobenzoïque (PABA),
- Une chaîne glutamique.



La forme coenzymatique active est le **tétrahydrofolate (THF)**, produit par réduction enzymatique de l'acide folique.

IX-3-3-2- Pharmacodynamie de la vitamine B9 :

- ✓ Le THF joue un rôle de transporteur de groupements monocarbonés ($-CH_3$, $-CHO$, $-CH_2OH$).
- ✓ Indispensable à la synthèse des purines et pyrimidines, et donc à la réplication de l'ADN.
- ✓ Impliqué dans la synthèse des acides aminés (méthionine, sérine).
- ✓ Participe au renouvellement cellulaire, notamment des cellules sanguines et embryonnaires.

IX-3-3-3- Pharmacocinétique de la vitamine B9 :

- ✓ Absorption intestinale sous forme de folates réduits.
- ✓ Métabolisme hépatique dans le cycle des folates.
- ✓ Stockage modéré dans le foie.

IX-3-3-4- Effets indésirables de la vitamine B9 :

La vitamine B9 est généralement bien tolérée, mais un excès peut masquer une carence en vitamine B12, retardant le diagnostic des troubles neurologiques.

¹⁵ **Ptéridine** : hétérocycle aromatique azoté formé de la fusion d'un noyau pyrimidine et d'un noyau pyrazine. C'est le noyau de base des folates (vitamine B9) et joue un rôle central dans le métabolisme cellulaire.

IX-3-3-5- Relations structure-activité (RSA) de la vitamine B9 :

Le cycle ptéridine conjugué au PABA et au glutamate permet le transfert d'unités monocarbonées. Cette structure explique aussi le mécanisme d'action des antifolates (méthotrexate), inhibiteurs compétitifs des enzymes du métabolisme des folates.

IX-3-3-6- Carence de la vitamine B9 et applications thérapeutiques :

- **Carence** : provoque une anémie mégaloblastique¹⁶ et, chez la femme enceinte, des malformations du tube neural¹⁷ (spina bifida¹⁸, anencéphalie¹⁹).
- **Applications thérapeutiques** :
 - Supplémentation prénatale (prévention des malformations fœtales),
 - Traitement des anémies par carence en folates,
 - Adjuvant dans les chimiothérapies antifoliques.

IX-3-3-7- Sources de la vitamine B9 et formes pharmaceutiques :

- **Sources** : légumes verts, légumineuses, foie, agrumes, céréales enrichies.



- **Formes pharmaceutiques** : comprimés, solutions buvables, ampoules injectables.

✚ À retenir :

¹⁶ **Anémie mégaloblastique** : anémie avec de gros globules rouges (mégalo blastes), due à un manque de vitamine B9 ou vitamine B12 à cause d'une mauvaise fabrication de l'ADN dans la moelle osseuse.

¹⁷ **Tube neural** : partie du bébé en développement qui devient son cerveau et sa moelle épinière.

¹⁸ **Spina bifida (ou "dos ouvert")** : anomalie du développement du système nerveux où la moelle épinière et les vertèbres ne se ferment pas correctement pendant la grossesse.

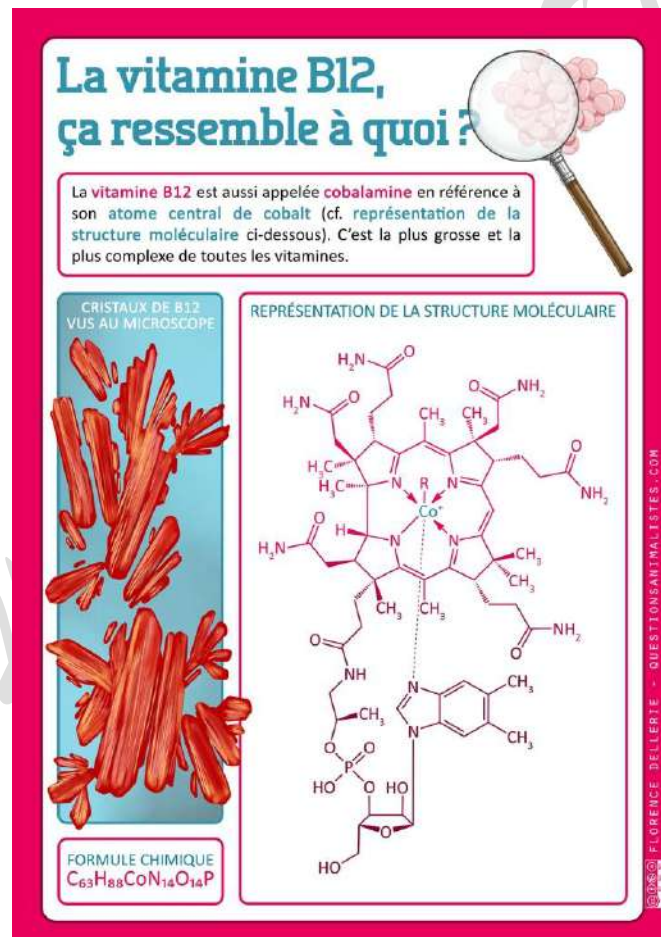
¹⁹ **Anencéphalie** : atteinte du cerveau (partie supérieure du tube neural).

La vitamine B9 illustre l'importance du **cycle ptéridine** dans les transferts monocarbonés et la **synthèse des acides nucléiques**, base du développement cellulaire.

IX-4- Vitamine B12 : cobalamine (dérivée du pyrrole) :

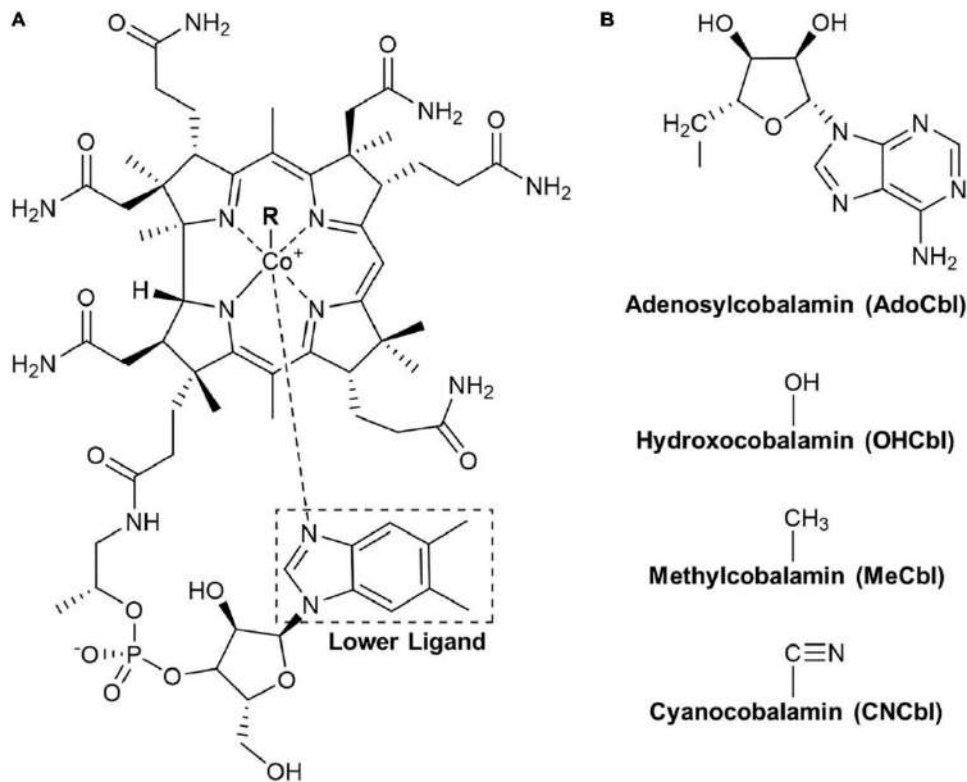
IX-4-1- Structure et généralités :

La vitamine B12, ou cobalamine, est une vitamine hydrosoluble unique par sa structure complexe et sa présence exclusive dans les aliments d'origine animale. Elle possède un noyau « corrine » constitué de quatre cycles pyrroliques disposés autour d'un atome central de cobalt (Co^{3+}) (d'où son nom de cobalamine), ce qui en fait une molécule unique parmi les vitamines hydrosolubles :



Les principales formes biologiques de la vitamine B12 sont :

- La cyanocobalamine (stable, forme pharmaceutique courante),
- La méthylcobalamine,
- L'adénosylcobalamine.
- L'hydroxocobalamine.



Ces variantes diffèrent par le groupement lié au cobalt central et remplissent des fonctions métaboliques distinctes.



Seules la méthylcobalamine et l'adénosylcobalamine sont actives sous forme coenzymatique, tandis que la cyanocobalamine et l'hydroxocobalamine jouent un rôle de transport ou de réserve, converties ensuite en formes actives selon les besoins métaboliques.

IX-4-2- Pharmacodynamie de la vitamine B12 :

- Cofacteur-clé dans la synthèse de la méthionine à partir de l'homocystéine.
- Nécessaire à la formation des globules rouges et à la synthèse de l'ADN.
- Indispensable à la myélinisation du système nerveux.



IX-4-3- Pharmacocinétique de la vitamine B12 :

- Absorption au niveau de l'iléon, nécessitant le facteur intrinsèque gastrique.
- Stockage hépatique important (réserves de plusieurs années).
- Élimination biliaire et réabsorption entérohépatique (*la vitamine B12 est excrétée dans la bile puis réabsorbée au niveau intestinal, assurant ainsi sa conservation dans l'organisme*).

IX-4-4- Effets indésirables de la vitamine B12 :

Aucun connu : la B12 est **très bien tolérée** même à fortes doses.

IX-4-5- Relations structure-activité (RSA) de la vitamine B12 :

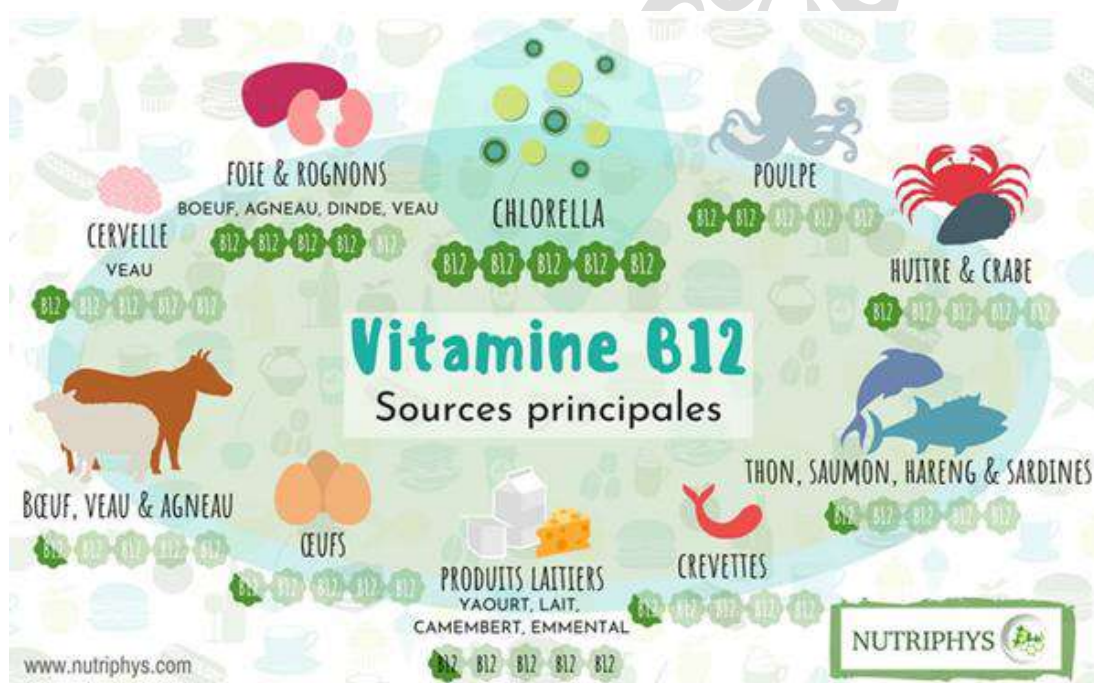
La structure corrine tétrapyrrolique, dérivée du pyrrole, forme un macrocycle autour d'un atome central de cobalt (Co^{3+}). Cette architecture unique permet des réactions enzymatiques spécifiques, telles que les réarrangements intramoléculaires et les transferts de groupes méthyle essentiels à de nombreux processus biologiques.

IX-4-6- Carence et applications thérapeutiques de la vitamine B12 :

- **Carence** : entraîne une **anémie pernicieuse**²⁰ (**maladie de Biermer**) par défaut de facteur intrinsèque.
- **Symptômes** : fatigue, pâleur, troubles neurologiques (paresthésies, pertes de mémoire).
- **Applications thérapeutiques** :
 - Traitement des carences (injections intramusculaires d'hydroxocobalamine),
 - Prévention des complications neurologiques,
 - Traitement adjuvant des neuropathies.

IX-4-7- Sources et formes pharmaceutiques de la vitamine B12 :

- **Sources** : exclusivement animales (viandes, poissons, œufs, laitages) :



- **Formes** : injectables, orales, sublinguales, nasales, ou combinées (B1-B6-B12).
- **Apports journaliers recommandés** : 2,4 µg chez l'adulte.

✚ À retenir :

La vitamine B12 illustre la **complexité bio-inorganique** d'une molécule où la chimie du cobalt rejoint la biochimie de l'ADN et des neurones.

²⁰ **Anémie pernicieuse** : anémie causée par un défaut d'absorption de la vitamine B12, entraînant fatigue et troubles neurologiques.

◆ **Tableau récapitulatif (comparatif PD / PK / EI / RSA) :**

Le tableau suivant présente une comparaison synthétique des principales caractéristiques pharmacodynamiques (PD), pharmacocinétiques (PK), ainsi que des effets indésirables (EI) et de la relation structure–activité (RSA) des différentes formes ou dérivés étudiés :

Vitamine	PD – Rôle principal	PK – Caractéristiques	EI	RSA – Relation structure-activité
C (furane)	Antioxydant, synthèse du collagène, immunité	Absorption intestinale, élimination rénale rapide	Diarrhées, coliques, calculs rénaux	Noyau furane + énediol = activité redox
B3 (pyridine)	Coenzymes NAD / NADP, énergie, réparation ADN	Absorption digestive, métabolisme hépatique	Flushing, hépatotoxicité, hyperuricémie	Pyridine substituée → coenzymes redox
B6 (pyridine)	Métabolisme des acides aminés, neurotransmetteurs	Absorption intestinale, liaison à l'albumine	Neuropathies périphériques à fortes doses	Groupe aldéhyde phosphorylé (PLP)
B9 (ptéridine)	Synthèse ADN, transfert monocarbonés	Absorption intestinale, métabolisme hépatique	Masque carence en B12	Cycle ptéridine + glutamate = transfert C1
B12 (corrine / pyrrole)	ADN, GR ²¹ , myéline ²² , homocystéine ²³	Absorption iléale (facteur intrinsèque), stockage hépatique	Aucun connu	Noyau corrine (pyrroles + Co) = réactions enzymatiques

Ce tableau illustre clairement que les propriétés biologiques de chaque vitamine découlent directement de leur structure chimique. Ainsi, les relations structure–activité (RSA) constituent un élément central pour comprendre leurs rôles métaboliques et coenzymatiques. En effet, la structure moléculaire propre à chaque vitamine détermine sa fonction biologique spécifique, illustrant le lien étroit entre forme chimique et activité métabolique :

- **Furane (vitamine C) :** le noyau énediol confère à la molécule sa réactivité antioxydante, car il s'oxyde facilement pour donner l'acide déshydroascorbique.
- **Pyridine (B3, B6, B9) :**

²¹ **GR (globules rouges) (ou érythrocytes) :** cellules du sang contenant l'hémoglobine, chargées de transporter l'oxygène des poumons vers les tissus et le dioxyde de carbone en sens inverse.

²² **Myéline :** substance lipidique qui entoure les fibres nerveuses et accélère la transmission de l'influx nerveux.

²³ **Homocystéine :** acide aminé intermédiaire du métabolisme, dont l'excès dans le sang est un facteur de risque cardiovasculaire et peut résulter d'une carence en vitamines B6, B9 ou B12.

- La **pyridine substituée** permet la formation de coenzymes (NAD / NADP pour B3, PLP pour B6, dérivés du tétrahydrofolate pour B9).
- L'activité biologique dépend de la position des substituants (hydroxyle, amine, phosphate).

➤ **Pyrrole (B12) :**

- Assemblage de 4 noyaux pyrroliques → **noyau corrine**.
- L'atome de **Co³⁺** central est essentiel aux réactions enzymatiques (réarrangements intramoléculaires, transfert de méthyle).

Ainsi, la nature du cycle hétéro-aromatique, et la présence de substituants fonctionnels spécifiques conditionnent directement la fonction métabolique et coenzymatique de chaque vitamine, illustrant la corrélation fondamentale entre structure chimique et activité biologique.

IX-5- Conclusion :

Les vitamines dérivées du furane, de la pyridine et du pyrrole montrent clairement que **la structure hétérocyclique détermine la fonction biologique :**

- La vitamine C tire son pouvoir antioxydant de son noyau furannique ;
- Les vitamines B3, B6 et B9 utilisent leur cycle pyridinique pour former des coenzymes essentiels au métabolisme énergétique, aux acides aminés et à la synthèse de l'ADN ;
- La vitamine B12, grâce à son macrocycle corrine à quatre pyrroles autour du cobalt, est indispensable à la synthèse de l'ADN et à la formation normale des globules rouges.

Ainsi, malgré leurs structures différentes, toutes ces vitamines illustrent le principe fondamental de la chimie thérapeutique : **la structure dicte l'activité**, chaque noyau hétérocyclique conférant une fonction métabolique spécifique.

L'étude de leur structure, de leur métabolisme et de leurs fonctions biologiques illustre l'interconnexion entre chimie hétérocyclique, biochimie et pharmacologie, et montre comment la compréhension des **Relations Structure–Activité (RSA)** permet d'expliquer le rôle vital de ces vitamines tout en guidant la conception de dérivés thérapeutiques adaptés aux besoins cliniques, tels que les antifolates, les dérivés nicotiniques ou les formes coenzymatiques.

X- Les antihypertenseurs (AHT) :

X-1- Introduction :

L'hypertension artérielle (HTA) est une pathologie chronique fréquente définie par une élévation persistante de la pression artérielle au-delà des valeurs normales.

Elle constitue l'un des principaux facteurs de risque cardiovasculaires et favorise la survenue de complications graves touchant le cœur (infarctus, insuffisance cardiaque), le cerveau (AVC), les reins (insuffisance rénale), les artères (athérosclérose, anévrismes) et la rétine.

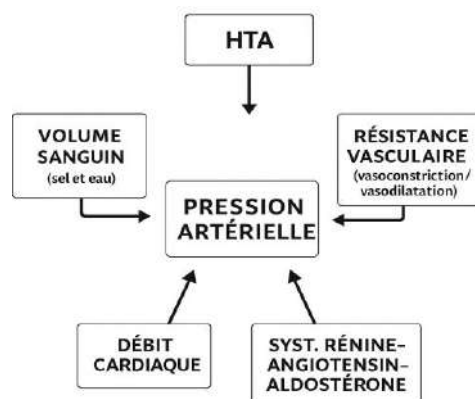
Longtemps asymptomatique, elle est souvent qualifiée de « maladie silencieuse » et peut entraîner des lésions irréversibles des organes cibles si elle n'est pas prise en charge.

Le traitement repose sur des mesures hygiéno-diététiques associées à différentes classes médicamenteuses, avec pour objectif de réduire durablement la pression artérielle, limiter les complications et améliorer la qualité de vie des patients.

X-2- Définitions et rappels physiologiques :

La pression artérielle (PA) correspond à la force exercée par le sang sur la paroi des artères. Elle est déterminée par plusieurs facteurs physiologiques :

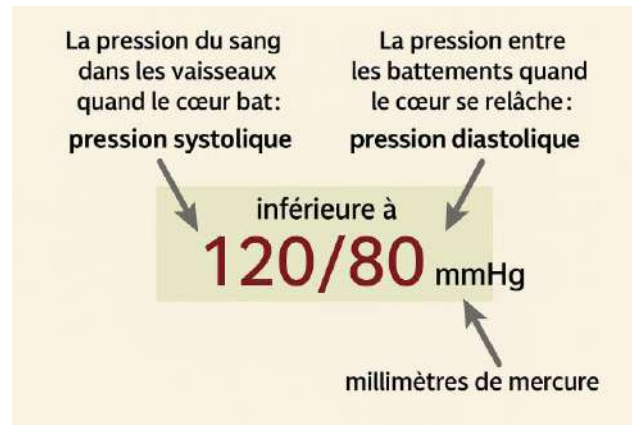
- **Débit cardiaque (DC)** : volume de sang éjecté par minute ; un DC élevé augmente la PA.
- **Résistances périphériques** : la vasoconstriction les augmente, la vasodilatation les diminue.
- **Volume sanguin** : un excès d'eau et de sel retenus par les reins entraîne une élévation de la PA.
- **Élasticité artérielle** : une perte d'élasticité favorise l'HTA.
- **Système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)** : l'angiotensine II provoque une vasoconstriction et l'aldostérone favorise la rétention hydrosodée.



La PA se mesure en deux temps :

- **Pression systolique (PAS)** : valeur maximale lors de la contraction du cœur (systole).
- **Pression diastolique (PAD)** : valeur minimale lors de la relaxation (diastole).

Valeurs normales : environ **120 / 80 mmHg (PAS / PAD)**.



La régulation de la PA fait intervenir les barorécepteurs, le système nerveux autonome, les reins et l'endothélium vasculaire (NO, prostacycline, endothéline).

X-3- Causes et conséquences de l'HTA (version condensée) :

X-3-1- Causes de l'HTA :

- HTA essentielle (90–95 % des cas) : multifactorielle (âge, hérédité, excès de sel, obésité, sédentarité, alcool, stress).
- HTA secondaire (5–10 % des cas) : maladies rénales (sténose¹ artérielle, insuffisance rénale), causes endocriniennes (hyperaldostéronisme², phéochromocytome³), ⁴iatrogènes (corticostéroïdes, contraceptifs oraux, AINS).

X-3-2- Conséquences de l'HTA :

Une HTA non-contrôlée entraîne des lésions d'organes-cibles :

- Cœur : hypertrophie⁵ ventriculaire gauche, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde.

¹ **Sténose** : rétrécissement anormal d'un vaisseau ou d'un conduit, gênant la circulation du sang ou d'un liquide.

² **Hyperaldostéronisme** : excès d'aldostérone → rétention de sel et d'eau → hypertension.

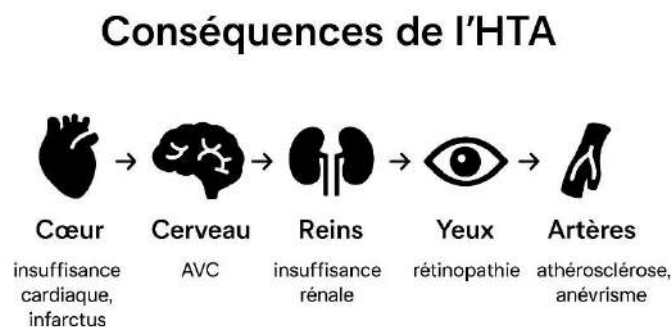
³ **Phéochromocytome** : tumeur rare des glandes surrénales → excès d'adrénaline / noradrénaline → hypertension sévère en crises.

⁴ **Iatrogène** : effet indésirable causé par un traitement médical (médicament, chirurgie, examen, geste thérapeutique).

⁵ **L'hypertrophie** : l'augmentation du volume d'un organe ou d'un tissu due à l'agrandissement de ses cellules.

- Cerveau : accident vasculaire cérébral (AVC), encéphalopathie hypertensive, déclin cognitif.
- Reins : néphroangiosclérose⁶, insuffisance rénale chronique.
- Artères : athérosclérose⁷ accélérée, anévrismes⁸.
- Yeux : rétinopathie⁹ hypertensive.

Les complications peuvent être résumées visuellement comme suit :



X-4- Objectifs thérapeutiques :

Le traitement de l'HTA vise à :

- **Réduire durablement la pression artérielle** jusqu'aux valeurs cibles :
 $\left\{ \begin{array}{l} < 140/90 \text{ mmHg pour la majorité des patients,} \\ < 130/80 \text{ mmHg chez les patients à haut risque cardiovasculaire, si bien toléré.} \end{array} \right.$
- **Protéger les organes cibles** (cœur, cerveau, reins, artères, yeux) afin de limiter les complications cardiovasculaires, rénales et neurologiques.
- **Améliorer la qualité et l'espérance de vie** des patients hypertendus.

Après avoir défini les objectifs thérapeutiques, il est essentiel de comprendre comment ces objectifs sont atteints sur le plan pharmacologique.

Les antihypertenseurs ne constituent pas une famille homogène, mais regroupent plusieurs classes médicamenteuses, chacune ciblant un ou plusieurs mécanismes physiopathologiques de la

⁶ **Néphroangiosclérose** : atteinte des petites artères du rein causée par l'hypertension chronique, entraînant une perte progressive de fonction rénale.

⁷ **L'athérosclérose** : maladie des artères caractérisée par le dépôt de plaques de graisses (athéromes) qui durcissent et rétrécissent les vaisseaux, gênant la circulation sanguine.

⁸ **Un anévrisme** : une dilatation anormale de la paroi d'une artère, fragile et exposée au risque de rupture.

⁹ **La rétinopathie** : une atteinte de la rétine, souvent liée au diabète ou à l'hypertension, pouvant altérer la vision.

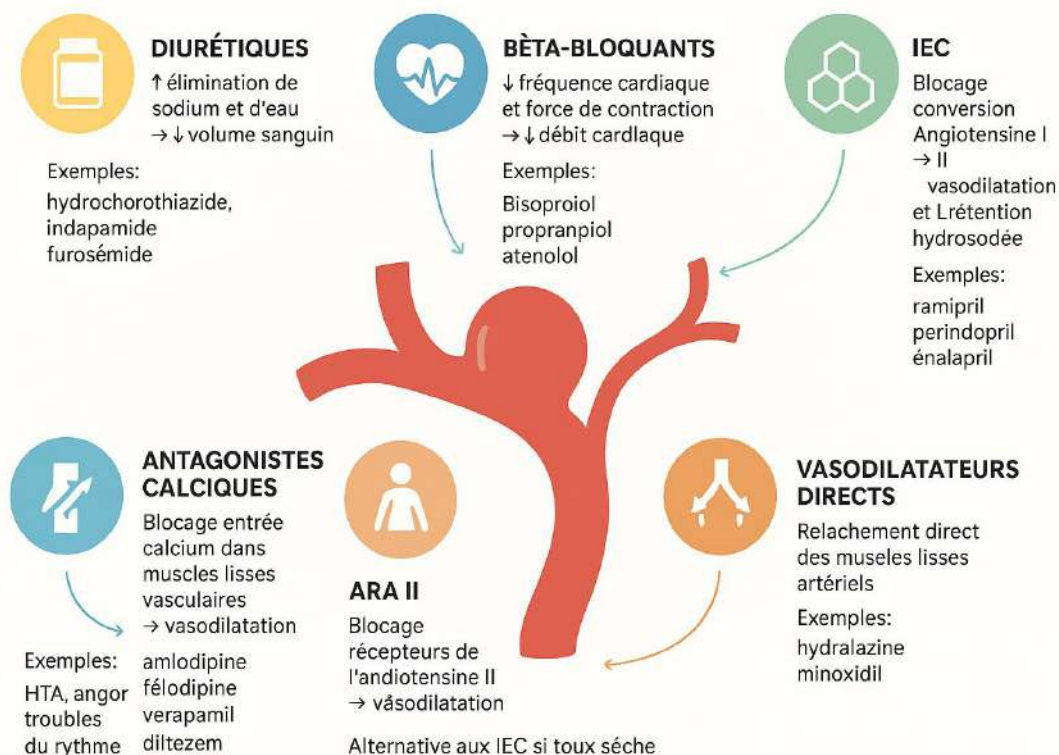
régulation de la pression artérielle : le débit cardiaque, les résistances périphériques, le volume sanguin ou encore le système rénine–angiotensine–aldostérone.

L'étude de ces classes permet non seulement de distinguer leurs modes d'action mais aussi d'analyser leurs relations structure–activité (SAR), essentielles pour comprendre leur efficacité et leurs spécificités cliniques.

X-5- Les principales classes d'antihypertenseurs :

Les antihypertenseurs abaissent la PA en réduisant le débit cardiaque, la résistance vasculaire ou le volume sanguin :

- 1) **Diurétiques** → élimination eau / Na^+ .
- 2) **β -bloquants** → ↓ fréquence et contractilité cardiaques.
- 3) **IEC** → inhibition de l'ECA, ↓ angiotensine II et aldostérone.
- 4) **ARA II** → blocage sélectif des récepteurs AT_1 .
- 5) **Inhibiteurs calciques (IC)** → ↓ entrée de Ca^{2+} dans le muscle lisse vasculaire / cardiaque.
- 6) **Autres** : α -bloquants, vasodilatateurs directs, antihypertenseurs centraux.

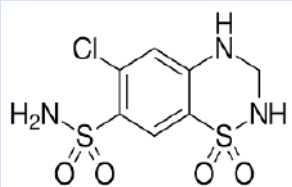
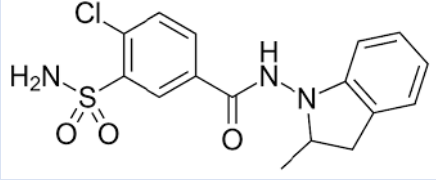
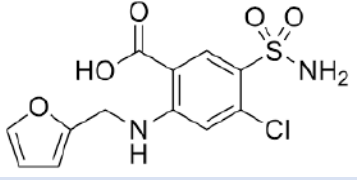


X-5-1- Diurétiques :

Les diurétiques sont des médicaments qui augmentent la production d'urine en éliminant sodium et eau, ce qui diminue le volume sanguin et abaisse la pression artérielle.

Ils sont indiqués dans l'hypertension (surtout chez le sujet âgé), l'insuffisance cardiaque et les œdèmes, et leur activité pharmacologique dépend de noyaux structuraux-clés (benzothiadiazine, indole, benzène) et de groupes fonctionnels (sulfonamide, *COOH*) impliqués dans les interactions avec les transporteurs rénaux.

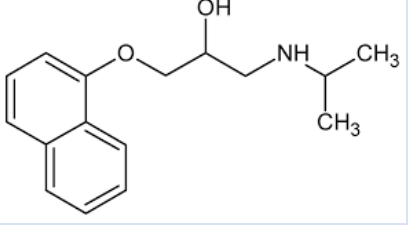
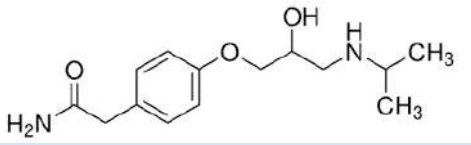
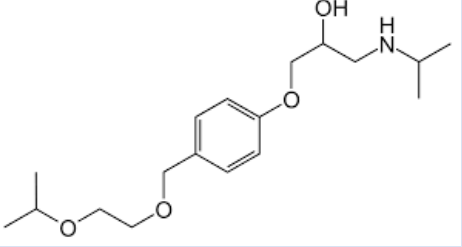
✚ Principales familles des diurétiques / exemples :

Thiazidiques (Hydrochlorothiazide)	Apparentés thiazidiques (Indapamide)	Diurétiques de l'anse (Furosémide)
		

X-5-2- β -bloquants :

Les β -bloquants inhibent de manière compétitive les récepteurs β -adrénergiques. En bloquant les récepteurs β_1 cardiaques, ils diminuent la fréquence et la contractilité du cœur, ce qui réduit le débit cardiaque et la pression artérielle. Certains diminuent aussi la sécrétion de rénine au niveau rénal, renforçant leur effet antihypertenseur.

✚ Principales familles des β -bloquants / exemples :

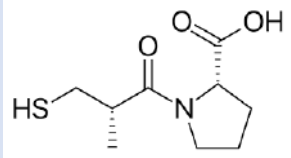
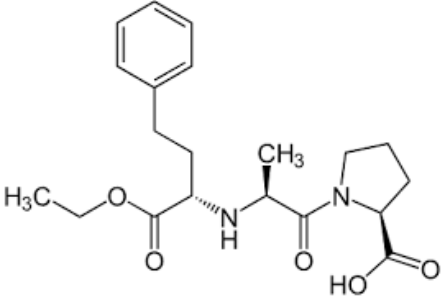
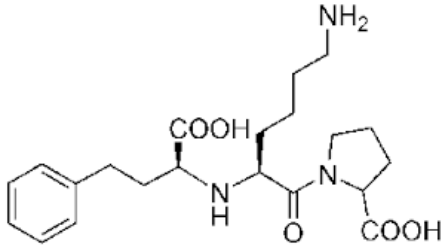
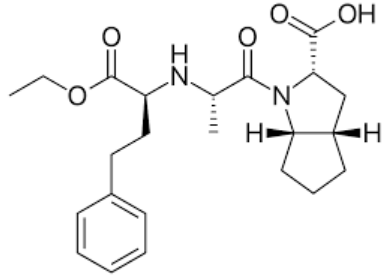
Non-sélectifs ($\beta_1 + \beta_2$) (Propranolol)	Cardio-sélectifs (β_1) (Aténolol)	Cardio-sélectifs lipophiles (Bisoprolol)
		

X-5-3- IEC (Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion) :

Les IEC bloquent l'enzyme de conversion (ECA) en se liant à son site actif grâce à des groupements fonctionnels mimant l'angiotensine I, ce qui conduit à une baisse durable de la pression artérielle.

Ils sont utilisés dans l'HTA, l'insuffisance cardiaque, les néphropathies diabétiques et le post-infarctus.

X-5-3-1- Principales familles des IEC / exemples :

IEC contenant un groupe sulfhydryle (thiol) (-SH) (Captopril)	Prodrogue ¹⁰ d'IEC à groupement carboxylate (-COOH) (Énalapril)
	
IEC hydrophile à double carboxylate (Lisinopril)	Pro-drogue cyclique lipophile (Ramipril)
	

X-5-3-2- Application structurale et pharmacologique : le captopril

Le captopril (premier IEC commercialisé) illustre l'importance des relations structure-activité. Son groupe thiol permet la liaison au Zn^{2+} de l'ECA, son cycle pyrrolidine assure la reconnaissance enzymatique et sa chaîne méthyle module la lipophilie.

Ces caractéristiques expliquent son efficacité et sa place historique en thérapeutique.

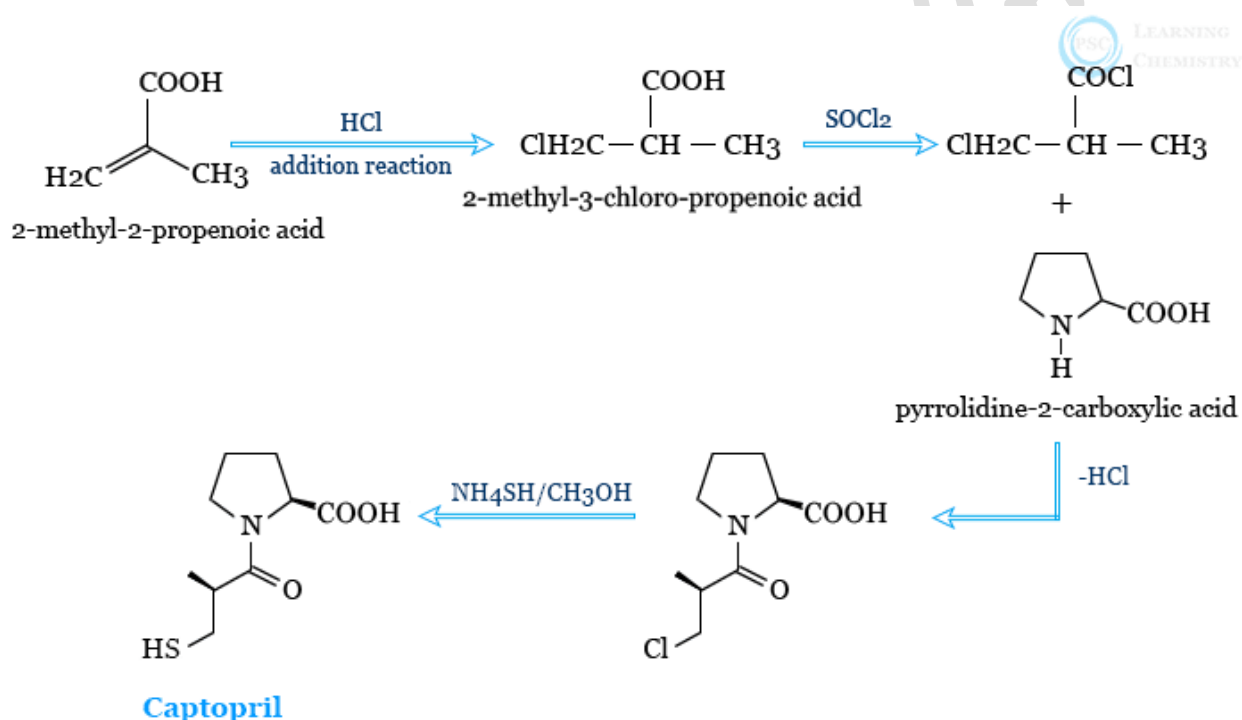
¹⁰ Une prodrogue est un médicament inactif qui devient actif après transformation dans l'organisme.

X-5-3-3- Synthèse du captopril :

Le captopril, dérivé de la proline, est obtenu en trois étapes :

- 1) Activation du carboxyle (chlorure d'acyle),
- 2) Couplage avec la proline (amide),
- 3) Substitution par un groupe thiol ($-SH$), indispensable à son activité.

Résultat : une molécule mimétique de la proline, dotée d'un groupe $-SH$ actif, clé de son efficacité clinique :

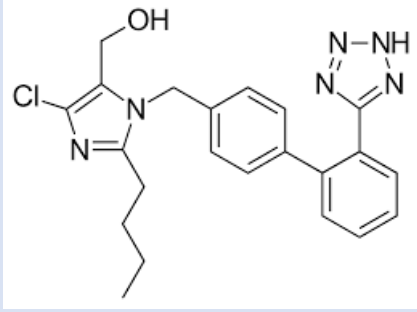
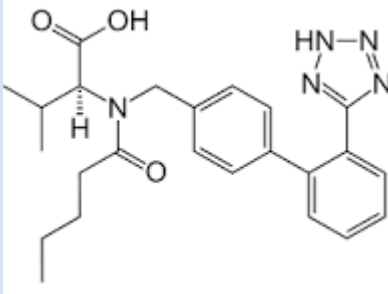
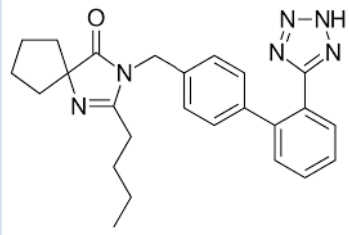
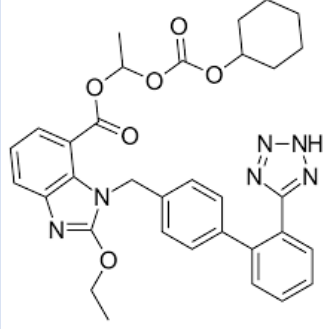


X-5-4- Antagonistes des récepteurs AT_1 (ARA II, « sartans ») :

Les **ARA II** (antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II) sont des médicaments qui **empêchent l'angiotensine II d'agir sur ses récepteurs**, ce qui entraîne une **dilatation des vaisseaux**, une baisse de la rétention hydrosodée, de la pression artérielle et une protection cardio-rénale. Utilisés dans l'HTA, l'insuffisance cardiaque, la néphropathie diabétique et la prévention post-infarctus, leur spécificité pharmacologique repose sur le blocage sélectif des AT_1 sans interférer avec la bradykinine¹¹, évitant ainsi la toux des IEC.

¹¹ La **bradykinine** est une substance du corps qui dilate les vaisseaux sanguins, favorise l'inflammation et peut provoquer de la toux avec certains médicaments (IEC).

✚ Principales familles des ARA II / exemples :

Biphényl-tétrazole substitué (<i>Losartan</i>)	Biphényl-tétrazole + acide aminé (<i>Valsartan</i>)
	
Biphényl-tétrazole + spiro-structure (<i>Irbésartan</i>)	Prodrogue estérifiée de candésartan (<i>Candésartan cilexetil</i>)
	

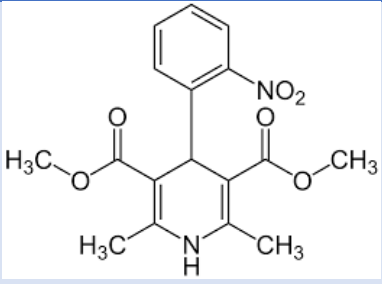
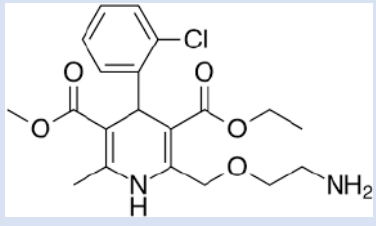
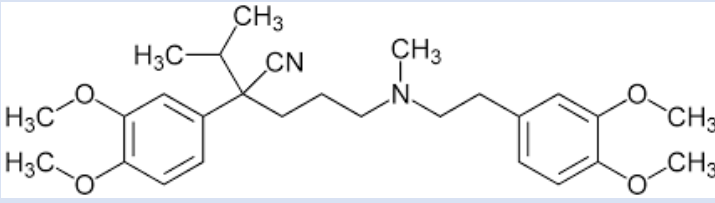
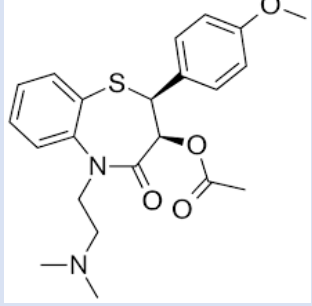
X-5-5- Antagonistes (ou inhibiteurs) calciques (IC) :

Les antagonistes calciques bloquent les canaux calciques de type L, réduisant l'entrée de Ca^{2+} dans les cellules musculaires, ce qui entraîne une vasodilatation, une diminution de la pression artérielle, et selon la famille, une baisse de la contractilité et de la conduction cardiaque.

Ils sont utilisés dans l'HTA, l'angor, certains troubles du rythme, l'insuffisance cardiaque et comme alternative aux IEC en cas de toux ; leur activité dépendant de la liaison à la sous-unité α_1C^{12} du canal calcique et de leur sélectivité vasculaire ou cardiaque.

X-5-5-1- Principales familles des IC / exemples :

¹² L' α_1C est la sous-unité clé du canal calcique de type L, responsable du passage du calcium et de la cible des inhibiteurs calciques.

<p style="text-align: center;">Dihydropyridines (DHP) <i>(Nifédipine)</i></p> 	<p style="text-align: center;">Dihydropyridines (DHP) <i>(Amlodipine)</i></p> 
<p style="text-align: center;">Phénylalkylamines <i>(Vérapamil)</i></p> 	<p style="text-align: center;">Benzothiazépines <i>(Diltiazem)</i></p> 

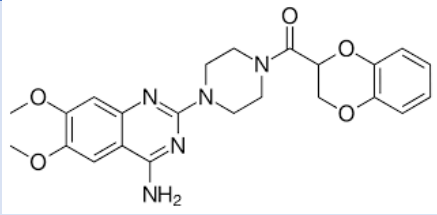
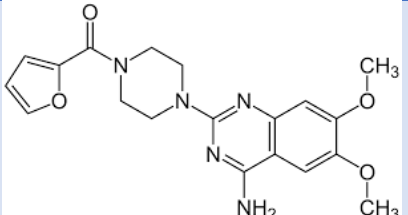
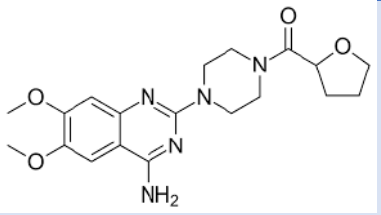
X-5-6- Autres classes (moins utilisées en première intention) :

X-5-6-1- Vasodilatateurs indirects (α -bloquants) :

Les α_1 -bloquants empêchent la noradrénaline d'agir sur les récepteurs α_1 des vaisseaux, provoquant une vasodilatation qui réduit la pression artérielle, et une relaxation des muscles prostatiques et vésicaux qui améliore la miction.

Ils sont utilisés dans l'hypertension artérielle (souvent en association) et dans l'hypertrophie¹³ bénigne de la prostate (HBP) pour faciliter l'évacuation urinaire.

- **Principales familles des α -bloquants / exemples :**

<p style="text-align: center;">Quinazoline benzodioxane <i>(Doxazosine)</i></p> 	<p style="text-align: center;">Quinazoline-pipérazine <i>(Prazosine)</i></p> 	<p style="text-align: center;">Quinazoline-benzoxazine <i>(Térazosine)</i></p> 
--	--	---

¹³ L'hypertrophie est l'augmentation du volume d'un organe ou tissu, causée par l'agrandissement de ses cellules (et non par leur nombre hyperplasie dans ce cas).

X-5-6-2- Vasodilatateurs directs :

Les vasodilatateurs directs agissent indépendamment du système nerveux autonome, en relaxant directement les muscles lisses artériolaires :

- *Hydralazine* → libération d'oxyde nitrique (NO) → relaxation vasculaire.
- *Minoxidil* → ouverture des canaux potassiques ATP-dépendants (*KATP*) → sortie de K^{++} → relaxation du muscle lisse → diminution de la contraction.

Résultat : Vasodilatation artériolaire puissante, baisse des résistances périphériques et de la pression artérielle, mais souvent au prix d'une tachycardie réflexe¹⁴ et d'une rétention hydrosodée.

Ils sont donc généralement prescrits en association avec des β -bloquants et / ou des diurétiques.

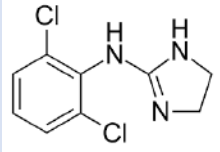
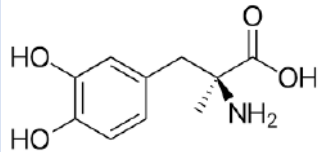
- **Principales familles des vasodilatateurs directs / exemples** :

Dérivé de phthalazine (<i>Hydralazine</i>)	Pyrimidine-amine (<i>Minoxidil</i>)
	

X-5-6-3- Antihypertenseurs centraux :

Les antihypertenseurs centraux stimulent les récepteurs α_2 du SNC, réduisant l'activité sympathique et entraînant une baisse de la fréquence cardiaque et des résistances vasculaires. Ils sont utilisés dans l'hypertension, notamment chez la femme enceinte (*α -méthyl-dopa*).

- **Principales familles des antihypertenseurs centraux / exemples** :

Imidazoline (<i>Clonidine</i>)	Dérivé de L-DOPA (<i>α-Méthyl-dopa</i>)
	

¹⁴ **Effets réflexes** : mécanismes de compensation involontaires qui peuvent parfois limiter ou contrecarrer l'effet thérapeutique recherché.

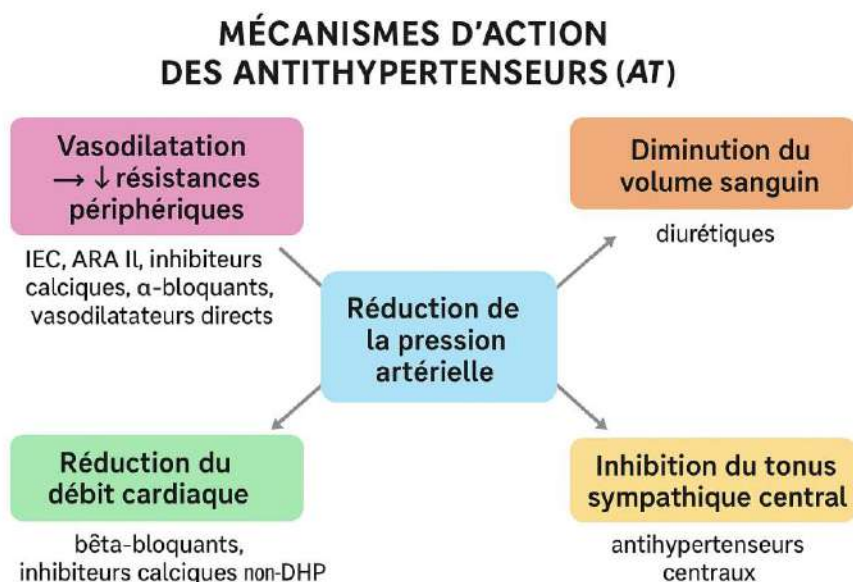
Le tableau ci-dessous résume les caractéristiques essentielles de chaque classe : molécule-modèle, élément SAR-clé, mécanisme pharmacologique et particularités pharmacocinétiques (PK) :

Classe	Molécule modèle	Élément SAR clé	Mécanisme / Conséquence PD	PK (particularité)
IEC	<i>Captopril</i>	Groupe thiol (liaison Zn^{2+}) + cycle proline	Inhibition ECA → ↓ Ang II, ↓ Aldostérone → vasodilatation, ↓ rétention hydrosodée	Demi-vie courte ; élimination rénale ; prodrogues (<i>énalapril</i>) pour meilleure absorption
ARA II	<i>Losartan</i>	Noyau biphényle-tétrazole	Blocage récepteurs AT_1 → vasodilatation + ↓ aldostérone	Métabolisme hépatique → métabolite actif
Inhibiteurs calciques (IC)	<i>Nifédipine</i> (DHP)	Noyau 1,4-dihydropyridine	Blocage canaux Ca^{2+} L → vasodilatation artériolaire (DHP) ou effet cardiaque (non-DHP)	Nifédipine : demi-vie courte ; <i>amlodipine</i> : très longue
β -bloquants	<i>Propranolol</i>	Noyau aryloxy-propanolamine	Blocage β_1 (↓ FC, contractilité, rénine) ± β_2 (non sélectif)	Lipophile → métabolisme hépatique ; hydrophile (<i>aténolol</i>) → élimination rénale
α -bloquants	<i>Prazosine</i>	Noyau quinazoline	Blocage α_1 vasculaires → vasodilatation artérielle et veineuse	Demi-vie 2–4 h, effet de première dose (hypotension)
Vasodilatateurs directs	<i>Hydralazine</i>	Noyau phtalazine hydraziné	Libération de NO → vasodilatation artériolaire (tachycardie réflexe)	Demi-vie courte ; métabolisme hépatique (acétylation variable)
Centrales	<i>Clonidine</i>	Noyau imidazoline + aromatique dihalogéné	Agoniste α_2 central → ↓ tonus sympathique, ↓ FC, ↓ résistances périphériques	Bonne biodisponibilité orale, demi-vie 8–12 h, élimination rénale
Diurétiques	Hydro-chlorothiazide	Noyau benzothiadiazine (sulfonamide)	Blocage Na^+ / Cl^- → ↓ volume sanguin → ↓ PA	Demi-vie 6–15 h ; élimination rénale ; <i>furosémide</i> = plus court mais plus puissant

X-6- Mécanismes d'action des antihypertenseurs (AHT) :

Les différentes classes d'antihypertenseurs ciblent des mécanismes physiopathologiques complémentaires :

- IEC / ARA II → inhibent le système rénine–angiotensine–aldostérone (SRAA), entraînant une vasodilatation et une réduction de la rétention hydrosodée.
- Diurétiques → diminuent le volume sanguin circulant par élimination de sodium et d'eau.
- Inhibiteurs calciques → réduisent l'entrée de Ca^{2+} dans les cellules musculaires lisses → vasodilatation (\pm effet cardiaque selon la sous-famille).
- β -bloquants / α -bloquants → modulent l'activité sympathique sur le cœur et les vaisseaux.
- Centrales (α_2 -agonistes) / vasodilatateurs directs → diminuent le tonus sympathique (SNC) ou relâchent directement les muscles lisses vasculaires.



X-7- Synthèse SAR comparée des AHT :

L'analyse des relations structure–activité (SAR) des antihypertenseurs permet de comprendre comment certains groupes pharmacophores conditionnent l'affinité, la sélectivité et la durée d'action :

Tableau : SAR comparée des antihypertenseurs :

Classe	Noyau pharmacophore	Substituants-clés	Conséquences pharmacologiques
Diurétiques	Benzothiadiazine (thiazidiques), sulfonamide aromatique (anse), stéroïde / pyrazine (épargneurs K^+)	Groupes sulfonamide, halogènes (Cl , CF_3), lactone ou guanidine	Natriurèse, diurèse, conservation du K^+ (selon type), \downarrow volémie, \downarrow pré / post-charge

β-bloquants	Noyau aryl-oxypropanolamine	Substituants aromatiques ou hydroxyles	Sélectivité β_1 , lipophilie variable
IEC	Cycle proline / dérivé peptidomimétique	Groupe thiol ou carboxylate	Liaison au Zn^{2+} de l'ECA \rightarrow inhibition Ang II
ARA II	Biphényle-tétrazole ou carboxylate	Substituants lipophiles, prodrogues estérifiées	Mimétique Ang. II, \uparrow affinité et durée d'action
Inhibiteurs calciques	Cycle dihydropyridine, benzothiazépine ou phénylalkylamine	Substituants hydrophobes ou encombrants	Sélectivité vasculaire vs cardiaque
α-bloquants	Noyau quinazoline	Pipérazine + substituants aromatiques (benzodioxane / benzoxazine)	Affinité α_1 , modulation lipophilie / durée d'action
Vasodilatateurs directs	Phtalazine hydraziné (<i>hydralazine</i>) / Pyrimidine oxyde (<i>minoxidil</i>)	Groupes activateurs NO ou <i>KATP</i>	Vasodilatation artériolaire
Centrales	Imidazoline ou précurseur aminé (α - <i>méthyl dopa</i>)	Substituants halogénés (<i>clonidine</i>)	Pénétration SNC, agonisme α_2

X-8- Pharmacocinétique / pharmacodynamie des AHT :

Les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (PK / PD) des antihypertenseurs conditionnent leur efficacité, leur durée d'action et leurs modalités d'administration. Elles diffèrent selon les classes :

✓ **Diurétiques :**

Leur demi-vie varie selon le segment néphronique ciblé : courte pour les diurétiques de l'anse (ex. furosémide), plus longue pour les thiazidiques (ex. hydrochlorothiazide). Ils agissent directement au niveau rénal en augmentant l'excrétion de sodium et d'eau, ce qui réduit le volume sanguin circulant et abaisse la pression artérielle.

✓ **β -bloquants :**

Leur pharmacocinétique dépend de leur lipophilie : les β -bloquants lipophiles (*propranolol*) subissent un métabolisme hépatique important, tandis que les hydrophiles (*aténolol*) sont éliminés principalement par voie rénale. Sur le plan pharmacodynamique,

ils diminuent la fréquence et la contractilité cardiaques et inhibent la sécrétion de rénine, contribuant ainsi à la baisse de la pression artérielle.

✓ **Inhibiteurs calciques (IC) :**

Ils présentent des différences selon la sous-famille :

- Les dihydropyridines (DHP), comme *la nifédipine* et *l'amlodipine*, ont une action prédominante sur les vaisseaux, avec une demi-vie courte pour la *nifédipine* et très longue pour *l'amlodipine*.
- Les non-DHP, tels que *le vérapamil* et *le diltiazem*, exercent une action mXte sur le cœur et les vaisseaux et sont métabolisés principalement par voie hépatique.

✓ **IEC et ARA II :**

Beaucoup sont des prodrogues nécessitant une activation hépatique (*énalapril*, *ramipril*, *candésartan cilexetil*). Leur élimination est majoritairement rénale, bien que certaines molécules présentent une clairance¹⁵ mXte. Sur le plan pharmacodynamique, ils inhibent le système rénine–angiotensine–aldostérone (SRAA), entraînant une vasodilatation et une diminution de la rétention hydrosodée.

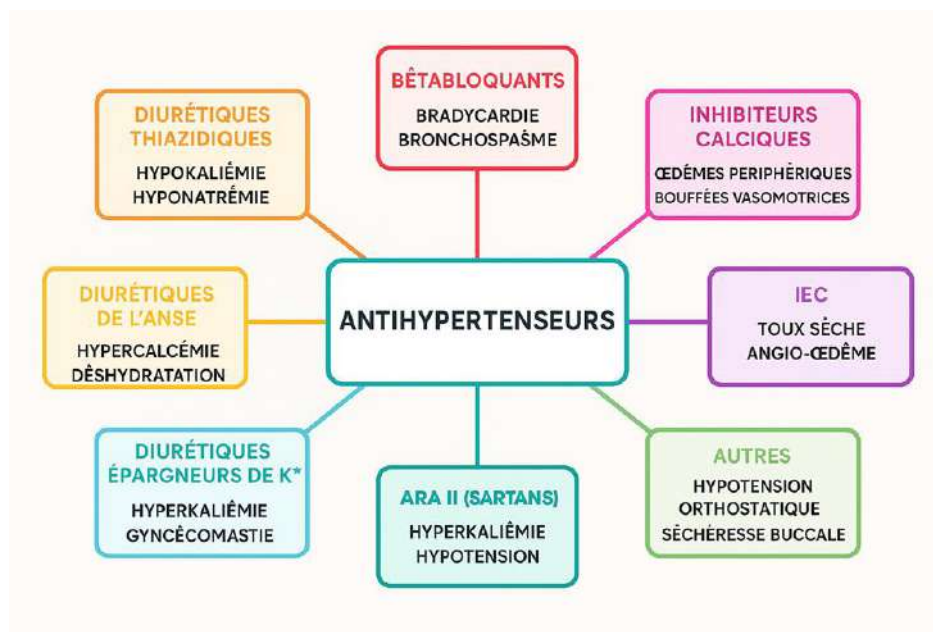
X-9- Principaux effets indésirables des AHT :

Les antihypertenseurs, bien que généralement bien tolérés, peuvent présenter des effets indésirables spécifiques à chaque classe, liés à leurs mécanismes d'action.

Tableau : Principaux effets indésirables par classe

Classe	Effets indésirables majeurs
Diurétiques thiazidiques	Hypokaliémie, hyponatrémie
Diurétiques de l'anse	Hypocalcémie, déshydratation
Diurétiques épargneurs de K^+	Hyperkaliémie, gynécomastie (spironolactone)
β -bloquants	Bradycardie, bronchospasme
Inhibiteurs calciques	Œdèmes périphériques, bouffées vasomotrices
IEC	Toux sèche, angio-œdème
ARA II (sartans)	Hyperkaliémie, hypotension
Autres (α -bloquants, centraux, vasodilatateurs)	Hypotension orthostatique, sécheresse buccale

¹⁵ La clairance est la capacité du rein à éliminer une substance du sang.



X-10- Conclusion :

L'hypertension artérielle représente un enjeu thérapeutique majeur du fait de sa fréquence et de ses complications.

La diversité des classes d'antihypertenseurs reflète la multiplicité des mécanismes régulant la pression artérielle.

Chaque famille possède des caractéristiques structurales (SAR) qui conditionnent son mode d'action, sa pharmacocinétique et ses indications cliniques.

La compréhension de ces relations structure-activité permet non seulement d'expliquer l'efficacité des molécules existantes, mais aussi de guider le développement de nouveaux agents mieux adaptés aux besoins des patients.

XI- Médicaments issus du milieu naturel :

XI-1- Définition :

Les médicaments issus du milieu naturel sont des substances actives extraites de plantes, de micro-organismes (bactéries, champignons), d'animaux ou de minéraux, qui possèdent des propriétés thérapeutiques. Ces composés servent souvent de base ou d'inspiration à la synthèse de médicaments modernes.

XI-2- Importance historique :

Depuis l'Antiquité, les plantes ont été utilisées pour soigner diverses maladies. Ces savoirs se transmettaient oralement ou à travers des écrits anciens, comme ceux d'Hippocrate ou de Dioscoride.

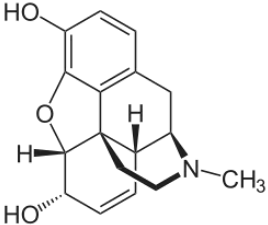
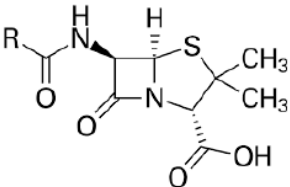
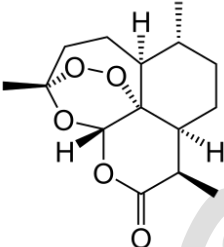
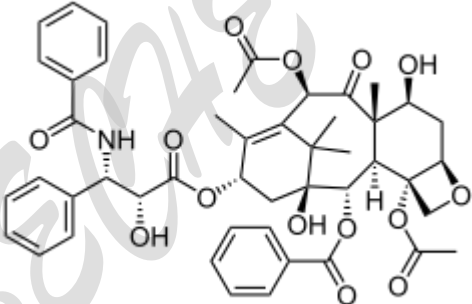
Avec les progrès scientifiques, il est devenu possible d'isoler et de purifier les principes actifs, ouvrant la voie aux premiers médicaments modernes.

Historiquement, la nature a donc joué un rôle central en thérapeutique : près de 70 % des médicaments actuels sont issus, directement ou indirectement, de produits naturels.

Parmi les exemples célèbres :

- 1) **L'aspirine**, extraite de **l'écorce de saule**, l'un des premiers médicaments dont le principe actif, l'acide salicylique, a été isolé au XIX^e siècle. Son utilisation a révolutionné le traitement des douleurs, fièvres et inflammations.
- 2) **La morphine**, alcaloïde issu du **pavot somnifère**, a également été isolée au début du XIX^e siècle. Ce puissant analgésique opioïde a marqué un tournant dans le traitement des douleurs intenses, notamment en anesthésie et pour la douleur chronique sévère.
- 3) **Le paclitaxel (ou Taxol)**, provenant de **l'if** (*Taxus brevifolia*), a été découvert plus récemment, dans les années 1960. C'est un médicament anticancéreux majeur qui agit en stabilisant les microtubules et est utilisé pour traiter plusieurs types de cancers, notamment ceux du sein, de l'ovaire et du poumon.
- 4) **L'artémisinine**, extraite de *Artemisia annua* (armoise annuelle) et découverte dans les années 1970, est un antipaludique très efficace.

- 5) Elle agit rapidement en éliminant les parasites du paludisme dans le sang et est utilisée dans des traitements combinés, notamment contre les formes résistantes.
- 6) **La pénicilline** découverte en 1928 à partir d'un **champignon (*Penicillium notatum*)** : c'est le tout premier antibiotique, qui a marqué un tournant historique dans la lutte contre les infections bactériennes.

Morphine (analgésique)	Pénicilline (antibiotique)	Artémisinine (antipaludique)	Taxol (ou paclitaxel) (anticancéreux)
			

XI-3- Importance actuelle :

De nombreux médicaments d'origine naturelle occupent encore une place essentielle dans la pharmacopée moderne, soit directement, soit en tant que modèles pour la conception de nouvelles molécules.

Leur diversité chimique, souvent difficile à reproduire par synthèse classique, constitue un atout majeur. De plus, ils sont souvent mieux tolérés et présentent des mécanismes d'action originaux.

XI-4- Besoin urgent de nouvelles molécules :

Face aux nombreux défis sanitaires actuels, il est essentiel de souligner le besoin urgent de découvrir de nouvelles molécules pour soigner les maladies. En effet, plusieurs facteurs rendent cette recherche indispensable :

- 1) L'émergence et la propagation des résistances bactériennes aux antibiotiques existants représentent une menace grave pour la santé publique dans le monde.
- 2) Le milieu naturel, notamment les micro-organismes du sol, la biodiversité marine et les plantes, reste une source précieuse et encore largement inexploitée pour découvrir de nouvelles molécules actives.

- 3) Le développement de nouveaux médicaments (antibiotiques, antifongiques, antiviraux) issus du milieu naturel est donc crucial pour lutter efficacement contre les infections et relever les défis sanitaires de demain.

XI-5- Étapes de la découverte d'un médicament naturel :

La découverte de médicaments d'origine naturelle suit un processus structuré appelé « **bioprospection** », qui comprend plusieurs étapes :

- 1) **Exploration des milieux naturels** : recherche de la biodiversité dans des écosystèmes variés (forêts tropicales, milieux marins, sols extrêmes, ...), pour collecter des organismes peu étudiés (plantes, champignons, micro-organismes).
- 2) **Sélection des organismes** : fondée sur des critères biologiques, écologiques ou ethnopharmacologiques (usages traditionnels connus), avec des tests préliminaires pour cibler les plus prometteurs.
- 3) **Extraction des substances actives** : à l'aide de solvants (eau, éthanol, dichlorométhane), on obtient des extraits bruts, ensuite fractionnés par chromatographie.

XI-6- De la molécule naturelle au médicament :

L'isolement d'une molécule naturelle bioactive n'est qu'une première étape. Pour en faire un médicament, il faut **l'optimiser**, garantir sa **sécurité**, et rendre sa **production industrielle viable**.

Parmi les approches clés :

- **L'hémisynthèse** : transformation partielle d'une molécule naturelle pour améliorer sa biodisponibilité, sa tolérance ou sa stabilité.
- **Les relations structure-activité (SAR)** : identification des groupements essentiels à l'activité biologique, permettant de concevoir des analogues plus efficaces.
- **La biosynthèse assistée** : utilisation de cultures cellulaires ou de micro-organismes modifiés pour produire des substances naturelles à grande échelle.

XI-6-1- Hémisynthèse :

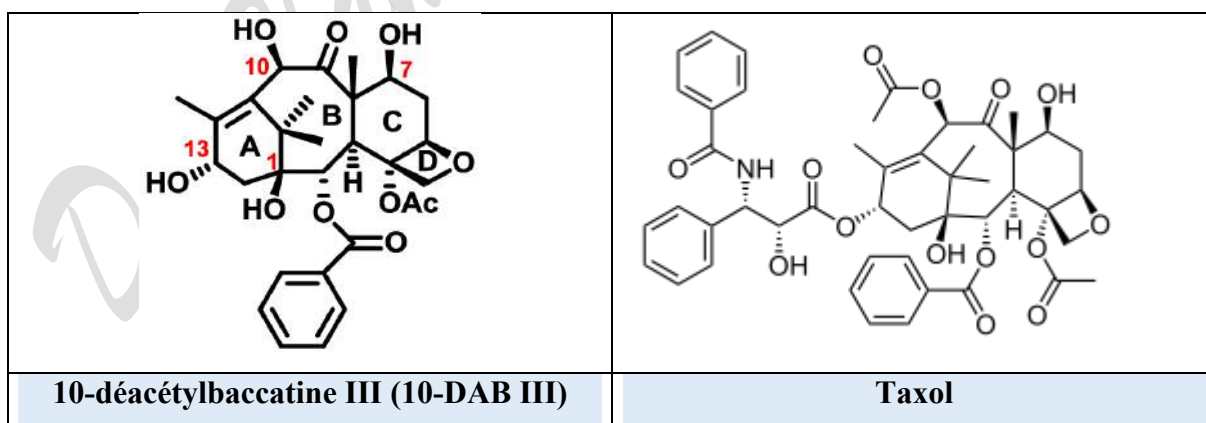
L'hémisynthèse joue un rôle crucial parmi les étapes de valorisation des produits naturels, en permettant des modifications chimiques partielles sur des composés existants afin d'en tirer des dérivés thérapeutiques optimisés. Cette approche vise à améliorer les propriétés pharmacologiques (biodisponibilité, tolérance) ou à faciliter la production industrielle de molécules naturelles souvent complexes et difficiles à synthétiser entièrement, les rendant ainsi mieux adaptées à un usage clinique.

❖ Objectifs principaux :

- ✓ **Améliorer la biodisponibilité** : en facilitant l'absorption du médicament ou sa distribution dans l'organisme.
- ✓ **Réduire la toxicité** : en diminuant les effets indésirables associés à la molécule initiale.
- ✓ **Faciliter la production industrielle** : en simplifiant la synthèse, en la rendant plus économique ou plus respectueuse de l'environnement.

Exemple :

Le **taxol**, un puissant agent anticancéreux, est produit industriellement par **hémisynthèse** à partir du **10-déacétylbaccatine III (10-DAB III)**, extrait de l'if cultivé (*Taxus baccata*). Cette molécule naturelle constitue un précurseur-clé permettant d'éviter une synthèse totale, longue et complexe, et de rendre la production du taxol plus efficace et économiquement viable.



XI-6-2- Applications des relations structure-activité aux produits naturels :

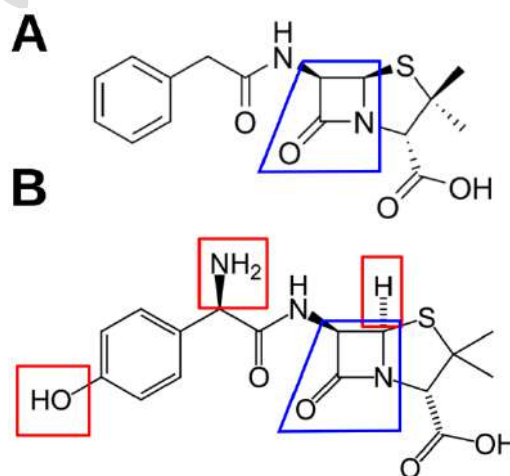
L'étude des relations structure-activité (*Structure-Activity Relationships*, SAR) permet de comprendre quels groupements chimiques d'une molécule naturelle sont essentiels à son

activité biologique, et comment modifier la structure pour optimiser son efficacité ou sa tolérance. L'analyse d'analogues naturels ou semi-synthétiques révèle les parties indispensables à l'activité thérapeutique et celles pouvant être modifiées pour améliorer les propriétés pharmacologiques. Ainsi :

- L'identification des groupements-clés (pharmacophore) permet de cibler les cycles aromatiques, les fonctions hydroxyles ou les chaînes latérales responsables de l'effet thérapeutique.
- L'optimisation de l'activité passe par la modification ou la suppression de groupements non-essentiels, ou l'introduction de substituants améliorant la stabilité, la biodisponibilité ou la sélectivité.
- La conception de dérivés vise à obtenir des molécules plus actives, plus stables et mieux tolérées, souvent à partir d'un squelette naturel modifié (exemples : taxol, pénicillines semi-synthétiques, quinolones issues de l'acide nalidixique).
- Enfin, les hémisynthèses s'appuient sur les SAR pour déterminer quelles parties du précurseur naturel peuvent être modifiées, tout en conservant l'activité biologique.

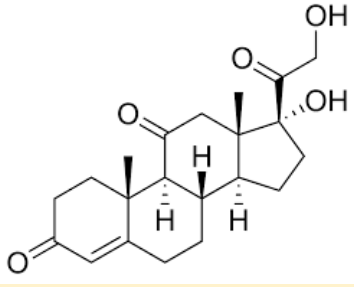
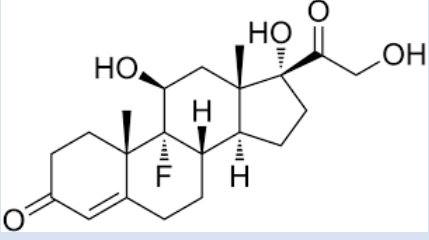
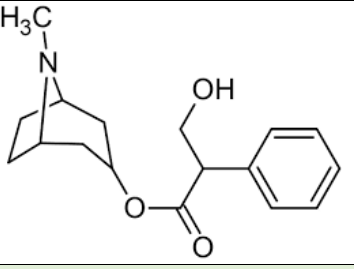
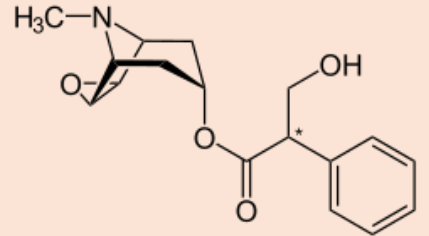
Par exemple, dans le cas du **taxol**, seul un noyau central issu du **10-DAB III** est conservé, tandis que certaines chaînes latérales sont modifiées pour **améliorer la solubilité et la stabilité**.

De même, les **pénicillines naturelles** ont donné lieu à de nombreux dérivés semi-synthétiques (comme l'**amoxicilline**) par **modification du groupement acyle**, afin d'élargir le spectre d'activité ou de résister aux β -lactamases.



Pénicilline G (A) et amoxicilline (B)

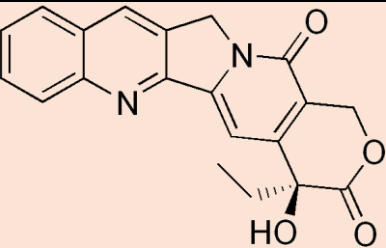
L'introduction de fonctions **méthyle**, **hydroxyle** ou **halogénées** permet parfois d'accroître la puissance pharmacologique (exemple : glucocorticoïdes fluorés dérivés de la cortisone) ou de réduire la toxicité (comme les alcaloïdes tropaniques modifiés).

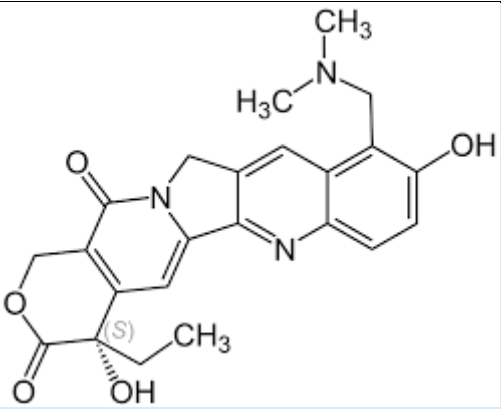
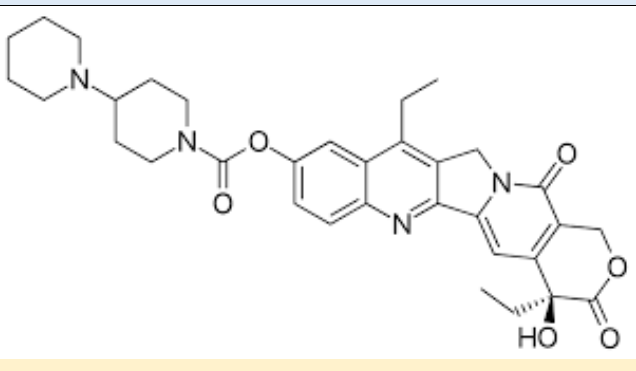
	
Cortisone	Flurocortisone (ou 9α-fluorocortisol) (un glucocorticoïde fluoré)
	
Atropine (un alcaloïde)	Scopolamine (un alcaloïde tropanique modifié)

Ces ajustements structuraux ciblés rendent les molécules plus actives, plus sélectives et mieux tolérées, tout en conservant leur origine naturelle.

❖ Autre exemple :

Les analogues de la camptothécine, comme le topotécan et l'irinotécan, qui sont des dérivés plus efficaces et mieux tolérés utilisés en chimiothérapie.

	Camptothécine
---	----------------------

 <p>The image shows the chemical structure of Topotecan. It features a complex polycyclic core consisting of a benzene ring fused to a pyridine ring, which is further fused to a six-membered ring containing a nitrogen atom. This nitrogen atom is part of a lactone ring system. A methyl group (CH₃) is attached to the nitrogen atom. A hydroxyl group (OH) is attached to the benzene ring. A side chain containing a methyl group (CH₃) and a hydroxyl group (OH) is attached to the six-membered ring. The stereochemistry of the hydroxyl group is indicated as (S).</p>	<p>Topotécan</p>
 <p>The image shows the chemical structure of Irinotecan. It features a complex polycyclic core consisting of a benzene ring fused to a pyridine ring, which is further fused to a six-membered ring containing a nitrogen atom. This nitrogen atom is part of a lactone ring system. A side chain containing a piperidine ring is attached to the six-membered ring. A hydroxyl group (HO) is attached to the six-membered ring. The stereochemistry of the hydroxyl group is indicated as (S).</p>	<p>Irinotécan</p>

XI-6-3- Biosynthèse et ingénierie des voies naturelles :

Les avancées biotechnologiques permettent aujourd'hui de produire des substances naturelles via des méthodes alternatives à l'extraction directe.

XI-6-3-1- Biotechnologies végétales et fongiques :

Les biotechnologies appliquées aux plantes (végétales) et aux champignons (fongiques) représentent une alternative prometteuse pour la production de molécules d'intérêt thérapeutique.

Par exemple, des cultures cellulaires de *Taxus* (if) permettent la production de taxol dans des conditions contrôlées, sans nécessiter la récolte massive d'arbres entiers.

Ces approches biotechnologiques favorisent l'accroissement de la production de métabolites secondaires¹ tout en préservant les ressources naturelles, en combinant rendement, respect de

¹ **Métabolites secondaires** : composés organiques produits par les plantes, les champignons, les bactéries ou d'autres organismes vivants, qui ne sont pas directement impliqués dans les fonctions vitales de base (croissance, développement, reproduction), mais qui jouent souvent des rôles écologiques ou protecteurs essentiels.

l'environnement et viabilité industrielle. Elles répondent ainsi aux enjeux majeurs de la chimie verte et de la pharmacologie moderne.

En outre, comparée à la synthèse chimique totale, souvent longue, coûteuse et peu rentable pour des structures complexes comme le taxol, la production via des cultures végétales *in vitro* constitue une solution plus écologique, durable et économiquement viable.

En parallèle, certains champignons, notamment ceux produisant naturellement des substances bioactives comme la pénicilline ou la ciclosporine, sont exploités en fermentation pour la biosynthèse de composés thérapeutiques.

Ci-joint une comparaison entre la production par cultures cellulaires *in vitro* et la synthèse chimique totale :

Critère	Cultures cellulaires végétales <i>in vitro</i>	Synthèse chimique totale
Rendement	Élevé, optimisable en conditions contrôlées.	Souvent faible pour molécules complexes.
Respect de l'environnement	Préservation des ressources naturelles, moins de déchets.	Impact écologique plus important, solvants, déchets.
Coût	Économiquement viable sur le long terme.	Coûteuse, nécessite souvent de nombreuses étapes.
Durée de production	Relativement rapide et modulable.	Longue, processus complexe.
Viabilité industrielle	Adaptée à la production à grande échelle.	Difficile pour des composés complexes.

Ainsi, la production biotechnologique par cultures végétales *in vitro* représente une solution plus écologique, durable et rentable que la synthèse chimique totale pour des molécules complexes d'intérêt thérapeutique.

XI-6-3-2- Ingénierie métabolique :

L'ingénierie métabolique est une approche biotechnologique qui consiste à modifier génétiquement des micro-organismes (comme des bactéries ou des levures) pour les transformer en **usines cellulaires** capables de produire des **molécules naturelles d'intérêt thérapeutique**, souvent complexes et difficiles à synthétiser chimiquement.

Cette stratégie repose sur le transfert et l'optimisation de voies biosynthétiques naturelles vers des organismes plus faciles à cultiver à grande échelle.

Exemple :

La production industrielle d'**artémisinine**, un antipaludéen issu de la plante *Artemisia annua*, par des levures génétiquement modifiées. Ce procédé a été développé en 2013 par l'équipe de *Jay Keasling*.

Les gènes impliqués dans la biosynthèse de l'artémisinine ont été transférés dans des levures, cultivées ensuite en fermenteur pour produire la molécule à grande échelle.

+ Avantages de cette approche :

- Elle combine génie génétique et procédés industriels.
- Elle contourne les limites de la culture végétale (rendements faibles, saisonnalité, ressources naturelles limitées).
- Elle valorise les levures comme plateformes de production fiables et évolutives.

+ Principaux points de modification génétique :

(Comment transforme-t-on une levure en usine à médicaments ?) :

Pour que les levures produisent une molécule comme l'artémisinine, les scientifiques leur ajoutent les "instructions" génétiques nécessaires (des gènes d'une autre espèce), puis ils ajustent leur fonctionnement pour que la production soit efficace. Cela peut inclure :

- L'introduction de gènes codant les enzymes de la voie naturelle (c'est-à-dire insérer dans les levures les instructions génétiques permettant de fabriquer les protéines (enzymes) qui réalisent les différentes étapes chimiques nécessaires à la production de la molécule d'intérêt (ici, l'artémisinine)),
- L'augmentation de la production de certaines étapes,
- Ou encore la suppression de réactions gênantes.

XI-7- Enjeux éthiques et durabilité :

La recherche et la production de médicaments issus de la nature soulèvent plusieurs questions importantes :

- La surexploitation de certaines ressources naturelles, comme l'if (utilisé pour fabriquer le taxol) ou certaines ascidies² marines (de petits animaux vivant fixés aux rochers sous la mer), peut menacer la survie d'espèces rares, parfois déjà fragiles.
- Le Protocole de *Nagoya* (adopté en 2010) met en place des règles internationales pour encadrer l'accès aux ressources génétiques (plantes, animaux, micro-organismes, ...), et assurer un partage équitable des bénéfices issus de leur utilisation, notamment dans les domaines pharmaceutiques ou cosmétiques.
- La biopiraterie désigne l'appropriation des ressources biologiques et des savoirs traditionnels des communautés locales, sans leur consentement préalable, ni partage équitable des bénéfices, en violation des principes établis par le Protocole de *Nagoya*.

XI-8- Perspectives et innovations :

Les nouvelles technologies ouvrent des perspectives prometteuses pour la découverte et la production de médicaments inspirés des produits naturels :

- Création de chimiothèques basées sur la structure de composés naturels pour faciliter le criblage.
- Utilisation de l'intelligence artificielle pour réaliser des criblages *in silico*³ rapides et ciblés.
- Conception de molécules « *natural product-like*⁴ », alliant complexité naturelle et optimisation chimique.
- Exploration d'organismes extrémophiles (vivant dans des conditions extrêmes) pour accéder à des biomolécules originales.
- Biosynthèse dirigée par des micro-organismes génétiquement modifiés.
- Plateformes microfluidiques⁵ pour tester des milliers de réactions à très petite échelle.
- Recours au « design rationnel » pour concevoir des analogues ciblant des enzymes ou récepteurs spécifiques.

² **Ascidies** (du grec *askidion*, "petit sac") : **Petits animaux marins**, souvent fixés aux rochers, qui ressemblent à de petites masses gélatineuses ou des "éponges transparentes". Ce sont des **tuniciers**, un groupe proche des vertébrés qui vivent en colonie ou isolées, et certaines espèces produisent des **molécules bioactives rares** utilisées en recherche médicale (anticancéreux, antiviraux, ...).

³ ***in silico*** : méthode d'étude effectuée au moyen d'ordinateurs (dont les puces sont principalement composées de silicium), permettant d'analyser des données et de modéliser des phénomènes, en biologie et en bio-informatique, notamment.

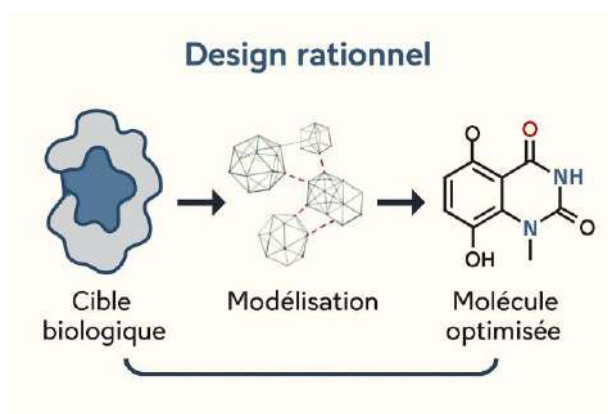
⁴ ***Natural product-like*** : Molécules inspirées des produits naturels, mais optimisées par des méthodes de chimie de synthèse pour en faire de meilleurs candidats médicaments.

⁵ **Plateformes microfluidiques** : dispositifs miniatures qui permettent de manipuler de très petits volumes de liquides (souvent des microlitres ou nanolitres) à l'intérieur de canaux microscopiques.

XI-9- Le design rationnel de médicaments :

Le « design rationnel » de médicaments est une stratégie de conception de molécules thérapeutiques fondée sur la connaissance fine de la structure tridimensionnelle d'une cible biologique (comme une enzyme ou un récepteur). Cette approche permet de modéliser les interactions entre la cible et des candidats médicaments, afin de concevoir des molécules spécifiques et optimisées, capables de s'y fixer pour bloquer ou activer son activité.

Le schéma ci-dessous résume les étapes-clés du design rationnel :



❖ **Exemple de l'imatinib (Glivec®) :**

L'un des premiers succès majeurs de cette approche est l'imatinib, conçu spécifiquement pour bloquer l'activité d'une protéine pathogène impliquée dans la leucémie myéloïde chronique. Ce modèle a ouvert la voie à de nombreuses thérapies ciblées en oncologie.

❖ **Exemple du saquinavir (Invirase®) :**

Un autre exemple marquant de médicament conçu par design rationnel, cette fois contre le VIH. Le design rationnel a permis de concevoir le saquinavir, premier inhibiteur de protéase développé contre le VIH. Ce médicament a été conçu spécifiquement pour se fixer sur la protéase virale du VIH, enzyme indispensable à la maturation du virus.

Élément	Détail
Molécule	Saquinavir (nom commercial : Invirase®)
Origine	Synthèse par design rationnel (années 1990)
Cible	Protéase du VIH-1
Indication thérapeutique	Infection par le VIH (en association avec d'autres antirétroviraux)
Principe d'action	Se fixe dans le site actif de la protéase virale → empêche la maturation des protéines virales essentielles à l'assemblage du virus

Avantage	Très haute affinité pour la protéase du VIH → inhibition ciblée
Méthode utilisée	Étude de la structure cristalline de la protéase VIH + modélisation du site actif pour optimiser l'inhibition

Le saquinavir illustre comment la connaissance structurale précise d'une enzyme virale peut permettre la conception ciblée d'un médicament antiviral efficace, ouvrant la voie à d'autres inhibiteurs de protéase dans le traitement du VIH.

XI-10- Tableau récapitulatif des principales molécules inspirées des produits naturels :

De nombreux médicaments actuellement utilisés en clinique sont issus de produits naturels ou de leurs dérivés. Le tableau ci-dessous en présente quelques exemples emblématiques, en précisant pour chacun l'origine, la cible biologique et l'indication thérapeutique :

Molécule	Origine	Cible biologique	Indication thérapeutique
Paclitaxel (Taxol)	Écorce de l'if (<i>Taxus brevifolia</i>)	Microtubules (stabilisation)	Cancers (sein, ovaire, poumon...)
Artemisinine	Plante <i>Artemisia annua</i>	Plasmodium (parasite du paludisme)	Paludisme
Morphine	Opium (<i>Papaver somniferum</i>)	Récepteurs opioïdes	Douleur sévère
Ciclosporine	Champignon <i>Tolypocladium inflatum</i>	Calcineurine (inhibition)	Rejet de greffe, maladies auto-immunes
Lovastatine	Champignon <i>Aspergillus terreus</i>	HMG-CoA réductase	Hypercholestérolémie
Imatinib	Synthèse inspirée de produits naturels	Tyrosine kinase BCR-ABL	Leucémie myéloïde chronique
Saquinavir	Design rationnel	Protéase du VIH	VIH / SIDA

Ces exemples illustrent l'équilibre entre tradition et modernité : à partir de ressources naturelles, la recherche développe des médicaments de plus en plus ciblés, sûrs et efficaces grâce aux outils de la chimie moderne et des biotechnologies.

XI-11- Conclusion :

Les produits naturels représentent une **source précieuse de diversité structurale et biologique**. Leur valorisation, par l'hémisynthèse, la biosynthèse ou le design rationnel, constitue un **pilier fondamental** de la chimie thérapeutique moderne. À la croisée de la tradition et de l'innovation, ces approches permettent de développer des médicaments plus sûrs, plus ciblés, et mieux adaptés aux défis de la santé actuelle.

Bibliographie indicative :

1. Pharmacomedicale. Pharmacocinétique. Disponible sur : [lien](#)
2. Pharmacomedicale. Pharmacologie médicale – vue d’ensemble. Disponible sur : [lien](#)
3. Facebook. La DCI ou dénomination commune internationale. Disponible sur : [lien](#)
4. Mémoire Online. Contribution – étude de la cinétique de libération d’un principe actif : Oxacilline sodique. Disponible sur : [lien](#)
5. MSD Manuals. Administration des médicaments et pharmacocinétique. Disponible sur : [lien](#)
6. MSD Manuals. Sélectivité du site d’action. Disponible sur : [lien](#)
7. LinkedIn. Drug discovery & optimisation. Disponible sur : [lien](#)
8. Lavierebelle. Brûlures d’estomac et ulcères – explications simples. Disponible sur : [lien](#)
9. Reflux-gastro-oesophagien.com. Traitement du reflux gastro-œsophagien. Disponible sur : [lien](#)
10. VIDAL. Recommandations RGO de l’adulte. Disponible sur : [lien](#)
11. Pharmacomedicale. Antiulcéreux – Points essentiels. Disponible sur : [lien](#)
12. UCL. Cours digestif. Disponible sur : [lien](#)
13. Faculté de médecine Constantine 3. Traitement de l’ulcère et du RGO. Disponible sur : [lien](#)
14. L3Bichat. Bases pharmacologiques de la pathologie acido-peptique. Disponible sur : [lien](#)
15. VIDAL. Embolie pulmonaire – prise en charge. Disponible sur : [lien](#)
16. ACOPHRA. Inhibiteurs de la pompe à protons – Présentation. Disponible sur : [lien](#)
17. Wikimedia Commons. Schéma de synthèse de l’oméprazole. Disponible sur : [lien](#)
18. Pharmacorama. Esoméprazole : mécanisme et propriétés. Disponible sur : [lien](#)
19. PubMed. Article sur l’oméprazole / IPP. Disponible sur : [lien](#)
20. SFO. Rapport généralités sur les AINS. Disponible sur : [lien](#)
21. ResearchGate. NSAIDs in cats – Illustrations. Disponible sur : [lien](#)
22. Humeau. Aspirine – Informations produit. Disponible sur : [lien](#)
23. UNPF Bordeaux. Module général AINS. Disponible sur : [lien](#)
24. UNPF Bordeaux. Kétoprofène. Disponible sur : [lien](#)
25. UNPF Bordeaux. Naproxène / Nabumétone. Disponible sur : [lien](#)
26. ACS Medicinal Chemistry Letters. Article sur AINS. Disponible sur : [lien](#)
27. UNPF Bordeaux. Document AINS (PDF). Disponible sur : [lien](#)
28. UNPF Bordeaux. Synthèse de l’ibuprofène. Disponible sur : [lien](#)
29. Planet-Vie ENS. AINS – illustration et explications. Disponible sur : [lien](#)
30. Diabetnutrition.ch. Comprendre l’insuline. Disponible sur : [lien](#)
31. AboutKidsHealth. Qu’est-ce que le diabète ? Disponible sur : [lien](#)
32. Happy-diabetes.com. Insuline & glycémie – explications simplifiées. Disponible sur : [lien](#)
33. IsabelleBamin.fr. Métabolisme : rôle métabolique de l’insuline. Disponible sur : [lien](#)
34. Changepastrop.ca. Réduire le risque de diabète. Disponible sur : [lien](#)
35. Mutuelle GSMC. Comprendre le diabète type 1 et 2. Disponible sur : [lien](#)
36. Reussistonifsi.fr. Différence T1 / T2 (soignant). Disponible sur : [lien](#)
37. Pharmacomedicale. Sulfamides hypoglycémiantes – Pharmacologie. Disponible sur : [lien](#)
38. Pharmacomedicale. Biguanides – Pharmacologie. Disponible sur : [lien](#)
39. MedVasc. Ressources sur le diabète. Disponible sur : [lien](#)
40. Pharmacorama. Gliptines – Sitagliptine & Vildagliptine. Disponible sur : [lien](#)
41. UL Liège. Ertugliflozine. Disponible sur : [lien](#)

42. Renaloo. Gliflozines – dossier complet. Disponible sur : [lien](#)
43. Pharma365. Sitagliptine – actualités officinales. Disponible sur : [lien](#)
44. LeManip.com. Antibiotiques – vulgarisation. Disponible sur : [lien](#)
45. Universalis. Relation structure–fonction dans les bêta-lactamines. Disponible sur : [lien](#)
46. Planet-Vie ENS. Cours / illustrations antibios. Disponible sur : [lien](#)
47. Pharmacomedicale. Aminosides – Pharmacologie. Disponible sur : [lien](#)
48. Encyclopedia.pub. Antibiotiques – définition générale. Disponible sur : [lien](#)
49. ResearchGate. Minocycline – revue systématique. Disponible sur : [lien](#)
50. ScienceDirect. Pollution par les antibiotiques. Disponible sur : [lien](#)
51. USF Publication. Minocycline – étude. Disponible sur : [lien](#)
52. iStockPhoto. Sulfaméthoxazole – structure. Disponible sur : [lien](#)
53. ScienceDirect. Article sur les antibiotiques. Disponible sur : [lien](#)
54. Aquaportail. Glycopeptides – définition. Disponible sur : [lien](#)
55. LeManip.com. Antibiotiques – synthèse vulgarisée. Disponible sur : [lien](#)
56. URED Douala. PCEM1 – Biologie (Descamps). Disponible sur : [lien](#)
57. Université Batna 2. Antihypertenseurs – PDF. Disponible sur : [lien](#)
58. INSERM. Hypertension – dossier complet. Disponible sur : [lien](#)
59. Amelis Services. Comprendre l’HTA. Disponible sur : [lien](#)
60. Pharmacomedicale. Médicaments bêtabloquants. Disponible sur : [lien](#)
61. ResearchGate. N-halamines – chimie antibactérienne. Disponible sur : [lien](#)
62. Quizlet. Diurétiques – fiches. Disponible sur : [lien](#)
63. ScienceDirect. Équilibres acide-base des IEC. Disponible sur : [lien](#)
64. ResearchGate. Dihydropyridines anticancer. Disponible sur : [lien](#)
65. ScienceDirect. Amlodipine – chimie. Disponible sur : [lien](#)
66. ScienceDirect. Doxazosine – chimie. Disponible sur : [lien](#)
67. Adobe Stock. Minoxidil – structure. Disponible sur : [lien](#)
68. ResearchGate. HPLC captopril + diurétiques. Disponible sur : [lien](#)
69. SCBT. Indapamide. Disponible sur : [lien](#)
70. Shutterstock. Captopril – image. Disponible sur : [lien](#)
71. Shutterstock. Énalapril – image vectorielle. Disponible sur : [lien](#)
72. Google Images. Lisinopril – recherche structure. Disponible sur : [lien](#)
73. Priyam Study Centre. Captopril – synthèse et dosages. Disponible sur : [lien](#)
74. Chimix. Poly de chimie – Vitamines. Disponible sur : [lien](#)
75. JCMarot.com. Synthèse chimique – Vitamine C. Disponible sur : [lien](#)
76. JCMarot.com. Vitamine C – dossier pédagogique. Disponible sur : [lien](#)
77. Dynveo. Bienfaits de la vitamine C. Disponible sur : [lien](#)
78. Nutrixeal. Vitamine B3 – Niacine. Disponible sur : [lien](#)
79. OSU Linus Pauling Institute. Vitamine B6. Disponible sur : [lien](#)
80. Nutrixeal. Vitamine B9. Disponible sur : [lien](#)
81. Nutrixeal. Vitamine B6 – compléments. Disponible sur : [lien](#)
82. ScienceDirect. Article – Vitamines. Disponible sur : [lien](#)
83. Typology. Vitamine B12 – Typology. Disponible sur : [lien](#)
84. QuestionsAnimalistes.com. Vitamine B12 – Questions animalistes. Disponible sur : [lien](#)
85. Alamy Images. Vitamine B6 – formules. Disponible sur : [lien](#)
86. Creapharma.ch. Aliments riches en B6. Disponible sur : [lien](#)
87. Nutriphys.com. Chlorella – B12 naturelle. Disponible sur : [lien](#)
88. Blog-Herbeo.fr. Vitamines diverses. Disponible sur : [lien](#)
89. Frontiers. Microbiologie & vitamines. Disponible sur : [lien](#)
90. Aquaportail. Cyanocobalamine – définition. Disponible sur : [lien](#)
91. Amazon.fr. Complément B12 – Méthylcobalamine. Disponible sur : [lien](#)

92. Seignalet J. L'Alimentation ou la Troisième Médecine, 5^e édition.
93. Steinhilber et al. Natural Products in Medicinal Chemistry.
94. Kokate. Pharmacognosy and Phytochemistry.
95. PubMed. Articles sur Taxol, Artemisinine, etc. Disponible sur : [lien](#)

Dr. Hanane DEBBECHI

Résumé :

La chimie thérapeutique étudie la façon dont la structure des molécules influence leur activité biologique et leurs effets thérapeutiques. Elle s'appuie sur la pharmacodynamie, la pharmacocinétique, la toxicologie et d'autres disciplines permettant de comprendre comment un médicament agit, circule et s'élimine dans l'organisme.

Un médicament est composé d'un principe actif et d'excipients, et peut provenir de sources naturelles, synthétiques ou biotechnologiques. Il existe sous différentes formes (comprimés, solutions, pommades, ...) et peut être administré par plusieurs voies. Son action repose sur l'interaction avec des cibles comme des récepteurs ou des enzymes.

La relation structure-activité explique comment une modification chimique peut augmenter l'efficacité ou réduire la toxicité d'un médicament. Le pharmacophore représente la partie indispensable de la molécule, tandis que la bio-isostérie permet d'en améliorer les propriétés.

Le cours présente aussi les grandes familles thérapeutiques : médicaments du système nerveux, antiacides et inhibiteurs de la pompe à protons, anti-inflammatoires non-stéroïdiens, antidiabétiques oraux, antihypertenseurs, antibiotiques, vitamines et médicaments issus du milieu naturel.

Enfin, il décrit le processus de développement d'un médicament, depuis la découverte d'une molécule active jusqu'aux essais cliniques menant à son autorisation.

Mots-clés : Chimie thérapeutique, pharmacodynamie, pharmacocinétique, relation structure-activité, pharmacophore, médicament, principe actif, récepteurs, enzymes, familles thérapeutiques.

الملخص :

تدرس الكيمياء العلاجية (الكيمياء الدوائية) الكيفية التي تؤثر بها بنية الجزيئات على نشاطها البيولوجي وتأثيراتها العلاجية. تعتمد هذه العلوم على الديناميكا الدوائية، و الحركية الدوائية، و علم السموم، إضافة إلى تخصصات أخرى تساهم في فهم آلية عمل الدواء و انتشاره واستقلابه و التخلص منه في الجسم.

يتكون الدواء من مادة فعالة (الأصل الدوائي) و مواد مساعدة (السواغات). يمكن أن يكون مصدره طبيعيًا أو شبه اصطناعي أو اصطناعيًا بالكامل، أو ناتجًا عن التقنيات الحيوية (البيوتكنولوجيا). و يتوفر الدواء في أشكال صيدلانية متنوعة (أقراص، كبسولات، محاليل، مراهم، حقن، ... إلخ)، و يُعطى بطرق إدارة مختلفة (فموي، وريدي، عضلي، موضعي، ... إلخ). يعتمد تأثيره على تفاعله مع أهداف بيولوجية محددة مثل المستقبلات أو الإنزيمات أو القنوات الأيونية أو الحمض النووي الريبوزي منقوص الأكسجين (ADN).

توضح العلاقة بين البنية و النشاط (RSA) كيف يمكن للتعديل الكيميائي أن يحسن الفعالية العلاجية أو يقلل السمية أو يحسن الخصائص الصيدلانية للجزيء. و يمثل (le pharmacophore) الجزء الأساسي و الضروري من الجزيء الذي يرتبط بالهدف البيولوجي، بينما تُعد الإيزوستيريا الحيوية (le bio-isostérisme) أداة هامة لتحسين الخصائص الدوائية دون فقدان النشاط. يعرض المقرر أهم العائلات العلاجية مثل : أدوية الجهاز العصبي المركزي، مضادات الحموضة و مثبطات مضخة البروتون، مضادات الالتهاب غير الستيرويدية، مضادات السكري الفموية، خافضات ضغط الدم، المضادات الحيوية، الفيتامينات و الأدوية المستخلصة من المصادر الطبيعية. و أخيرًا، يصف المقرر مراحل تطوير الدواء، ابتداءً من اكتشاف جزيء فعال وصولاً إلى التجارب السريرية التي تؤدي إلى الترخيص باستعماله.

الكلمات المفتاحية : الكيمياء العلاجية، الديناميكا الدوائية، الحركية الدوائية، العلاقة بين البنية و النشاط، الفارماكوفور، الدواء، المادة الفعالة، المستقبلات، الإنزيمات، العائلات العلاجية.