

A thick dark blue vertical bar is positioned on the left side of the page. From its base, several thin, curved lines in shades of blue and grey extend upwards and outwards, creating an abstract, organic shape.

Chimie Thérapeutique

M1 Biochimie Appliquée & Pharmacologie-Toxicologie

ALLAL Farida
UNIVERSITÉ AMAR TELIDJI LAGHOAT

Avant-Propos

Le présent ouvrage est destiné aux étudiants du deuxième cycle universitaire : Master 1 Biochimie et Pharmacologie-Toxicologie. Il porte sur la chimie thérapeutique et il s'intéresse à la connaissance des mécanismes chimiques des médicaments responsables des différents effets thérapeutiques

Cet ouvrage comporte quatre chapitres : le premier rappelle les mécanismes réactionnels en chimie organique, à savoir : les mécanismes de substitution, d'élimination et d'addition.

Au chapitre 2, nous présentons les composés hétérocycliques ainsi que leurs modes de synthèse et de réactivité

Le chapitre 3 définit les médicaments, ses différentes cibles médicamenteuses ainsi que ses mécanismes d'action. Dans le chapitre 4, nous présentons quelques familles de médicaments.

Table des Matières

CHAPITRE I : LES MECANISMES REACTIONNELS	7
I.1. Généralités	7
I.2. Les réactions de Substitutions Nucléophile	9
I.2.1. Introduction	9
I.2.2. La substitution nucléophile bimoléculaire S_N2	10
1.2.2.1. Le mécanisme S_N2	10
1.2.2.2. Les facteurs déterminants du mécanisme S_N2	11
I.3. Substitution nucléophile monomoléculaire d'ordre 1	12
I.3.1. Mécanisme S_N1	12
I.3.2. Facteurs influençant le mécanisme S_N1	13
I.4. Les réactions d'élimination	14
I.4.1. Généralités	14
I.4.2. Elimination monomoléculaire d'ordre 1 (E_1)	15
I.4.3. Élimination biomoléculaire d'ordre 2 (E_2)	16
I.4.4. Étude de l'influence des divers paramètres	17
I.4.5. Compétition S_N-E	17
I.5. Les réactions d'addition électrophile	18
I.5.1. Généralités	18
I.5.2. Addition électrophile	18
I.5.3. Réactifs électrophiles	19
I.5.4. Différentes réactions d'addition électrophile	19
CHAPITRE II : LES HETEROCYCLES	25
II.1. Définition	25
II.2. Règles de nomenclature des hétérocycles	26
II.2.1. Hétérocycles partiellement ou totalement saturés avec seul hétéroatome	27
II.2.3. Cas des hétérocycles comportant plusieurs hétéroatomes de nature différente	28
II.2.4. Position d'un hydrogène pour certains isomères structuraux	29

II.2.5. Systèmes bicycliques _____	29
II.2.6. Composés à plusieurs hétérocycles _____	31
II.3. Synthèse et réactivité des composés hétérocycliques _____	31
II.3.1. Pyrrole _____	31
I.3.1.1. Réactivité du pyrrole _____	31
II.3.1.2. Synthèse de pyrroles par à partir de composés dicarboxylés _____	33
II.3.2. Furane _____	34
II.3.2.1. Réactivité _____	35
II.3.2.2. Synthèse du furane _____	35
II.4. Hétérocycles à six chaînons : Pyridine et dérivés _____	36
II.4.1. Mode de Synthèse de l'azine _____	36
II.4.2. Structure _____	37
II.4.3. Réactivité _____	37
CHAPITRE III : LES MEDICAMENTS _____	41
III.1. Définition de la pharmacologie _____	41
III.2. Généralités sur les médicaments _____	42
III.2.1. Définition d'un médicament _____	42
III.2.2. Dénomination d'un médicament _____	42
✓ Historique _____	Erreur ! Signet non défini.
III.2.3. Les différentes formes galéniques de médicaments _____	43
III.2.4. Les excipients ou adjuvants médicamenteux _____	45
III.3. Cible des médicaments _____	45
III.3.1. Les récepteurs _____	45
b) Les récepteurs qui contrôlent des canaux ioniques _____	47
III.4. Action des médicaments sur les cibles _____	50
III.5. Mécanisme d'action des médicaments. Interactions médicaments - récepteurs. _____	50
III.5.1. Mécanismes d'actions des médicaments _____	50
III.5.2 Liaison médicaments / cibles _____	51
III.6. Aspect quantitatif de l'interaction médicaments-récepteurs _____	52
CHAPITRE IV : QUELQUES FAMILLES DE MEDICAMENTS _____	53
IV.1. LES ANTIBIOTIQUES _____	53

IV.1.1. Définition	53
IV.1.2. Définition d'un antibiotique	55
IV.1.3. Critères de classification des antibiotiques	55
VI.1.4. Mode d'action des antibiotiques	55
IV.1.5. Principales structures chimiques des antibiotiques	55
IV.1.6. Antibiotiques actifs sur la paroi bactérienne	58
IV.1.7.1. Processus de construction de cette paroi	58
IV.1.7.2. Mode d'action des Bêta-lactamines	58
IV.1.7.3. Action sur la paroi bactérienne	59
IV.1.8. Antibiotiques actifs sur les membranes cellulaires	60
IV.1.9. Antibiotiques actifs sur la synthèse des acides nucléiques	62
IV.1.9.1. Antibiotiques agissant sur les nucléosides en inhibant la synthèse des acides nucléiques comme les fluoroquinolones (Ciprofloxacine : voir structure chimique ci-dessous)	62
IV.1.10. Mécanisme de neutralisation des bactéries et inhibition des voies métaboliques	63
IV.1.11. Antibiotiques actifs sur la synthèse des protéines (Action sur le ribosome)	64
IV.2. LES ANTIVIRAUX	66
IV.2.1. Introduction	66
IV.2.2. Multiplication virale	66
IV.2.3. Classification des antiviraux	67
IV.2.4. Modes d'action des antiviraux	67
IV.2.5. Les antiviraux	68
IV.2.5.1. Antirétroviraux	68
IV.2.5.2. ANTIVIRAUX AGISSANT SUR LE VIRUS DU GROUPE HERPES	71
IV.2.5.3. ANTIVIRAUX CONTRE LES VIRUS DES HEPATITES	74
IV.2.5.4. INTERFERONS	74
IV.2.6. Inhibition de la réplication virale	75
IV.3 LES ANTIINFLAMMATOIRES	76
IV.3.1. Introduction	76
IV.3.2. Médiateurs chimiques de l'inflammation	76
IV.3.3. Les antiinflammatoires non stéroïdiens	77
IV.3.4. Mécanismes d'action des AINS	78
IV.3.4.1. Dérivés de la pyrazolone : La phénylbutazone	79
IV.3.4.2. Dérivés de l'acide phénylacétique : Diclofenac	79
IV.3.4.3. Dérivés de l'indole : Indométacine	80
IV.3.4.4. Dérivés anthraniliques	80

IV.3.4.5. Dérivés de l'acide phénylpropionique	80
IV.3.4.6. Dérivés carboxamidés du benzothiazine-dioxyde (oxicams)	81
IV.3.4.7. Inhibiteurs de COX2	81
IV.3.5. Les anti-inflammatoires stéroïdiens	82
IV.3.5.1. Mode d'action des corticoïdes	Erreur ! Signet non défini.
IV.3.5.2. Mécanismes d'action des glucocorticoïdes	82
IV.4. LES ANTIHISTAMINIQUES	86
IV.4.1. Introduction	86
IV.4.2. Définition de l'Histamine	86
IV.4.3. Structure chimique et biosynthèse	86
IV.4.4. Récepteurs de l'histamine	88
IV.4.5. Structure-activité des antihistaminiques	88
IV.4.6. Les antihistaminiques H1 et H2	88
IV.4.6.1. Les antihistaminiques H1	88
IV.4.6.2. Structure chimique des antihistaminiques H1	89
IV.4.6.3. Relation Structure-activité	89
IV.4.6.4. Mode d'action et propriétés pharmacologiques des H1	90
IV.4.6.5. CLASSIFICATION DES ANTIHISTAMINIQUES H1	90
IV.4.6.6. Les antihistaminiques H2	94
IV.4.6.7. Relation structure-activité	94
IV.4.6.8. Mode d'action des anti H2	94
IV.5. LES ANTIDIABETIQUES	96
IV.5.1. Définition du diabète	96
IV.5.2. Principaux types de diabète	96
IV.5.3. Définition de l'insuline	97
IV.5.4. Principe de fonctionnement de l'insuline	99
IV.5.5. Traitement du diabète de type 2	99
IV.5.5.1. Les antidiabétiques oraux	99
IV.6. LES ANTIDEPRESSEURS	105
IV.6.1. Définition	105
IV.6.2. Traitement	105
IV.6.3. Symptômes de la dépression	105
IV.6.4. Les antidépresseurs	105
IV.6.5. Objectifs de la thérapie médicamenteuse à base d'antidépresseurs	Erreur ! Signet non défini.

IV.6.6. Classification des antidépresseurs	106
IV.6.7. Mécanismes d'action des antidépresseurs	107
<i>Références Bibliographiques</i>	117

CHAPITRE I : LES MECANISMES REACTIONNELS

I.1. Généralités

Les réactions organiques se classent en quatre grandes catégories :

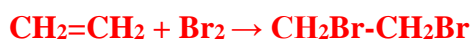
- ❖ Les réactions de substitution



- ❖ Les réactions d'élimination : On distingue les β -éliminations d'ordre 1 et d'ordre 2.



- ❖ Les réactions d'addition : elles peuvent être électrophiles, nucléophiles ou radicalaires.



- ❖ Les réactions de transposition (réarrangement) : qui se produisent par migration d'un atome ou d'un groupe d'atomes d'un site d'une molécule à un autre site.



Un mécanisme réactionnel est décrit à l'aide des aspects ci-dessous :

1. Aspect thermodynamique

La thermodynamique permet de prévoir si une réaction peut avoir lieu ou non, mais elle ne peut pas indiquer comment passer des réactifs aux produits, le nombre d'étapes et l'aspect stéréochimique de la réaction. Pour répondre à toutes ces insuffisances, le mécanisme d'action doit être élucidé afin de décrire en détail le chemin suivi par cette réaction. La connaissance du mécanisme d'une réaction peut permettre de la contrôler, de l'orienter et d'augmenter son rendement.

- Mécanisme \equiv Etape(s) de la réaction, la nature et la structure des intermédiaires formés, la nature des liaisons rompues et formés, les sites réactionnels.

2. Aspect cinétique

La cinétique permet de suivre l'évolution des réactions en fonction du temps. Elle aboutit à la détermination des vitesses de réaction.

Soit la réaction : $A+B \rightarrow C$

La vitesse de cette réaction peut se définir par rapport aux réactifs ou par rapport aux produits :

$$V = \frac{d[C]}{dt} = -\frac{d[A]}{dt} = -\frac{d[B]}{dt}$$

Si la vitesse peut s'écrire :

- $V = k[A][B]$, la réaction est d'ordre 2 (réaction bimoléculaire). Cette réaction se produit par simple collision entre une molécule A et une molécule B.
- $V = k[A]$, la réaction est dite d'ordre 1 (réaction monomoléculaire). Cette équation est compatible avec un mécanisme réactionnel en deux étapes :

Étape lente : $A \rightarrow X$

Étape rapide : $B+X \rightarrow C$

L'étape lente de la réaction est la formation de l'intermédiaire X. L'action de B sur X conduit à C en une étape rapide. La 1^{ère} étape est dite cinétiquement déterminante. C'est l'étape qui détermine la vitesse.

Énergie d'activation

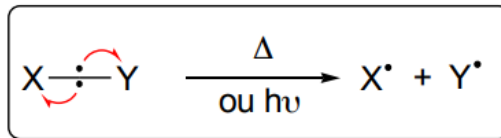
Théorie des collisions : La vitesse à laquelle se produit une réaction entre deux molécules A et B est liée à la fréquence des collisions entre ces molécules. Pour qu'il ait un choc efficace, il faut qu'une certaine quantité minimale d'énergie soit fournie au moment de la collision. Cette énergie s'appelle : Energie d'activation.

3. Aspect électronique

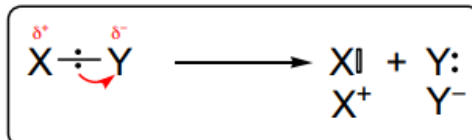
Cet aspect permet de connaître le rôle et le sort des électrons dans les réactions chimiques. Ainsi, un constituant peut aboutir, selon le mode électronique à différentes entités, à savoir : des radicaux libres lors des réactions radicalaires, des électrophiles ou des nucléophiles.

On distingue :

Mode homolytique qui se fait par voie thermique ou photochimique, aboutissant à la formation des radicaux libres :



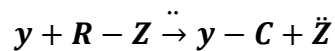
Mode hétérolytique : il s'agit d'une rupture ou d'une association dissymétrique aboutissant à un atome porteur de doublet non liant, l'autre se retrouvant avec une orbitale vacante. Cette rupture est appelée : scission hétérolytique.



I.2. Les réactions de Substitutions Nucléophile

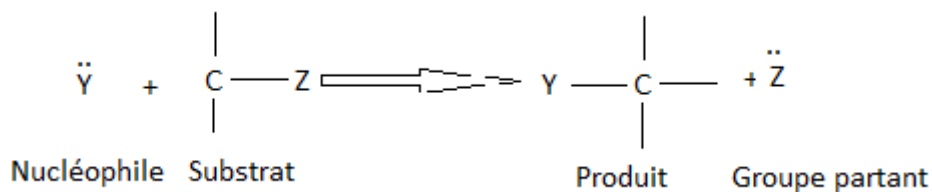
I.2.1. Introduction

La substitution nucléophile consiste en l'attaque d'un réactif nucléophile \ddot{y} sur le carbone d'un substrat portant un substituant Z susceptible d'être déplacé.



Où y est le nucléophile, z est appelé groupe partant ou nucléofuge.

Au cours de la réaction, le nucléophile établit une liaison $y - C$ grâce à sa paire électronique libre, alors que le groupe partant, après rupture de la liaison C-Z acquiert un doublet libre.



Le nucléophile et le groupe partant de même que le substrat et le produit, peuvent être des entités neutres ou chargées.

Les tableaux 1 et 2 donnent les principaux nucléophiles et groupes partants :

Tableau 1 : Les principaux nucléophiles :

Atome porteur du doublet libre	Nucléophile
Halogène	Cl ⁻ , Br ⁻ , I ⁻
Oxygène	H ₂ O, OH ⁻ , ROH, RO ⁻ , RCOOH, RCOO ⁻ ,
Soufre	NO ₃ ⁻
Azote	H ₂ S, HS ⁻ , R ₂ S
Phosphore	NH ₃ , RNH ₂ , R ₂ NH, R ₃ N, N ₃ ⁻
Carbone	R ₃ P
Hydrogène	R ₃ C ⁻ , RC≡C ⁻ LiAlH ₄

Tableau 2 : Les principaux groupes partants :

Atome porteur du doublet libre	Nucléophile
Halogène	Cl ⁻ , Br ⁻ , I ⁻
Oxygène	H ₂ O, ROH, RCOOH, RCOO ⁻ , HSO ₃ O ⁻ ,
Soufre	RSO ₃ O ⁻
Azote	SR ₂ N ₂

I.2.2. La substitution nucléophile bimoléculaire S_N2

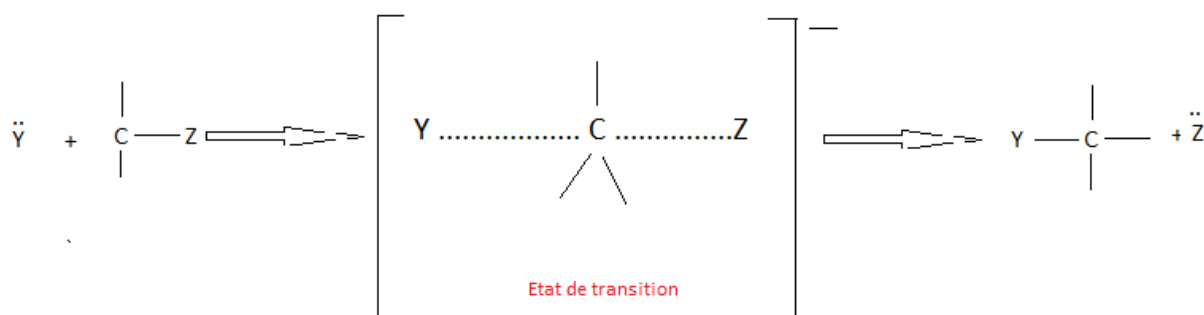
1.2.2.1. Le mécanisme S_N2

Caractéristiques d'une S_N2 :

La vitesse s'exprime par :

$$V = k [\text{substrat}][\text{nucléophile}]$$

La substitution se fait en une seule étape lente cinétiquement déterminante : rupture de la liaison C-groupe partant et formation de la liaison C-nucléophile. Il s'agit donc d'une réaction élémentaire du second ordre.



Si l'on effectue la réaction sur un carbone asymétrique, on constate qu'il y a une inversion de configuration dite : Inversion de Walden.

Exemple



Ces résultats expérimentaux s'expliquent par un mécanisme impliquant un état de transition où Y (nucléophile), C (carbone fonctionnel) et Z (groupe partant) sont portés par le même axe.

Le nucléophile se présente du côté opposé au nucléofuge, contraignant les trois substituants du carbone à se mettre dans un même plan, perpendiculaire à l'axe Y-C-Z.

3.2.2.2. Les facteurs déterminants du mécanisme $\text{S}_{\text{N}}2$

a) Structure du substrat

Le carbone fonctionnel (porteur du groupe partant Z) peut être primaire, secondaire ou tertiaire.

La vitesse de la réaction $\text{S}_{\text{N}}2$ suit la séquence de réactivité suivante :



Cet effet est attribuable à l'encombrement créé par le groupe R autour du carbone site de la réaction, que le nucléophile doit pouvoir atteindre lors de la collision. Plus le nombre de ces groupes est grand, plus la proportion de collisions inefficaces est importante.

b) Influence du nucléophile

L'attaque du nucléophile déclenche le processus réactionnel, il faut donc un bon nucléophile
($I^- > Br^- > Cl^-$).

c) Groupe partant

Il doit pouvoir partir aisément.

d) Nature du solvant

Les solvants aprotiques peu polaires augmentent la vitesse d'une réaction S_N2 par solvation du cation lié au nucléophile.

Caractéristiques du mécanisme S_N2

1. La réaction est biomoléculaire et a une vitesse d'ordre 2
2. Le carbone sur lequel porte la substitution subit une inversion de configuration. S_N2 est stéréospécifique
3. La réaction est très sensible à l'encombrement stérique.
4. La réaction est favorisée par des solvants apolaires ou peu polaires.

I.3. Substitution nucléophile monomoléculaire d'ordre 1

I.3.1. Mécanisme S_N1

La vitesse est donnée par l'expression :

$$V = k [\text{substrat}]$$

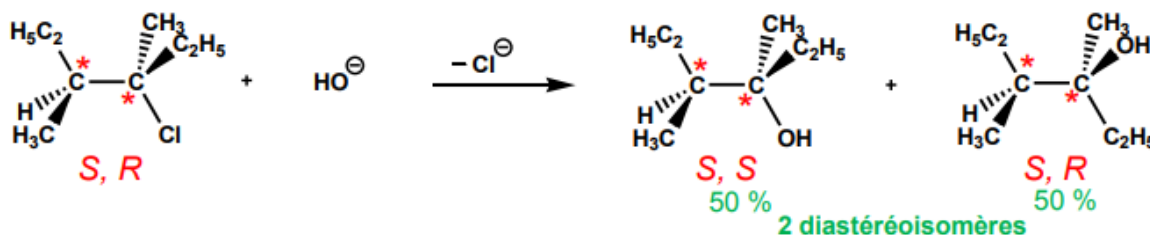
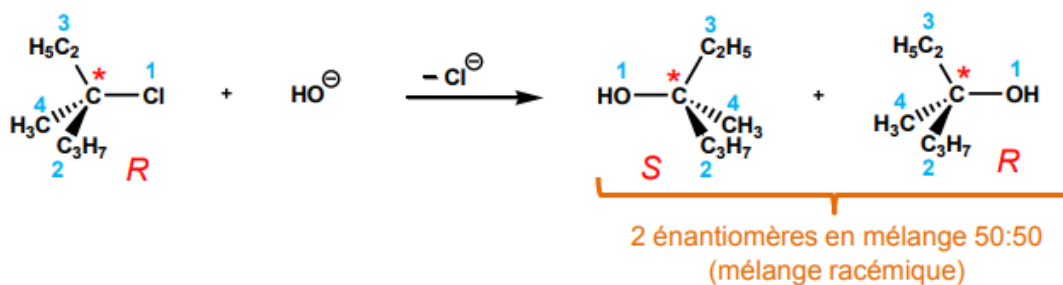
La réaction se produit en deux étapes :

1^{ère} étape ; lente cinétiquement déterminante aboutissant à la formation d'un carbocation plan hybridé sp^2 .

2^{ème} étape : rapide : Intervention et attaque du nucléophile qui se fait de deux faces avec égale probabilité.

D'un point de vue stéréochimique, S_N1 n'est pas stéréospécifique, elle aboutit à la formation d'un mélange racémique (50% R+50%siS) quand le substrat contient un seul carbone asymétrique.

Si le substrat comporte deux carbones asymétriques, S_N1 donne naissance à un mélange équimolaire de diastéréoisomères. (voir exemples ci-dessous).

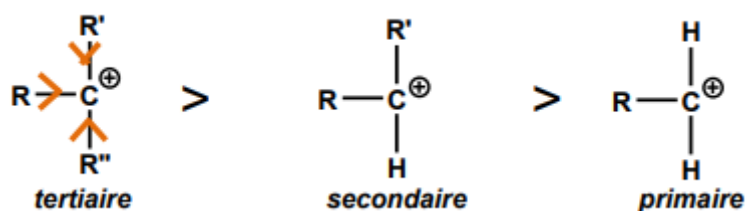


II.3.2. Facteurs influençant le mécanisme S_N1

a) Structure du substrat

Le mécanisme S_N1 n'est possible que si le carbocation formé est stable. La stabilité du carbocation est favorisée par les effets électroniques donneurs d'électrons à savoir l'effet inductif (+I) et mésomère (+M). Ces derniers permettent d'augmenter la densité électronique

du carbone site de la réaction. Ainsi, la séquence de réactivité d'un mécanisme S_N2 est comme suit :



Où R, R', R'', sont des groupements alkyls donneurs par effet inductif (+I).

Un carbocation n'est stable que s'il est d'une classe plus élevée. Un substrat donnant un carbocation tertiaire favorise une S_N1 .

b) Influence du nucléophile Le nucléophile n'a pas d'influence sur un mécanisme S_N1 , l'expression de vitesse est indépendante de la concentration du nucléophile. L'étape cinétiquement déterminante étant la formation d'un carbocation.

c) Influence du groupe partant

La liaison C-Z (Z est un groupe partant) se rompt plus facilement quand elle est plus polarisable, en particulier quand elle est plus longue.

d) Nature du solvant

La vitesse d'une réaction S_N1 augmente en présence des solvants protiques polaires, capables d'interagir par le biais des liaisons hydrogène avec le groupe partant, facilitant ainsi la rupture de la liaison C-Z et la formation du carbocation.

Caractéristiques du mécanisme S_N1

1. La réaction est monomoléculaire (unimoléculaire) et a une vitesse d'ordre 1.
2. La racémisation est la règle quand le substrat contient un seul C^* .
3. S_N1 n'est stéréospécifique
4. La réaction est insensible à l'encombrement stérique.
5. La réaction est fortement accélérée par des solvants polaires.
6. Les réarrangements sont fréquents.

I.4. Les réactions d'élimination

I.4.1. Généralités

Lorsqu'un composé possède au moins un atome d'hydrogène sur un carbone adjacent (carbone β) à la liaison C-Z (Z est un groupe partant porté par le carbone α), l'action d'une base peut provoquer une élimination avec formation d'une double liaison.

De nombreuses bases peuvent provoquer cette élimination, des bases fortes comme OH^- , NH_2^- , RO^- , mais aussi des bases plus faibles comme l'ammoniac NH_3 , les amines $R-NH_2$ ou les alcools $R-OH$.

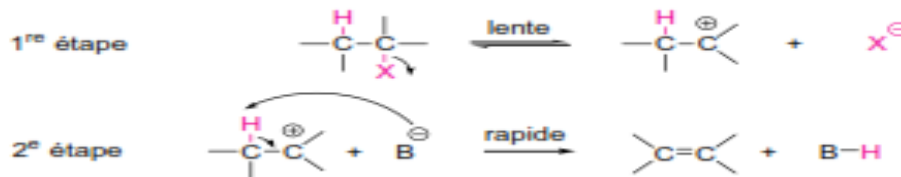
Cette réaction d'élimination peut se faire en deux étapes, on parle de réaction d'élimination d'ordre 1 (E_1) ou en une seule étape, on parle de réaction d'ordre 2 (E_2).

Les réactions d'élimination sont régiosélectives : s'il existe plusieurs hydrogènes portés par des carbones β , un seul sera attaqué d'une manière préférentielle et aboutira à la formation du composé majoritaire selon la règle de Zaitsev.

Règle de Zaitsev : L'alcène le plus substitué est majoritaire.

I.4.2. Elimination monomoléculaire d'ordre 1 (E_1)

a) Mécanisme :



Où B^- : une base ; X : groupe partant.

➤ La réaction E_1 se produit en deux étapes :

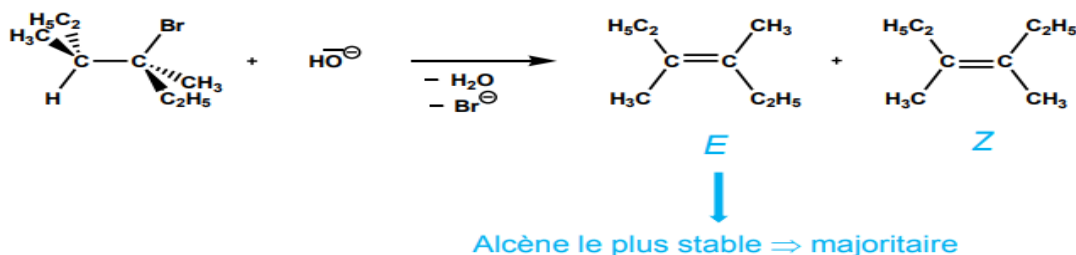
1^{ère} étape : lente cinétiquement déterminante ➔ Formation d'un carbocation plan hybridé sp^2 .

2^{ème} étape : rapide : attaque de la base B^- , qui va arracher un hydrogène en β .

➤ Loi de vitesse : $V=k[\text{Substrat}]$

➤ La libre rotation autour de la liaison C-C donne naissance à la formation des deux alcènes (Z+E).

Exemple :



b) Caractéristiques d'un mécanisme E_1 :

- ✓ Réaction monomoléculaire : réaction d'ordre 1 ; $V=k[\text{substrat}]$
- ✓ L'élimination s'effectue en deux étapes par l'intermédiaire d'un carbocation.
- ✓ Réaction favorisée un substrat tertiaire et un solvant protique.

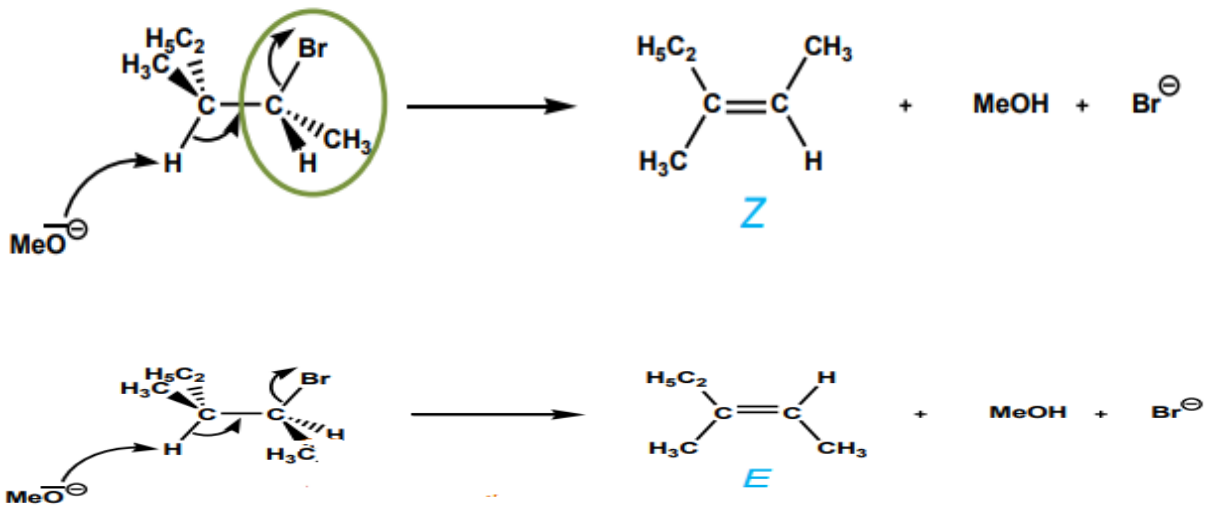
I.4.3. Élimination biomoléculaire d'ordre 2 (E₂)

a) Mécanisme :

Réaction en un seul acte élémentaire bimoléculaire et passe par un état de transition.

- Aspect cinétique : L'ordre est égal à la moléularité : $V=k[\text{Substrat}][\text{Base}]$
- Aspect stéréochimique : Les groupements à éliminer lors d'une E₂ (le proton H⁺ et le groupe partant) doivent être coplanaire anti parallèles. E₂ est stéréospécifique anti, il s'agit d'une trans-élimination.

Exemples :



Où MeO⁻ est la base qui va arracher H⁺

D'après les exemples précédents, nous pouvons déduire que l'élimination E₂ est stéréospécifique, elle aboutit à la formation d'un seul alcène, selon la configuration absolue des carbones asymétriques du substrat.

c) Caractéristiques d'un mécanisme E₂ :

- ✓ Réaction monomoléculaire : réaction d'ordre 1 ; $V=k [\text{substrat}][\text{base}]$
- ✓ L'élimination s'effectue en une seule étape par le passage d'un état de transition.
- ✓ Réaction stéréospécifique et stéréosélective.
- ✓ Réaction sensible à l'encombrement stérique et à la polarité des solvants.

I.4.4. Étude de l'influence des divers paramètres

Substrats tertiaires : E₁ ; Substrats primaires : E₂ ; Substrats secondaires E₁ et E₂ : dans ce cas la force du réactif basique favorise une E₂ et la nature du solvant polaire favorise une E₁
 Solvants protiques polaires : E₁ ; Solvants aprotiques peu polaires ou apolaires : E₂.

I.4.5. Compétition S_N-E

Au contact d'un substrat, le réactif nucléophile ou basique conduira à des mélanges de proportions différentes.

Une base puissante a toujours un caractère nucléophile alors qu'un puissant nucléophile peut n'avoir aucun caractère basique dans un solvant donné comme les ions halogénures (Cl⁻, Br⁻, I⁻). Ces réactifs ne donneront que des S_N.

Une substitution nucléophile est favorisée par un nucléophile puissant et un encombrement stérique du carbone β.

Une élimination est favorisée par une base puissante, peu nucléophile et un fort encombrement du carbone α.

Une élévation de température favorise une élimination.

Un réactif dilué à froid favorise une substitution nucléophile. Un réactif concentré à chaud favorise une élimination.

Facteur	S _N ₁ /E ₁	S _N ₂ /E ₂
Mécanisme	$V=k[\text{substrat}]$ S _N ₁ /E ₁	$V=k[\text{substrat}][\text{nucléophile}]$ S _N ₂ $V=k[\text{substrat}][\text{base}]$ E ₂
Intermédiaire	Carbocation C ⁺	Etat de transition
Aspect stéréochimique	Non stéréospécifique S _N ₁ : Mélange racémique E ₁ : Alcènes Z et E Avec E est majoritaire (plus stable)	Stéréospécifique S _N ₂ : Inversion de configuration (inversion de Walden) E ₂ : Alcène Z ou E
Substrat	Tertiaire>Secondaire>Primaire	Substrat peu encombré (primaire)

Groupe partant (nucléofuge)	Atome liés le même : La force du nucléofuge augmente avec la diminution de la basicité. Atomes liés différents mais ils appartiennent à la même colonne du tableau périodique : la force du groupe partant augmente avec l'augmentation du rayon atomique	
Nucléophile/base	Pas d'influence	SN ₂ : La force du nucléophile augmente avec l'augmentation de la basicité. La force du nucléophile augmente avec l'augmentation du rayon atomique. E ₂ favorisée par les bases fortes
Solvant	Protique polaire	Aprotique peu polaire ou apolaire

I.5. Les réactions d'addition électrophile

I.5.1. Généralités

Les réactions d'addition ont lieu avec des composés insaturés comportant des liaisons multiples, telles que : C=C ; C≡C ; C=O ; C≡N....

Une liaison π du substrat s'ouvre sous l'action d'un réactif de type A-B dans lequel la liaison σ est rompue de façon homolytique (Addition radicalaire) ou hétérolytique (addition électrophile ou nucléophile).

I.5.2. Addition électrophile

Le substrat comporte un centre riche en électrons, en général une liaison multiple carbone-carbone. L'électrophile A⁺ provient de la dissociation de la molécule A-B.

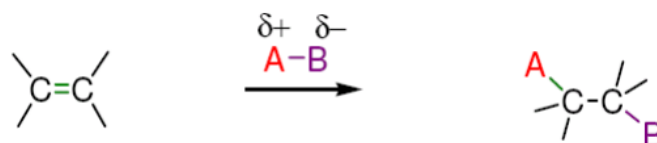


Les deux ions engendrés par rupture hétérolytique ne s'additionnent pas simultanément. Comme le réactif électrophile comporte une lacune électronique, il réagit avec le doublet π de la liaison multiple. Suivant la nature de A⁺, deux cas se présentent :

- Formation lente d'un carbocation

- Ou formation lente d'un ion ponté.

L'équation bilan d'une addition électrophile sur une double liaison s'écrit :

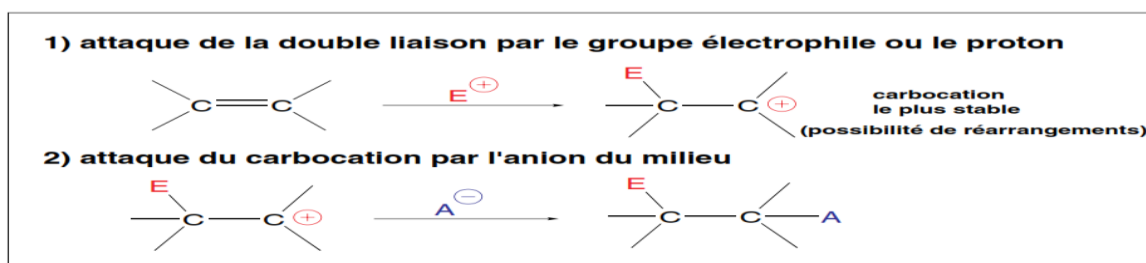


Le réactif A-B est soit polaire, soit apolaire mais polarizable sous l'influence du nuage π .

Les A_E se produisent en deux étapes :

1^{ère} étape : attaque électrophile sur la double liaison.

2^{ème} étape : Attaque nucléophile sur l'autre carbone.



I.5.3. Réactifs électrophiles

Ce sont des acides de Lewis possèdent soit, des centres chargés positivement (C^+ , X^+ , NO_2^+ , H^+), soit des lacunes électroniques (BF_3 , $AlCl_3$, $FeCl_3$)

I.5.4. Différentes réactions d'addition électrophile

a. Addition des hydracides halogénés HX ($X \equiv Cl, Br, I$)

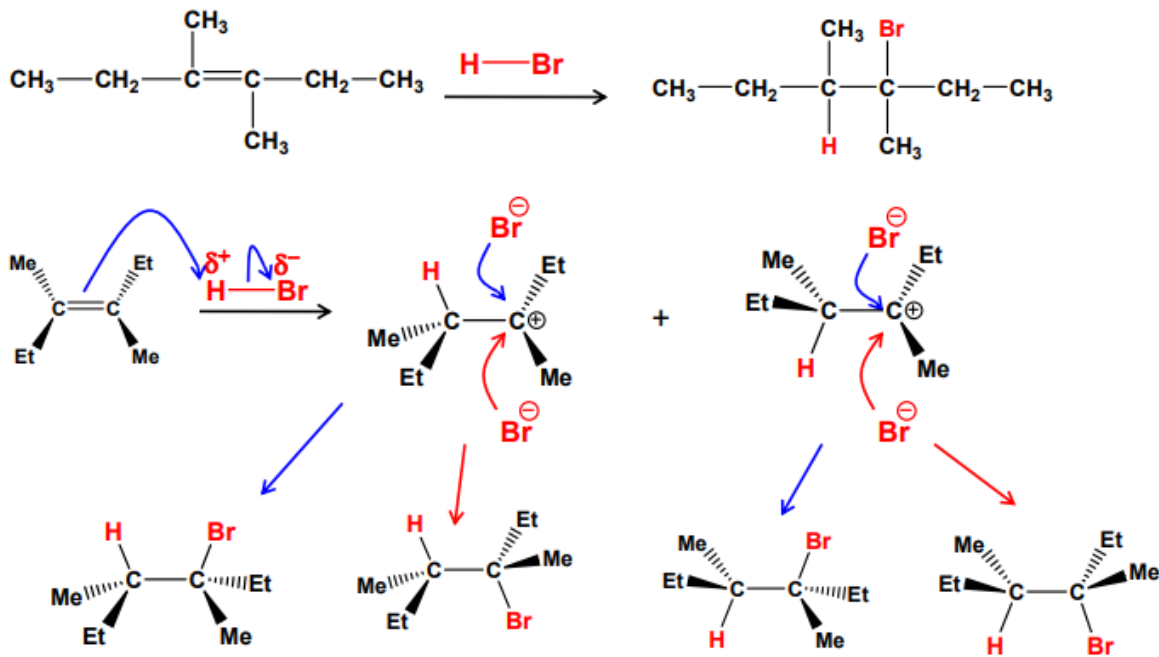
Exemple : $CH_3-CH=CH_2 + HCl \rightarrow CH_3-CH_2-CH_2-Cl + CH_3-CH(Cl)-CH_3$

La réaction donne naissance à un mélange de deux dérivés chlorés. Elle est régiosélective et elle est régit par la règle de Markovnikov.

Règle de Markovnikov :

Lors de l'addition d'un composé hydrogéné AH sur un alcène dissymétrique, l'hydrogène se fixe sur le carbone le moins substitué

Exemple : Addition HBr sur 3,3-diméthylhex-3-ène



L'addition de HX peut se faire selon une réaction radicalaire en chaîne : il s'agit de l'effet Karasch.

b. Addition radicalaire de HX (effet karasch ou effet peroxyde)

Certaines additions d'hydracides halogénés HX ont lieu dans le sens inverse de la règle de Markovnikov, si la réaction est réalisée en présence des peroxydes de formule : R-CO-O-O-CO-R. Il s'agit de l'effet Karasch ou l'effet peroxyde.

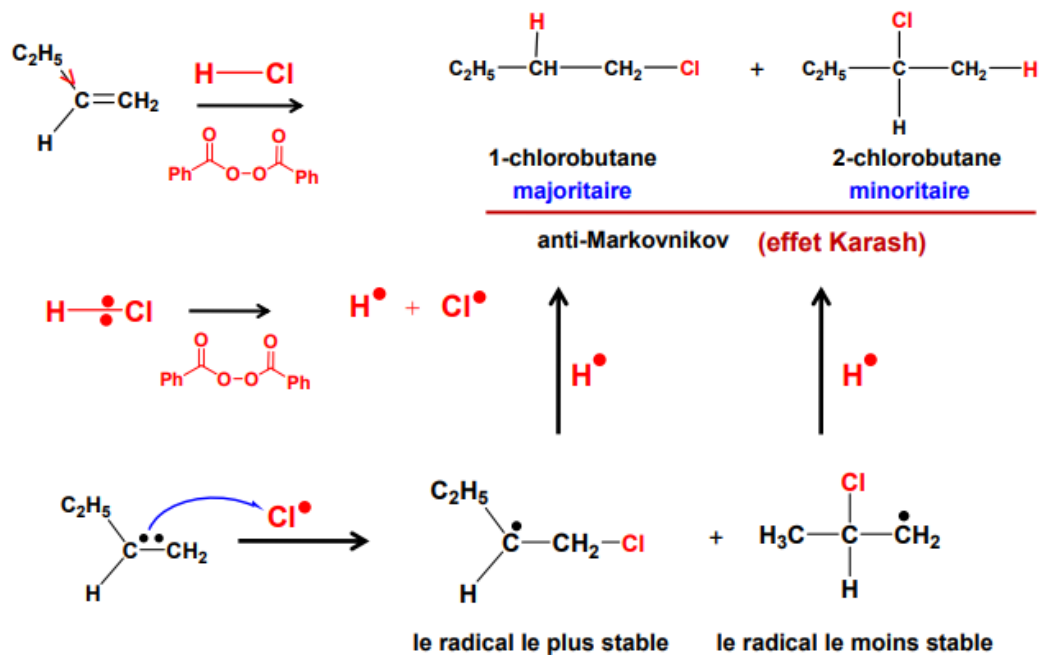
La réaction n'a plus un mécanisme hétérolytique mais homolytique en chaîne.

La réaction se produit en trois phases :

- Phase de production des radicaux libres ;
- Phase d'initiation ;
- Phase de propagation.

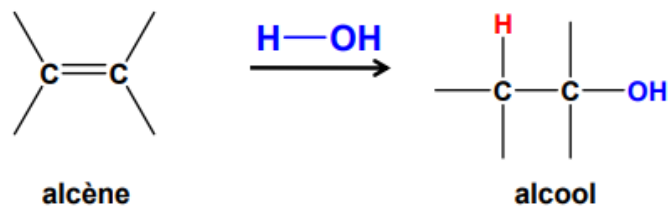
Lors de l'addition radicalaire de HX sur un alcènedissymétrique, l'hydrogène se fixe sur le carbone le plus substitué : C'est une addition sréréosélective et non stéréospécifique anti Markovnikov

Exemple :



c. Addition de l'eau : hydratation

L'hydratation de C=C conduit à un alcool selon le schéma réactionnel :



L'hydratation comporte donc trois étapes et elle se produit en présence d'un acide fort, jouant le rôle d'un catalyseur :

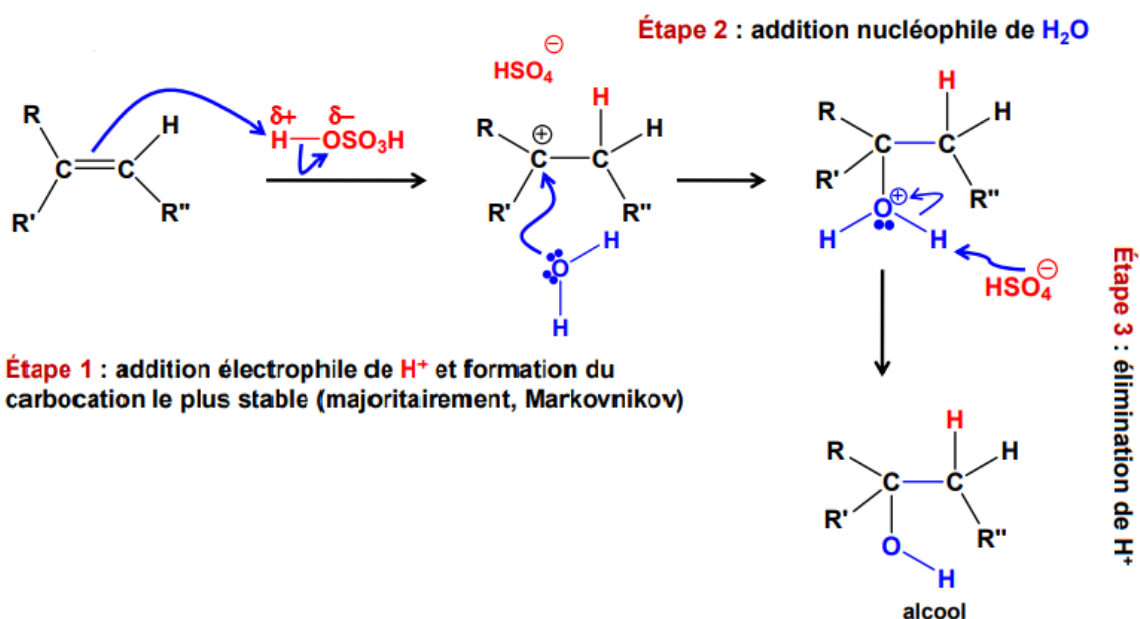
1^{ère} étape : Protonation de la double liaison par l'acide sulfurique et formation d'un carbocation.

2^{ème} étape : Intervention de l'eau comme nucléophile pouvant se fixer sur le carbocation

Par l'un de ses doublets libres.

3^{ème} étape : Élimination d'un proton, facilitée par l'existence d'un déficit électronique sur l'oxygène.

Le proton éliminé remplace celui que l'acide sulfurique a initialement fourni.



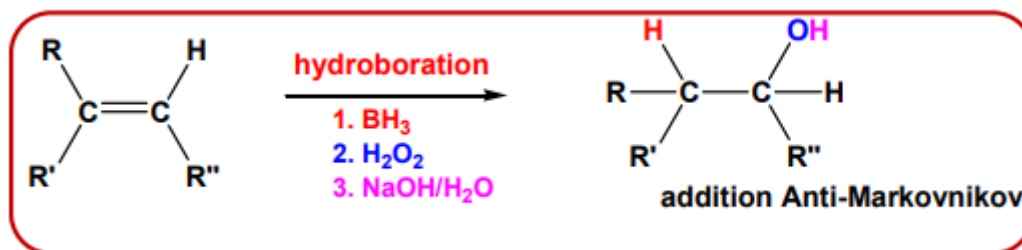
La règle de Markovnikov s'applique au moment de la formation du carbocation : l'électrophile se fixe sur le carbone le moins substitué, donnant naissance au carbocation le plus stable.

La réaction est régiosélective (selon Markovnikov) mais elle n'est pas stéréospécifique (H₂O attaque de deux faces).

d. Hydratation par hydroboration

L'hydratation des doubles liaisons peut se faire aussi de manière indirecte en faisant intervenir l'hydrure de bore BH₃ : il s'agit donc de l'hydratation par hydroboration

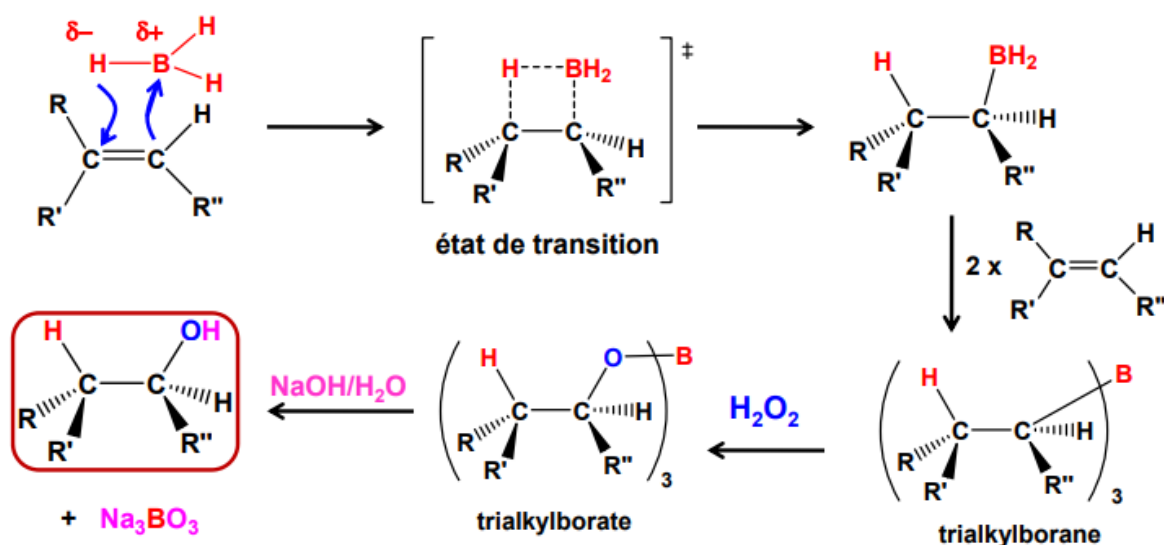
Le bilan général d'une hydroboration est comme suit :



La réaction d'hydroboration passe par deux étapes :

1^{ère} étape: Addition de BH_3 sur la double liaison pour donner un alkylborane R-BH_2 (R = groupement alkyle).

2^{ème} étape : Oxydation de l'alkylborane par le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 en milieu basique.



C'est une **addition anti Markovnikov** : BH_3 se dissocie en BH_2^+ et H^- (le bore est moins électronégatif que l'hydrogène): c'est BH_2^+ qui se fixe le premier. C'est une **Cis-addition stéréospécifique**.

e. Réaction de dihalogénéation

Les halogènes s'additionnent sur les doubles liaisons pour donner des dérivés dihalogénés dans lesquels les deux atomes d'halogène sont portés par deux carbones voisins selon un mécanisme en deux étapes :

1^{ère} étape : L'atome de brome X^+ (Br^+ par exemple) vient former sur le substrat un pont halonium avec formation d'un ion halonium de structure cyclique. Dans ce cation ponté, où la rotation entre les deux carbones n'est pas possible, la charge positive est répartie entre 3 atomes.

2^{ème} étape : L'ion ponté ne peut être attaqué par l'ion X^- (Br^- par exemple) que du côté inverse (le moins encombré) et cette attaque provoque la réouverture du cycle.

La réaction d'addition des dihalogènes est une réaction **stéréospécifique anti** : c'est une **trans-addition stéréospécifique** « les deux atomes d'halogène se fixent de part et d'autre de la double liaison.

f. Addition des acides hypohalogéneux HOX

Les acides de la forme HOX essentiellement l'acide hypochloreux HOCl et hypobromeux HOBr s'ajoutent aux doubles liaisons et forment une halohydrine ou alcool α -halogéné.

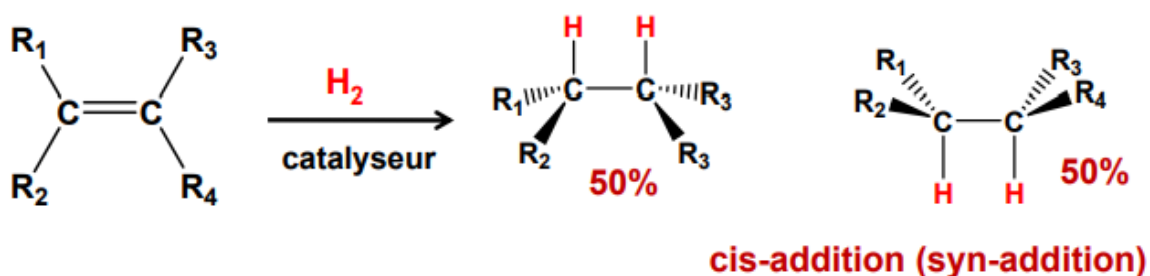
La réaction est **régiosélective** : on obtient majoritairement l'halohydrine résultant de la fixation de X^+ sur le carbone le moins substitué et OH^- sur le carbone le plus substitué (X est moins électronégatif que l'oxygène).

La réaction est **stéréospécifique** : X^+ et OH^- se fixent de part et d'autre, c'est une **addition anti (trans addition)**.

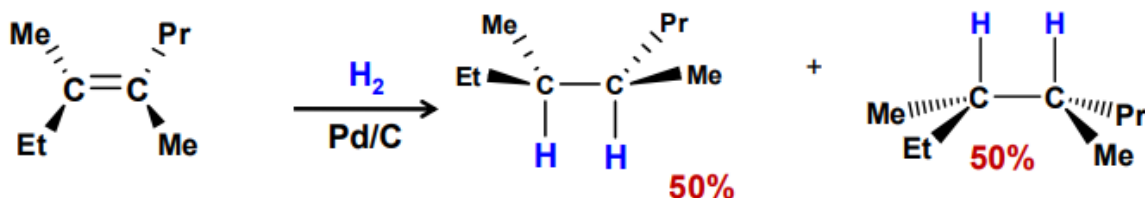
g. Hydrogénation catalytique : Addition du dihydrogène H_2 sur les doubles liaisons (alcènes)

L'addition de H_2 sur un alcène conduit à l'alcane correspondant. Cette réaction ne se produit avec une vitesse appréciable qu'en présence d'un catalyseur. Les catalyseurs utilisés sont le nickel (Ni), le platine (Pt), le palladium (Pd) etc ...

La réaction ayant lieu entre molécules d'alcène et de H_2 fixées à la surface du catalyseur : adsorption de H_2 et de l'alcène sur la surface du catalyseur (catalyse hétérogène). Les deux atomes d'hydrogène se fixent sur la même face du plan de la double liaison : c'est une **cis-addition stéréospécifique**.



Exemple :

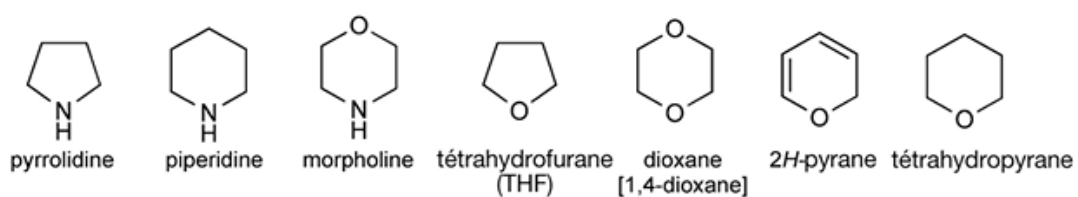


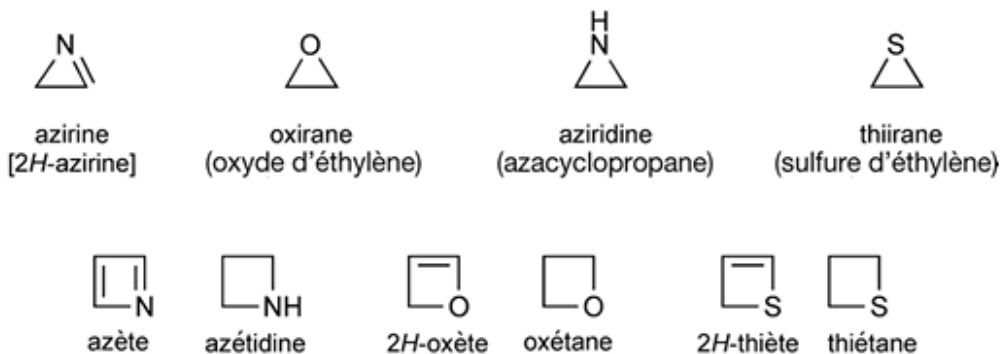
CHAPITRE II : LES HETEROCYCLES

II.1. Définition

Un hétérocycle est un composé cyclique ayant un ou plusieurs hétéroatomes identiques ou différents. Il est le noyau de base de la plupart des substances naturelles et les médicaments.

Exemples :





II.2. Règles de nomenclature des hétérocycles

Les hétérocycles sont nommés selon l'IUPAC, en utilisant la règle de Hantzsch-Widman et la règle de remplacement pour les cycles ayant plus de 10 atomes.

Selon l'IUPAC, le nom de l'hétérocycle doit comporter un préfixe en relation avec l'hétéroatome, un suffixe et une racine.

Le tableau rassemble les préfixes ainsi que la préséance des atomes O>S>Se>N) :

Hétéroatomes	Préfixes
(O)	Oxa
(S)	Thia
(N)	AZA
(Se)	Selena
(P)	Phospha
(As)	Arsa
(Sb)	Stiba
(Bi)	Bisma
(Si)	Sila

(Ge)	Germa
(Sn)	Stanna
(Pb)	Plomba
(B)	Bora
(Hg)	Mercura

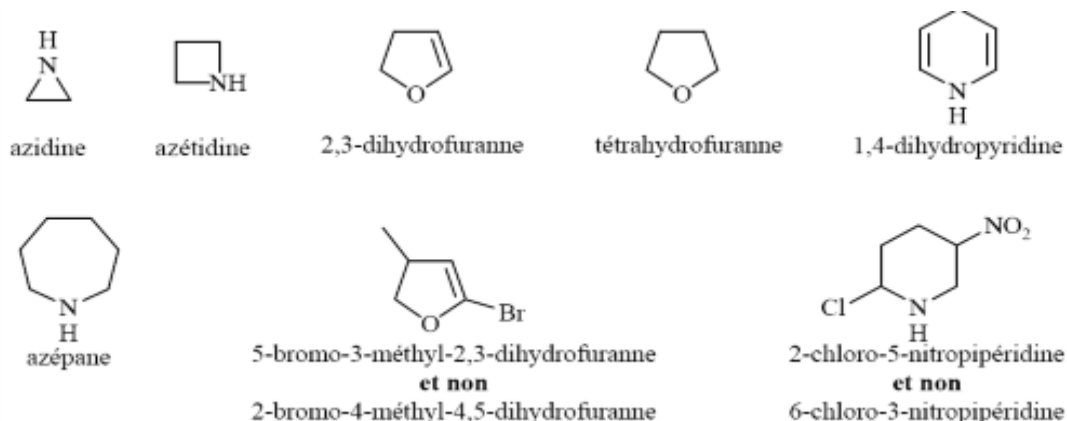
Le tableau ci-dessous récapitule les racines et suffixes des hétérocycles selon la taille, le degré de saturation et la nature de l'hétéroatome.

Nombre de chaînons du cycle	Cycle azoté		Cycle non azoté	
	Insaturé	Saturé	Insaturé	Saturé
3	irine	iridine	irène	ane
4	ète	étidine	ète	étane
5	ole	olane	ole	olane
6	ine	inane	ine	ane
7	épine	épane	épine	épane
8	ocine	ocane	ocine	ocane

Les dénominations triviales sont parfois privilégiées aux dénominations systématiques. le cas, Exemple : furanne, pyrrole, pyrrolidine, pyridine.

II.2.1. Hétérocycles partiellement ou totalement saturés avec un seul hétéroatome

Les hétérocycles insaturés comportant quelques positions de saturation sont nommés en ajoutant le suffixe du cycle insaturé et les préfixes dihydro, tétrahydro etc..., précédés des chiffres indiquant la ou les positions de saturation. La numérotation débute toujours de l'hétéroatome.

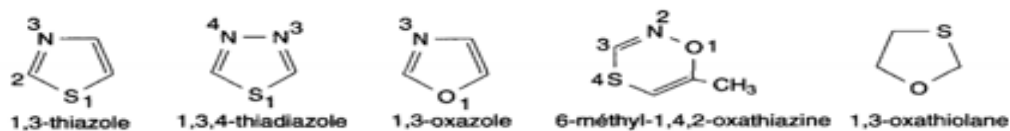


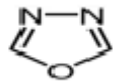
II.2.2. Cas des hétérocycles comportant plusieurs hétéroatomes de même nature

Ils sont nommés en indiquant le nombre d'hétéroatomes par les préfixes di, tri, tétra et leurs positions.

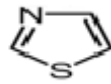
II.2.3. Cas des hétérocycles comportant plusieurs hétéroatomes de nature différente

Ils sont nommés en fonction de la priorité de chaque hétéroatome. La position 1 revient à celui qui a la préséance supérieure par rapport aux autres (O>S>N...) et le suffixe de l'hétérocycle revient à l'hétéroatome qui a le rang le plus faible.

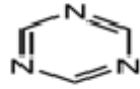




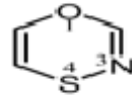
1,3,4-oxadiazole



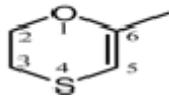
1,3-thiazole



1,3,5-triazine



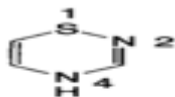
1,4,3-oxathiazine



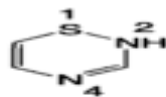
6-méthyl-2,3-dihydro-1,4-oxathiine

II.2.4. Position d'un hydrogène pour certains isomères structuraux

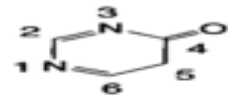
Lorsque plusieurs isomères ont pour différence entre eux la position d'un hydrogène dans le cycle, celle-ci est indiquée par un H en italique précédé de la position de l'atome auquel il est lié.



4*H*-1,2,4-thiadiazine



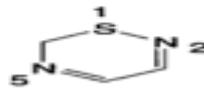
2*H*-1,2,4-thiadiazine



pyrimidin-4(5*H*)-one



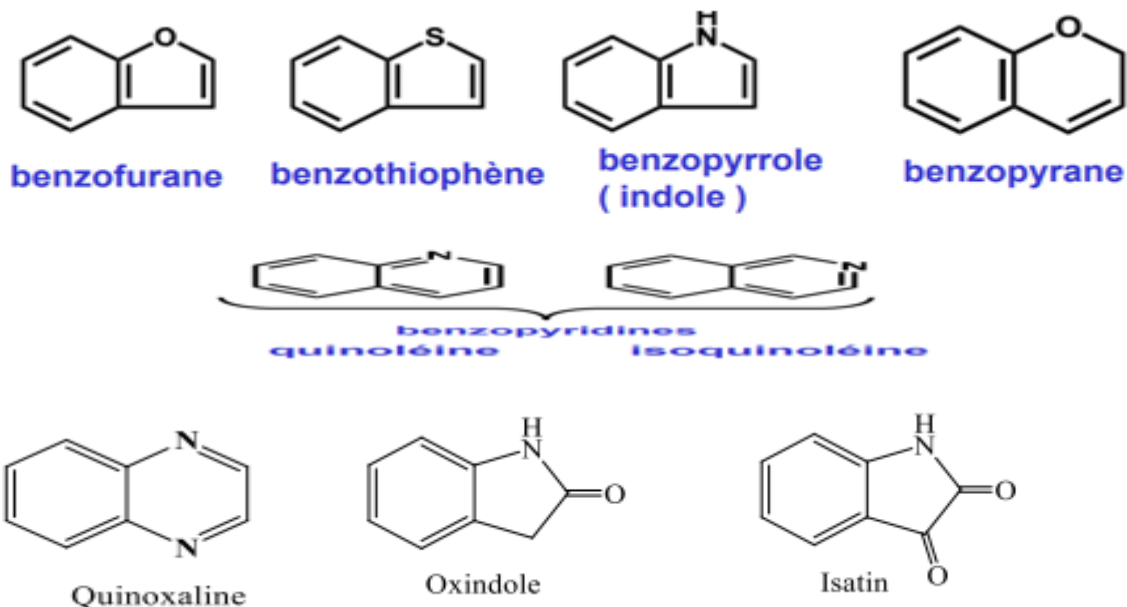
2*H*-1,5,2-dithiazine



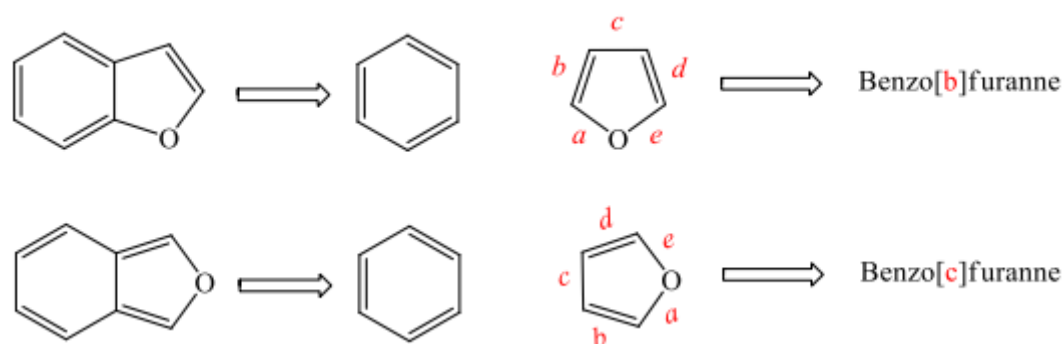
6*H*-1,2,5-thiadiazine

II.2.5. Systèmes bicycliques

Ce système hétérocyclique condensé est constitué d'un cycle de base (hétérocycle) et de cycle secondaire (le benzène). Ces composés ont souvent des noms d'usage (quinoléine, isoquinoléine, indole...)

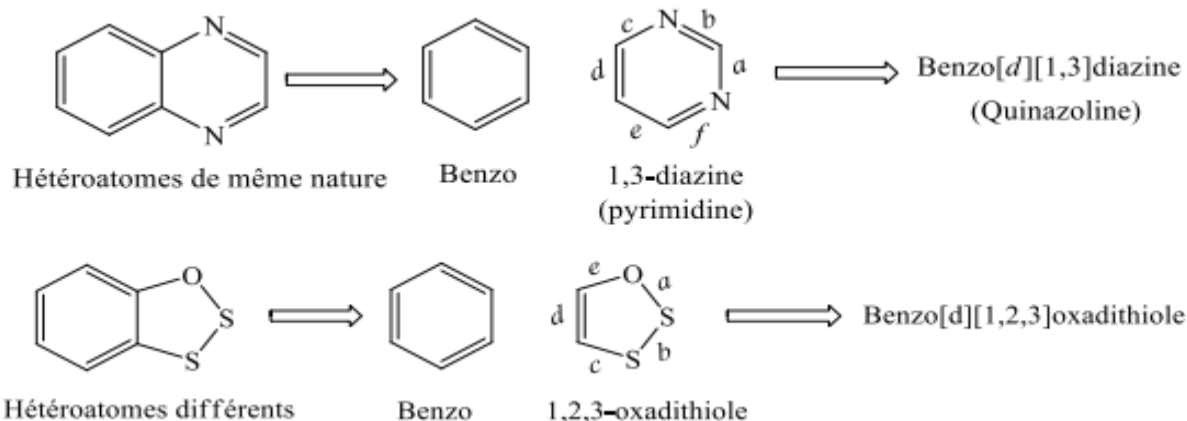


Le nom de l'hétérocycle condensé est précédé du préfixe benzo suivi d'une lettre entre crochet qui désigne la liaison commune aux deux cycles définie à partir de l'hétéroatome.



Pour un système bicyclique comportant un hétérocycle à plusieurs hétéroatomes, on nomme d'abord l'hétérocycle suivant les règles précédentes. On attribue les lettres a, b, c... ; aux liaisons de l'hétérocycle en partant de l'hétéroatome à préséance supérieure. L'endroit où le cycle benzénique est attaché à l'hétérocycle est désigné par cette lettre. La nomenclature est donc :

Benzo[lettre][positions des hétéroatomes]nom de l'hétérocycle



II.2.6. Composés à plusieurs hétérocycles

La nomenclature de ces molécules souvent complexe, nécessite l'usage de nombreuses règles. D'abord il faut définir la structure qui sera considérée comme constituant de base. Elle sera précédée du préfixe qui désigne l'hétérocycle secondaire.

Choix du constituant de base

Règle 1 : l'hétérocycle contenant un atome d'azote doit être choisi comme constituant de base.

Règle 2 : si les deux cycles contiennent de l'azote, on prend le plus grand cycle comme base.

Règle 3 : si les deux cycles ne contiennent pas de l'azote, on choisira le cycle possédant l'atome prioritaire.

Règle 4 : le cycle comportant un grand nombre d'hétéroatomes est pris comme cycle de base.

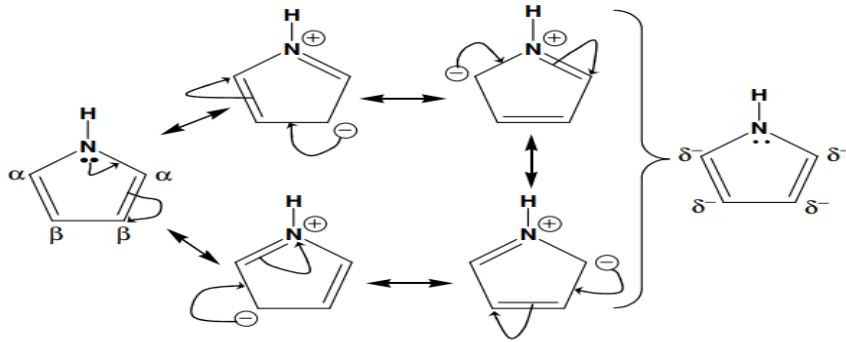
Règle 5 : Le nom de chaque constituant secondaire est ajouté comme préfixe au nom de la structure de base en remplaçant le « e » terminal du nom trivial par « o »

II.3. Synthèse et réactivité des composés hétérocycliques

II.3.1. Pyrrole

I.3.1.1. Réactivité du pyrrole

Le pyrrole est un hétérocycle aromatique, présentant cinq formes mésomères limites, résultant de la délocalisation du doublet libre de l'azote et des deux liaisons π :



✓ **Substitution électrophile sur le pyrrole**

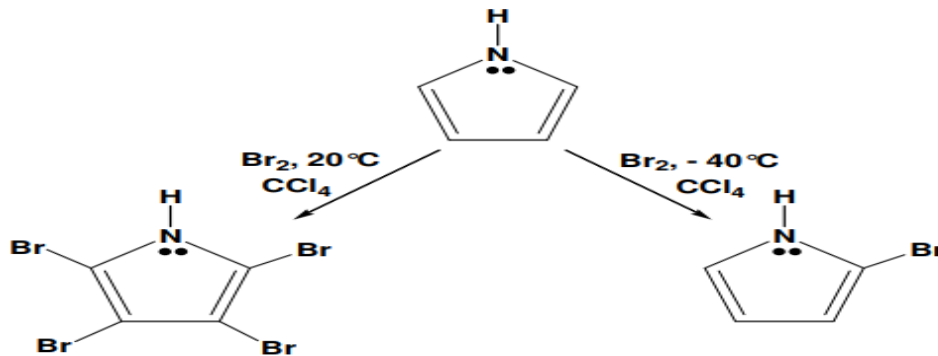
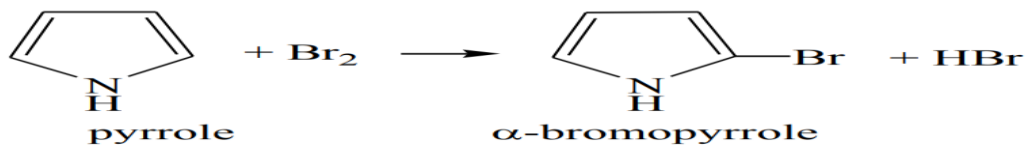
La SE du pyrrole se produit en deux étapes :

1^{ère} étape : Addition de l'électrophile sur un atome de carbone préférentiel avec formation d'un cation non aromatique ;

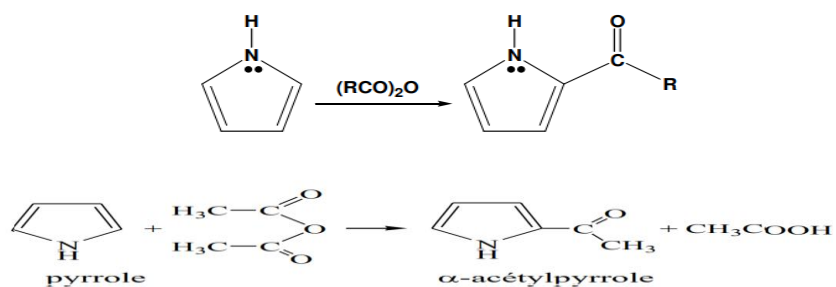
2^{ème} étape : Perte de proton lié à ce carbone, pour ramener le système dans un état aromatique.

La 1^{ère} étape est généralement la plus lente

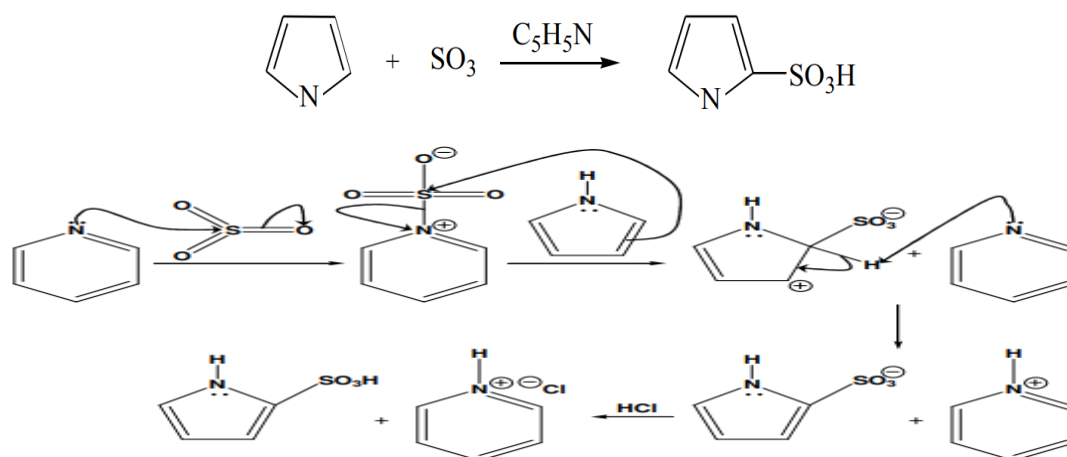
✓ **Halogénéation (bromation) du pyrrole**



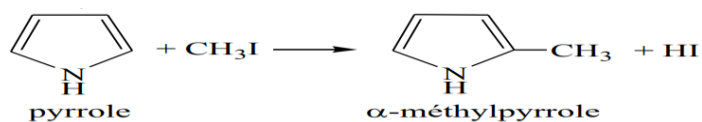
✓ Acylation de Friedel et Crafts



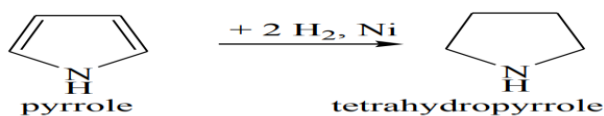
✓ Réaction de sulfonation du pyrrole



✓ Alkylation

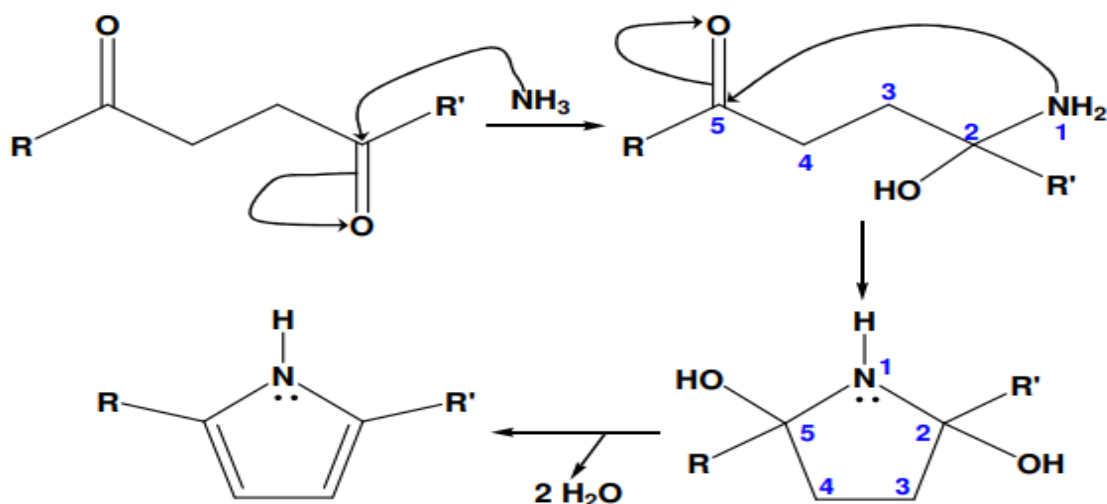


✓ Hydrogénation catalytique du pyrrole

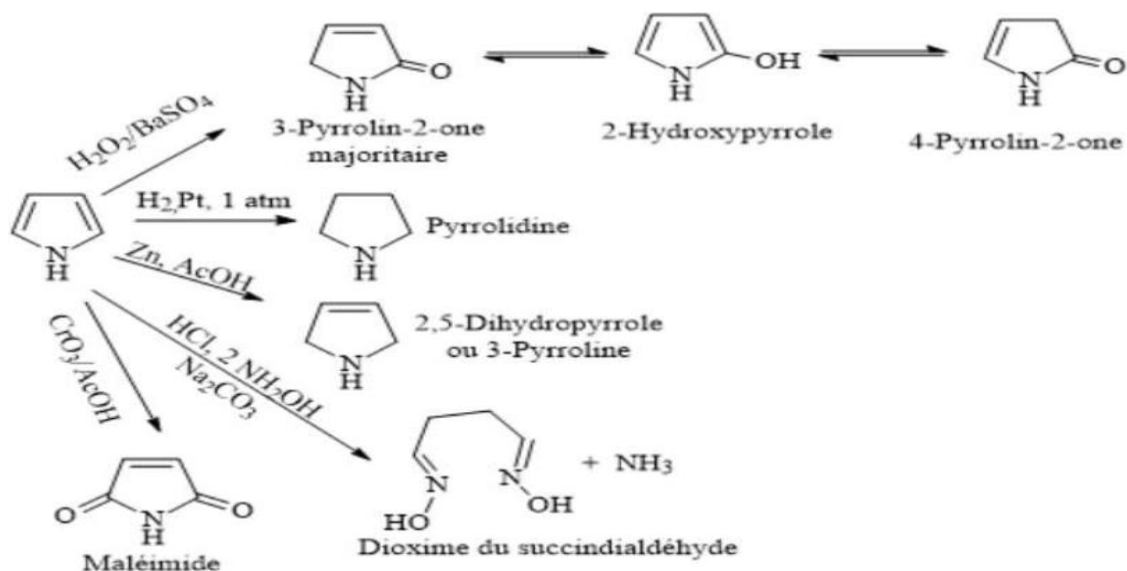


II.3.1.2. Synthèse de pyrroles par à partir de composés dicarbonylés

- Interaction d'ammoniac ou d'une amine primaire avec un composé dicarbonylés (Synthèse de Paal-Knorr)



Exemples de réactions se produisant avec le pyrrole



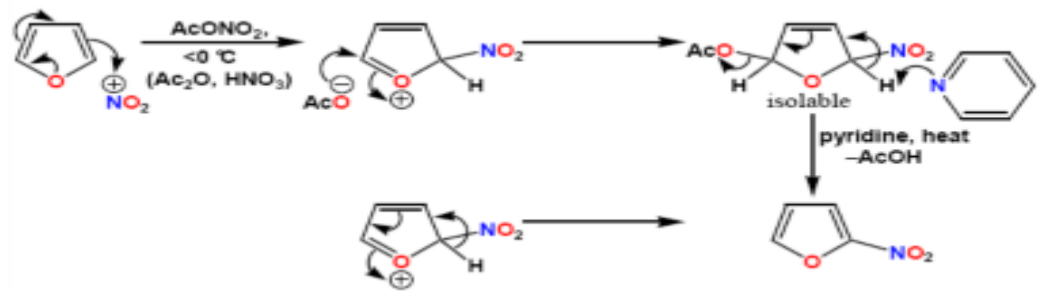
II.3.2. Furane

C'est un groupe de composés de propriétés chimiques et biologiques intéressantes. L'intérêt porté au furane et ses dérivés ne cesse d'accroître en raison de leurs propriétés biologiques et pharmacologiques et en particulier leur action comme inhibiteurs d'enzymes et leurs potentiels anticancéreux.

II.3.2.1. Réactivité

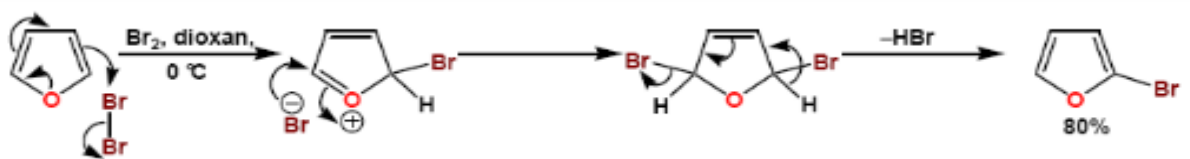
A. Substitution électrophile

✓ Nitration

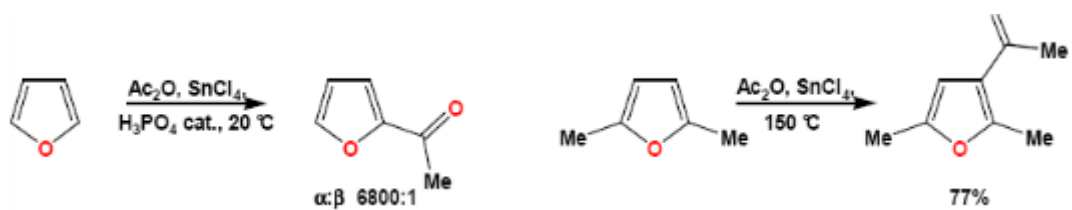


✓

Bromation

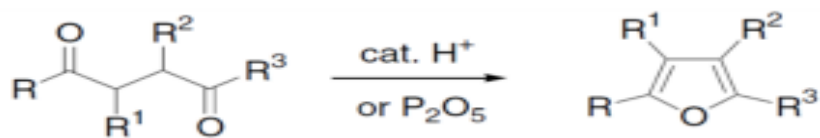


✓ Acylation de Friedel et Crafts

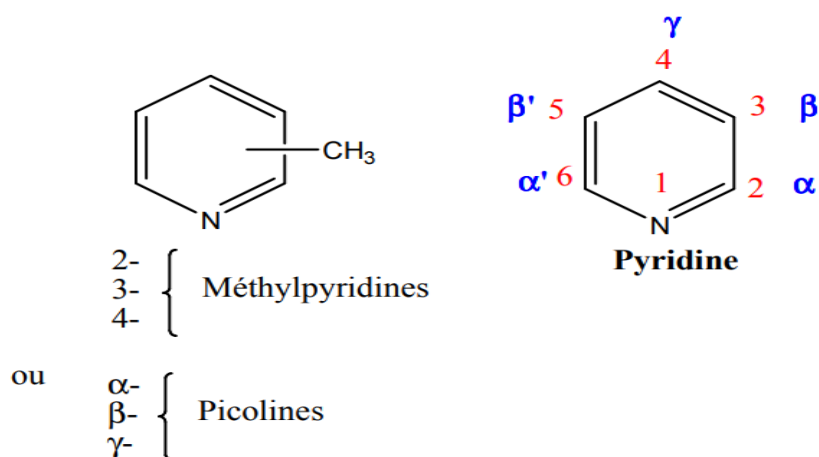


II.3.2.2. Synthèse du furane

Synthèse de Paal-Knorr



II.4. Hétérocycles à six chaînons : Pyridine et dérivés



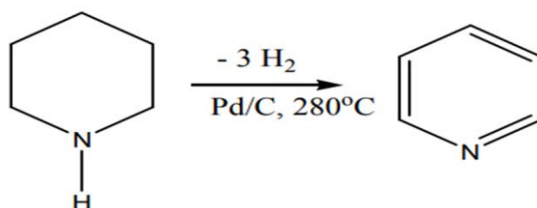
L'azine est un composé hétérocyclique aromatique de formule brute C₅H₅N. Elle existe sous la forme d'un liquide, légèrement jaunâtre ayant une odeur désagréable. Elle est très utilisée en chimie en qualité de ligand en chimie de coordination et comme solvant en chimie organique.

II.4.1. Mode de Synthèse de l'azine

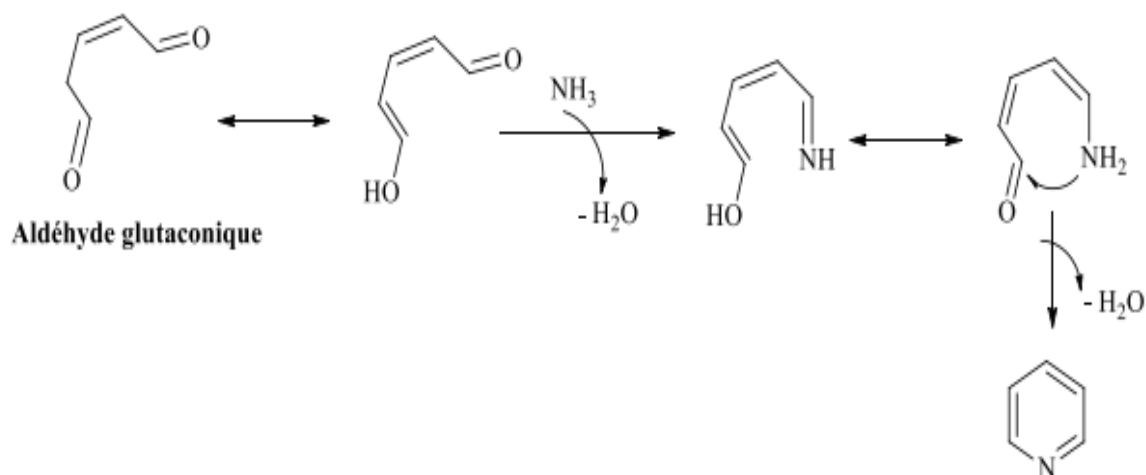
Elle est extraite généralement des goudrons qui contiennent également les méthylpyridines isomères (picolines).

✓ Synthèse de zélinisky-Borisov

Cette synthèse consiste en la déshydratation de la piperidine ou de ses dérivés en présence de Pt ou Pd/C à 280°C.

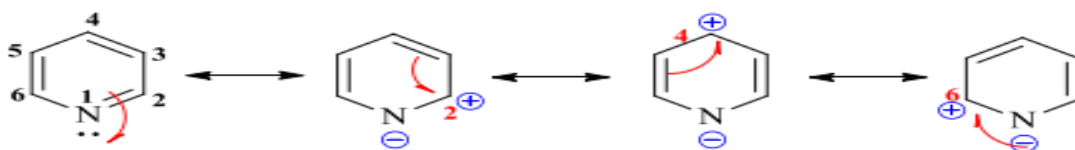


✓ Préparation de la pyridine à partir de l'aldéhyde glutaconique



II.4.2. Structure

La pyridine (azine) présente une ressemblance avec le benzène. Sa molécule hexagonale et plane, comporte trois doublets d'électrons π délocalisés.



Le cycle peut donc subir une attaque d'un nucléophile et la charge négative pourra être mieux accommodée par l'hétéroatome que par un carbone, d'où la réactivité de ces cycles comme électrophiles.

- Les carbones 2, 4 et 6 sont chargés positivement ;
- La pyridine est insensible aux électrophiles.
- La pyridine est très sensible aux réactifs nucléophiles

II.4.3. Réactivité

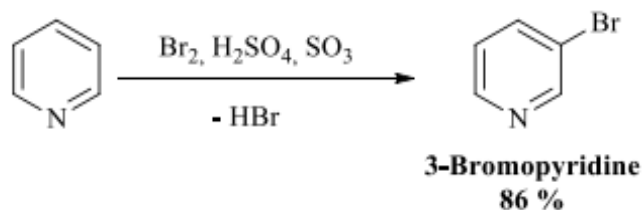
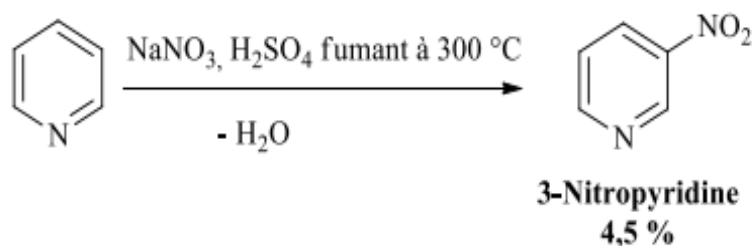
✓ Basicité

La pyridine est une base très forte que le pyrrole. Le doublet de N ne participe à la délocalisation, il est plus disponible et la densité électronique sur l'azote n'est pas affaiblie, d'autre part, l'acide conjugué de la pyridine conserve son caractère aromatique.

✓ **Réactions de substitution**

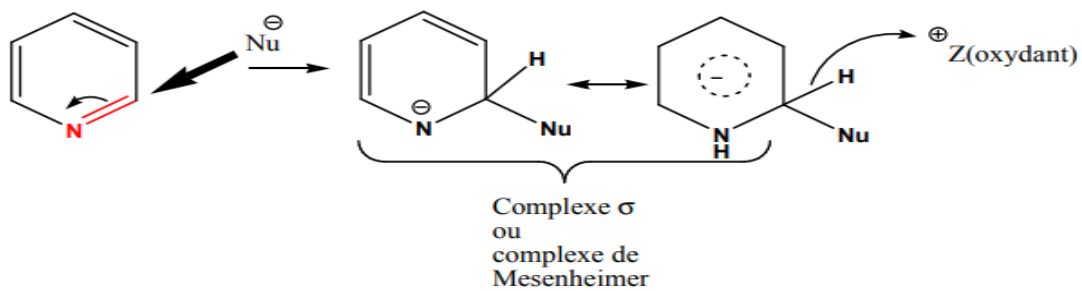
Contrairement au cas du pyrrole, l'atome d'azote de la pyridine n'exerce pas d'effet mésomère donneur et joue au contraire un rôle désactivant par son effet inductif attracteur. Par conséquent, le noyau pyridine est pauvre en électrons, il est donc très vis-à-vis des nucléophiles. Les S_E (nitration, sulfonation, bromation) se font difficilement et préférentiellement sur les carbones 3 ou 5 moins désactivés que les autres positions. La réaction de Friedel et Crafts est impossible.

De plus, les réactifs électrophiles se lient de préférence à l'atome d'azote de la pyridine en donnant un ions pyridinium.

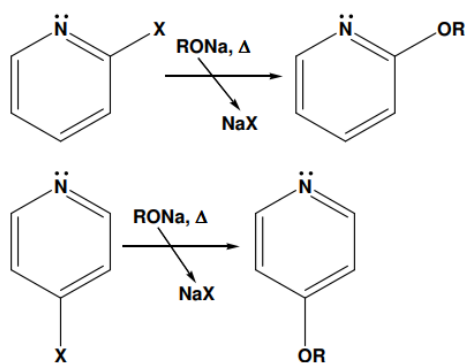
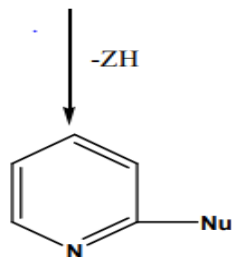


✓ **Substitution nucléophile**

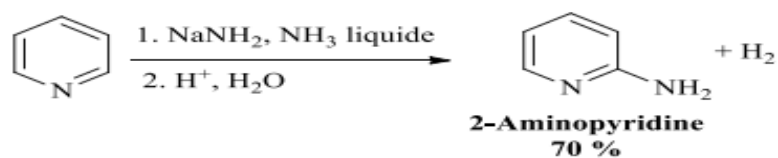
Les substitutions nucléophiles se font préférentiellement sur les positions 2 et 4(et 6) :

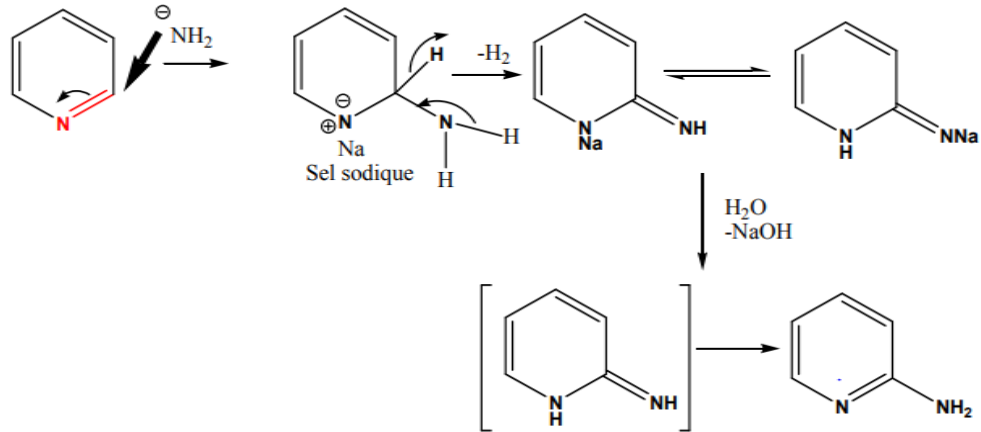


NuZ= RLi, ...



✓ Réaction de Tchitchibabin: amination de la pyridine à chaud en présence de NaNH_2





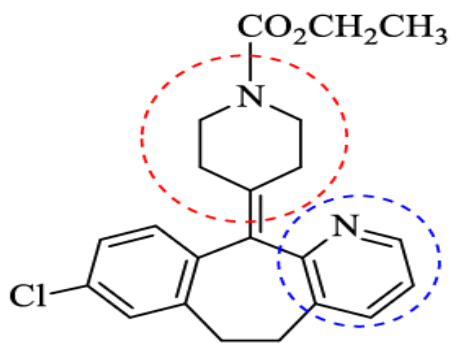
✓ **Réactions d'addition**

Le dihydrogène en présence de platine comme catalyseur ou le sodium dans l'éthanol, réduisent la pyridine en pipéridine.

✓ **Oxydation**

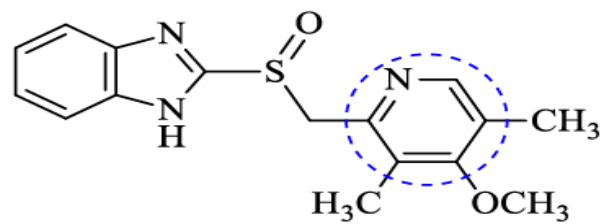
✓ Le cycle de la pyridine est très résistant aux agents oxydants, par contre les chaînes latérales s'oxydent facilement.

✓ **Quelques médicaments comportant de la pyridine dans leurs structures**



Loratadine (Claritin)

Antihistaminique



Oméprazole (Logastric)

Antiulcéreux

CHAPITRE III : LES MEDICAMENTS

III.1. Définition de la pharmacologie

La pharmacologie permet d'analyser les caractéristiques physico-chimiques et leur influence sur les effets biochimiques et physiologiques et sur les modes d'action des médicaments.

La pharmacologie se subdivise en six disciplines :

- **La pharmacie**

Elle étudie les propriétés physico-chimiques des médicaments, leur forme d'administration, leur préparation et mise en condition.

- **La pharmacognosie**

Elle étudie les sources des principes actifs.

- **La pharmacocinétique**

Elle étudie la destinée des substances chimiques au sein des organismes vivants.

- **Pharmacodynamie**

Elle permet la compréhension des mécanismes d'action, les effets biochimiques et physiologiques des médicaments.

- **Pharmacologie clinique**

Elle s'intéresse aux effets des médicaments sur l'être humain et l'évaluation de leurs propriétés (efficacité, tolérance, pharmacocinétique...).

- **Thérapeutique**

Elle utilise le médicament dans le traitement, la prévention et le diagnostic des maladies.

- **Toxicologie**

Branche permettant de rassembler les données sur les effets nocifs des médicaments.

III.2. Généralités sur les médicaments

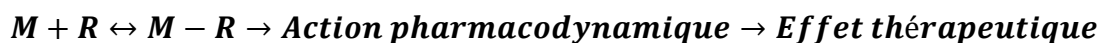
III.2.1. Définition

Un médicament est une entité naturelle, semi synthétique ou synthétique, administrée en vue de traiter ou prévenir une maladie ou une fonction, elle est également utilisée pour l'établissement d'un diagnostic médical.

C'est une espèce moléculaire ou ionique se fixant sur une cible moléculaire par le biais de différents types d'interactions intermoléculaires, pour une complémentarité électrostatique et peuvent alors interagir par l'établissement d'une ou de plusieurs liaisons chimiques. Un médicament est souvent la copie conforme d'un neurotransmetteur ou d'une hormone naturelle, dont elle est supposée reproduire son action dans l'organisme.

Le médicament peut affecter le processus de la vie par modification ou exploration des systèmes physiologiques ou des états pathologiques. Sa liaison avec la cible modifie sa conformation, ce qui se traduit par une cascade d'évènement cellulaires, à l'origine de ses effets bénéfiques et secondaires.

Pour tous les médicaments, l'effet thérapeutique résulte d'une action pharmacologique entre le ligand et le récepteur, schématisée comme suit:



Où M est la molécule du médicament, R le récepteur ; l'action pharmacologique étant appelée aussi l'activité intrinsèque.

L'action est donc une conséquence biologique de la fixation préalable de la molécule active sur un récepteur.

III.2.2. Dénomination d'un médicament

1. **Un nom chimique** : élaboré par l'union internationale de la chimie pure et appliquée IUPAC.
2. **DCI** : nomenclature donnée par l'office de santé médicale, elle permet de regrouper des médicaments appartenant à la même classe pharmaceutique.

Exemple: -floxacin pour les fluoroquinolones.

3. **Un nom commercial, ou « nom de marque »**. Exemple : Doliprane

III.2.3. Les différentes formes galéniques de médicaments

La pharmacie galénique est la science permettant le changement d'une espèce en un médicament de qualité et efficace d'un point de vue thérapeutique. Elle le fabrique dans des formes adéquates à l'administration (type et circonstances) et au patient.

1. **Formes orales ou nasales**

1.a. **Les formes liquides**

Elles peuvent être des solutions, ou des émulsions.

✓ **Les solutions** :

Ce sont des solutions aqueuses, contenues dans des flacons.

Exemple : Diprosone : une lotion cutanée composée de dipropionate de bétaméthazone, alcool isopropylique, de carbopol, d'hydroxyde de sodium et d'eau purifiée.

✓ **Les suspensions**

Les suspensions forment un système à deux phases où de fines particules solides sont dispersées dans un liquide dans lequel elles sont insolubles.

Pour obtenir une bonne consistance, on ajoute des épaississants comme les polysaccharides.

Exemple : **Augmentin**

Les excipients de la poudre sont : la silice colloïdale, des arômes, de la gomme de xanthane et des composés tels que l'aspartame, du mannitol et de la saccharine.

✓ **Les sirops**

On appelle sirop une solution visqueuse épaisse et sucrée contenant un ou plusieurs principes actifs, ils sont généralement préparés avec du saccharose. Des antioxydants sont ajoutés pour éviter le phénomène de décomposition par hydrolyse qui conduit à un sirop acide. Les antioxydants dont il s'agit sont : l'acide ascorbique ou le métabisulfite de sodium $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$.

La formulation comprend aussi des colorants : éléments de différenciation ou d'acceptation, des arômes et des agents conservateurs : chloroforme, acide benzoïque, des composés bactériostatiques tels que le parahydroxybenzoate de méthyle sodé (conservation du produit après ouverture du flacon).

Exemple : bicalyptol : principe actif : pholcodine, excipients : saccharose, éthanol, eau purifiée, le cinéole : colorant vert menthe.

1-b les formes solides

✓ **Les comprimés**

Ils sont obtenus par agglomération par compression d'un volume de particules (poudre ou granule) d'un mélange contenant un ou plusieurs principes actifs, un excipient et divers additifs tels que : les désagrégants, les lubrifiants, les colorants et les arômes.

L'excipient a pour fonction de donner au comprimé une taille suffisante pour permettre de l'avaler plus facilement. Parmi les additifs : l'amidon qui a pour rôle d'accélérer la dissolution du comprimé.

✓ **Les dragées :**

Elles sont composées d'un noyau, le comprimé recouvert d'un revêtement.

L'enrobage du comprimé sert à cacher un goût désagréable, à maintenir sa gastro-résistance, pour cacher la couleur ou pour avoir une couleur commerciale.

✓ **Les gélules**

Il s'agit de préparations solides, renfermant une dose unitaire de principes actifs.

1.c. Formes parentérales

Il s'agit de l'introduction directe du médicament dans le milieu intérieur.

✓ **Les aérosols :** un aérosol est soit un gaz ou vapeur.

Exemple : **Bricanyl** : utilisé comme bronchodilatateur en cas de crise d'asthme.

✓ **Les suppositoires**

Ce sont des préparations unidoses solides où un à plusieurs principes actifs sont dispersés ou dissous dans un excipient comme la glycérine ou le polyéthylène glycol.

Exemple : principe actif : sulfogaiacolate de potassium ; parfum et désinfectant : cinéole

✓ **Les ovules**

Ce sont des préparations solides administrées par voie vaginale pour un effet thérapeutique local. L'excipient utilisé dans les suppositoires est composé de gélatine, d'eau et de glycérine.

1.d. Formes topiques

Comme les préparations dermatologiques. On distingue :

✓ **Les solutions externes**

Ce sont des liquides désinfectants ; des antiséptiques (contenant des substances antimicrobiennes)

Exemple : Eosine en solution aqueuse contenant de l'éosine disodique diluée dans de H₂O purifiée.

✓ **Les pommades**

La molécule pénètre dans la couche cutanée pour une action topique ou la traverse pour un effet systématique.

✓ **Les collyres**

Le principe actif est principalement absorbé par voie transcornéenne ou par voie transconjonctivale.

III.2.4. Les excipients ou adjuvants médicamenteux

Les excipients sont des substances inactives, caractérisés par leur inertie. Il s'agit, des hydrocarbures et silicones, de l'eau, des alcools, des glycols, des sucres, des protéines, des surfactants etc....

III.3. Cible des médicaments

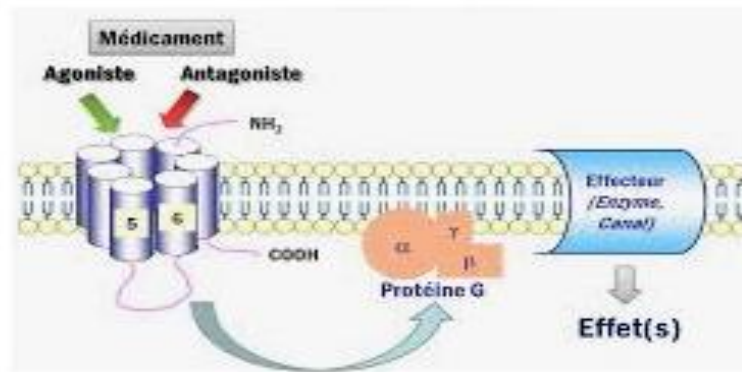
III.3.1. Les récepteurs

Ce sont des macromolécules présentes sur la membrane cellulaire ou dans le cytoplasme.

Lorsqu'ils se lient à un ligand, les récepteurs régulent divers processus biochimiques cellulaires, tels que la conductance ionique, la phosphorylation des protéines, la transcription de l'ADN et l'activité enzymatique.

La liaison des médicaments et des récepteurs peut être réversible ou irréversible.

- a) Récepteurs couplés à des protéines G



Ils n'exercent pas d'effet direct sur les canaux ioniques ou sur les enzymes. En fait, ils activent une protéine informative appelée protéine G.

Structure

Les récepteurs 7-TM sont enchâssés dans la membrane plasmique. La chaîne protéique se replie sept fois sur elle-même au travers de la membrane plasmique, d'où le terme 7-TM.

Chacun des 7 segments transmembranaires est hydrophobe et de forme hélicoïdale. Le repliement à sept reprises fait apparaître trois boucles extracellulaires et trois autres intracellulaires. La chaîne N-terminale pointe du côté externe de la cellule et présente une longueur variant selon la nature du récepteur, tandis que l'extrémité C-terminale se trouve à l'intérieur de la cellule.

Dans cette famille, on retrouve les récepteurs les mieux connus en chimie pharmaceutique, comme les récepteurs dopaminergiques, cholinergiques, adrénérgiques.

La séquence des événements se produisant depuis la combinaison d'un ligand (le messenger chimique) à son récepteur et l'activation finale de l'enzyme servant de cible est assez longue.

Interaction du complexe ligand-récepteur 7-TM avec les protéines G : le processus se produit comme suit :

Ancrage du ligand à son récepteur

Fixation d'une protéine G au complexe ligand-récepteur. Les protéines G véhiculent le message reçu par le récepteur jusqu'à la cible suivante dans la cascade d'évènements permettant la transduction du signal.

En premier lieu, le neurotransmetteur ou l'hormone vient s'attacher à son récepteur avec une modification de sa conformation, permettant à la protéine G qui lui est spécifique de le reconnaître et de s'y associer. Ce processus d'association induit un changement conformationnel chez cette dernière.

b) Les récepteurs qui contrôlent des canaux ioniques

Ce sont des protéines transmembranaires responsables des équilibres ioniques transmembranaires impliqués dans la transmission des signaux entre les neurones ou les cellules musculaires.

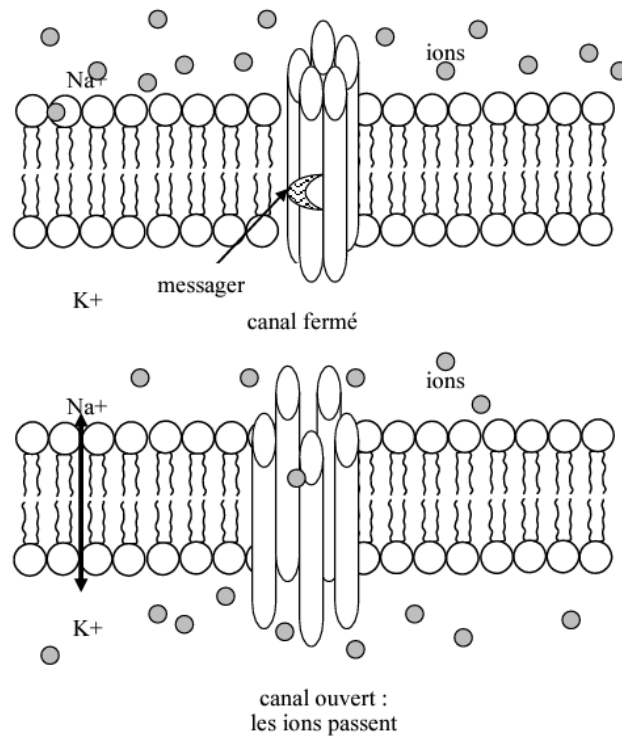
Les molécules régissant le transfert ionique sont de deux types : des transporteurs ioniques, il s'agit en l'occurrence, des récepteurs nicotiniques et acétylcholiniques et des récepteurs régulant les canaux ioniques, permettant le passage sélectif d'ions, on distingue, les canaux à cations pour les ions Na^+ , K^+ , Ca^{2+} qui s'ouvrent en général à des fins d'excitation.

Les récepteurs qui régulent les canaux ioniques sont situés quelque part sur une des cinq structures protéiques dont ledit canal est constitué. On dit de tels récepteurs qu'ils provoquent l'ouverture du canal ionique à la suite de la fixation d'un ligand. Ce type de canal contient diverses glycoprotéines qui traversent d'un côté à l'autre la membrane plasmique.

Lorsqu'un ligand vient se fixer sur un récepteur, ce dernier change de conformation, ce qui a pour effet de donner une vive impulsion à l'ensemble du complexe protéique, provoquant l'ouverture du canal ionique.

Exemple de récepteurs à canaux cationiques : les récepteurs 5-HT₃.

Exemple de récepteurs à canaux anionique : GABA_A



➤ **Structure et fonctionnement des récepteurs des canaux ioniques 4-TM**

Parmi les récepteurs des canaux ioniques de type 4-TM on retrouve le récepteur nicotinique de l'acétylcholine, le récepteur de la sérotonine (5-HT₃), le récepteur de la glycine ainsi que celui du GABA. Le canal ionique qui est sous le contrôle du récepteur nicotinique de l'acétylcholine comprend quatre types différents de sous-unités (2* α , β , γ et δ) par contre le canal ionique qui est contrôlé par le récepteur de la glycine n'est constitué que de deux types différents (3* α , 2* β).

➤ **Structure et fonctionnement des récepteurs des canaux ioniques 3-TM**

Les canaux ioniques qui fonctionnent sous le contrôle de tels récepteurs sont également constitués de cinq unités protéiques. Les canaux calcium sont des exemples de ce type de canal ionique et revêtent une importance particulière dans les processus de la mémoire et de l'apprentissage.

➤ **Structure et fonctionnement des récepteurs des canaux ioniques 2-TM**

Les canaux ioniques de type 2-TM sont constitués de cinq sous-unités protéiques, chacune contient deux segments transmembranaires. Les chaînes N-terminale et C-terminale se situent toutes deux à l'intérieur de la cellule. La protéine est positionnée à l'extérieur de la cellule et comprend une région hydrophobe qui est enfouie dans la partie externe de la membrane plasmique. Un tel canal est contrôlé par l'adénosine triphosphate ATP.

c) Récepteurs intracellulaires

Leur localisation est le cytoplasme ou le noyau cellulaire. Pour pouvoir les atteindre, les messagers chimiques doivent traverser la membrane plasmique.

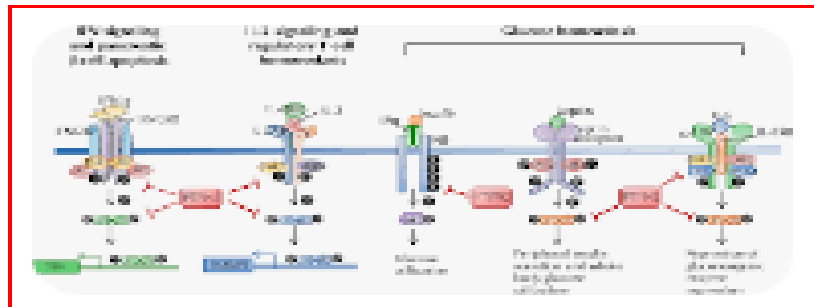
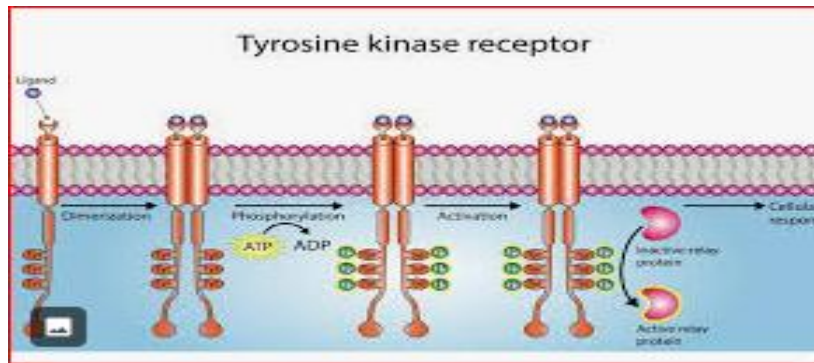
Exp : récepteurs des hormones stéroïdes

Stéroïdes : molécules hydrophobes capables de traverser la membrane pour atteindre leurs récepteurs dans le cytoplasme. Ces récepteurs sont constitués d'une simple protéine présentant, à l'extrémité C-terminale, et un site de fixation pour l'ADN dans sa partie centrale contenant deux boucles, faites chacune d'environ 15 résidus d'acides aminés ; noués ensemble par des résidus cystéine entourant un atome de zinc. Lorsqu'un stéroïde se combine à son récepteur, ce dernier change de conformation, provoquant la dimérisation du complexe stéroïde-récepteur. Le dimère se dirige ensuite vers la membrane nucléaire qu'il traverse et au sein du noyau se fixe sur un site-accepteur attendant à l'ADN cellulaire. Cette fixation enclenche la transcription et la synthèse d'ARNm qui va se servir de code pour la synthèse de nouveaux récepteurs et autres enzymes.

Exemple : Les récepteurs des œstrogènes : récepteur à stéroïde intracellulaire qui sert de cible à un médicament anticancéreux : le Tamoxifène (Nolvadex), employé dans les cancers mammaires.

d) Récepteurs-enzymes

Ils sont généralement monomériques et possèdent une seule hélice transmembranaire. Le récepteur inclut un site avec activité enzymatique, tel qu'une activité tyrosine kinase ou tyrosine phosphatase comme schématisée ci-dessous :



III.5. Mécanisme d'action des médicaments. Interactions médicaments - récepteurs.

III.5.1. Mécanismes d'actions des médicaments

❖ Complémentarité médicament/cible

Pour obtenir un bon effet thérapeutique médicamenteux, deux caractéristiques sont nécessaires :

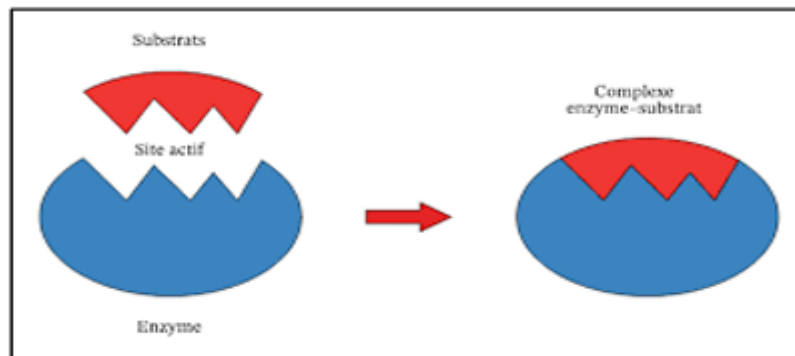
- ✓ La complémentarité structurale
- ✓ La complémentarité électrostatique

Deux concepts fondamentaux sont importants : le concept des réactions nucléophile-électrophile et celui de clé-serrure.

En chimie moléculaire, les molécules sont compactes et les divers groupements fonctionnels établissent des liaisons covalentes entre eux.

Au contraire, dans les supramolécules, la liaison récepteur/substrat n'est pas covalente, mais fait intervenir plusieurs sortes d'interactions.

Pour que les molécules se reconnaissent, elles doivent s'ajuster comme clé et serrure. Le monde du vivant et l'action des médicaments reposent sur ce concept comme le montre la figure ci-dessous :



III.5.2 Liaison médicaments / cibles

Lorsqu'un médicament atteint une cible, des liaisons fortes (covalentes) ou faibles (interactions de Van Der Waals) peuvent avoir lieu.

La formation des liaisons chimiques est à la base des interactions médicament/récepteur.

- **Les liaisons covalentes simples** : rarement formées entre L et R, sont des interactions fortes d'une énergie de l'ordre de -150 à -400 kJ/mol ; elles sont irréversibles.
- **Les interactions ioniques ou électrostatiques** : ont des énergies de formation de l'ordre de -20 à -50 kJ/mol. Ces liaisons restent efficaces à des distances relativement plus grandes que pour les liaisons covalentes.
- **Les interactions ion-dipôle et dipôle-dipôle** : ont des énergies de formation de l'ordre de -5 à -30 kJ/mol. Elles s'établissent entre des charges de signes opposés bien alignées.
- **Les liaisons hydrogène** : de l'ordre de -15 à -25 kJ/mol, sont des d'interactions dipôle-dipôle entre un atome d'hydrogène et un autre atome Y possédant un doublet non liant.

Elles sont particulièrement présentes dans l'ADN, où elles contribuent à la formation de la structure en forme d'hélice.

- **Les forces de transfert de charges** : ont des énergies de formation de l'ordre de -5 à -30 kJ/mol. Ces interactions s'établissent entre une molécule ou un groupe électro-donneur et un groupe électro-accepteur.
- **Les interactions hydrophobes** : c'est les forces qui résultent des interactions des fragments non polaires d'un médicament et d'un récepteur.
- **Les interactions de Van-der-Waals** : ont des énergies de formation de l'ordre de -3 kJ/mol.

Si on souhaite une action temporaire, on doit choisir un médicament dont la liaison à son récepteur est faible.

Exemple : un antidépresseur ou un analgésique.

Si, par contre on désire une action à plus long terme, le ligand choisi doit former un complexe irréversible.

Exemple : un agent chimio thérapeutique utilisé contre une tumeur doit pouvoir avoir une action prolongée.

III.6. Aspect quantitatif de l'interaction médicaments-récepteurs

L'évaluation quantitative des effets thérapeutique repose sur deux caractéristiques principales :

- **L'affinité** : il s'agit de la puissance d'interaction physico-chimique entre le médicament et sa cible donnant naissance à la formation d'un complexe de plus basse énergie.
- **La sélectivité** : aucun médicament n'est spécifique d'une cible biologique : c'est la concurrence de liaison entre un médicament et différents récepteurs.

CHAPITRE IV : QUELQUES FAMILLES DE MEDICAMENTS

IV.1. LES ANTIBIOTIQUES

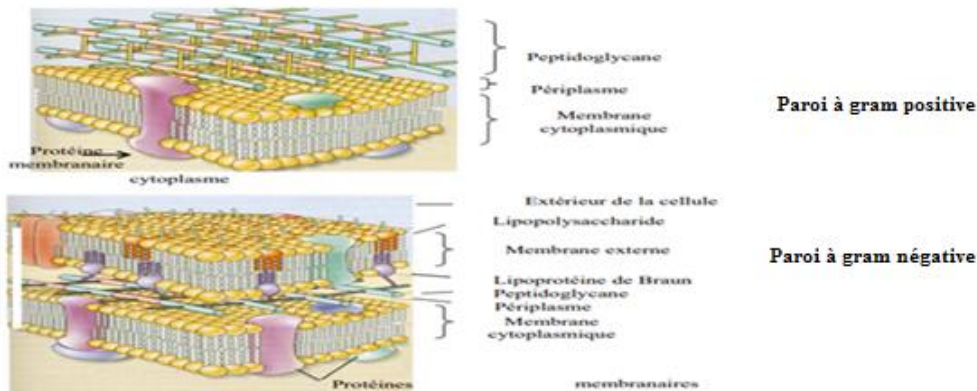
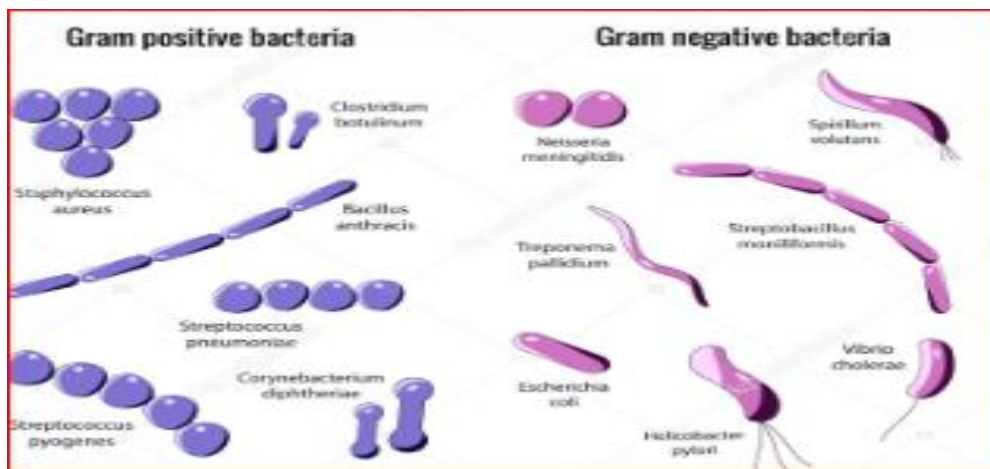
IV.1.1. Définition

Les bactéries schématisées sur la figure :



sont des organismes unicellulaires mesurant entre 1 à 10 microns (μm). Elles possèdent un **appareil nucléaire** formé d'ADN en double hélice, enroulée dans le **cytoplasme** grâce à l'action des topoisomérases, de support de l'hérédité : **chromosome** d'environ 1 mm de long et 3 à 5 nanomètres de large et des plasmides (ADN, et extra-chromosomes), une **membrane cytoplasmique**, et une paroi de structure rigide et de nature polymérique constituant l'enveloppe externe des bactéries.

Les bactéries se divisent en deux types : à gram positif et négatif comme représentés sur la figure ci-dessous :



Paroi bactérienne

IV.1.2. Définition des antibiotiques

Ils peuvent être des molécules naturelles, synthétiques ou semi-synthétiques. Ce sont des molécules capables de détruire ou bloquer la croissance des bactéries.

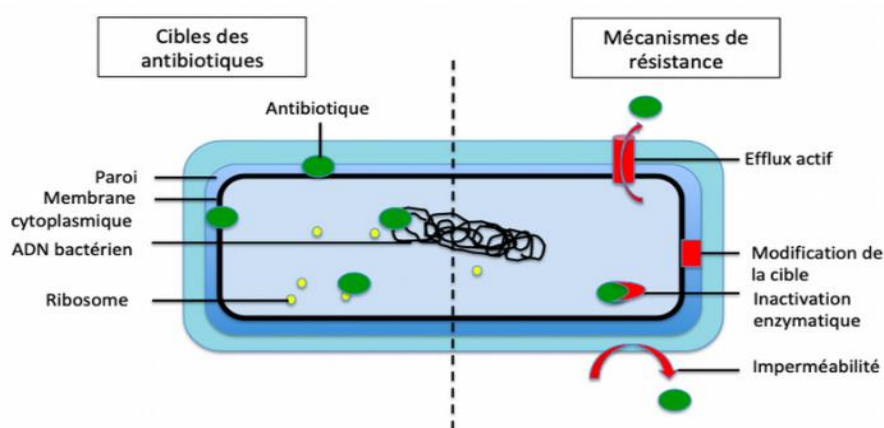
Les antibiotiques empêchent la prolifération des bactéries, on les qualifie d'antibiotiques bactériostatiques, s'ils les détruisent complètement ce sont des antibiotiques bactéricides.

IV.1.3. Critères de classification des antibiotiques

- Origine ;
- Mode d'action ;
- Spectre d'activité;
- Nature chimique.

VI.1.4. Mode d'action des antibiotiques

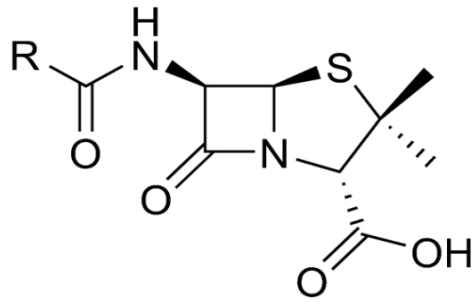
Ils se fixent sur leur principales cibles à savoir ; la paroi la paroi bactérienne, la membrane cytoplasmique en bloquant leur développement.



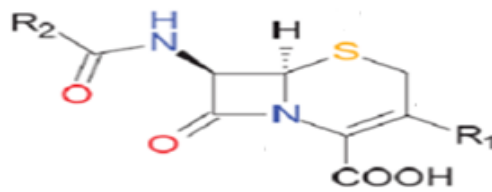
Cible des antibiotiques

IV.1.5. Principales structures chimiques des antibiotiques

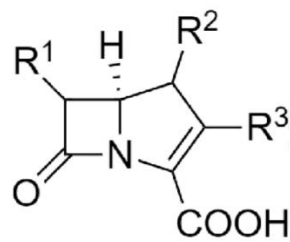
- Pénicillines



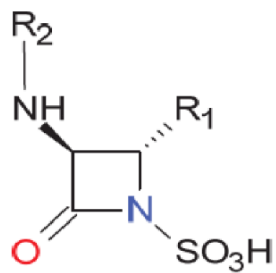
➤ Céphalosporines :



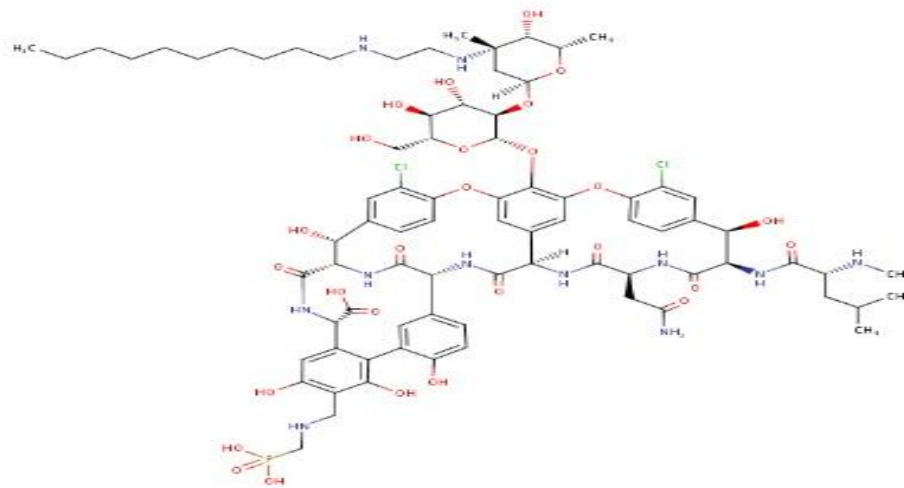
➤ Carbapénèmes :



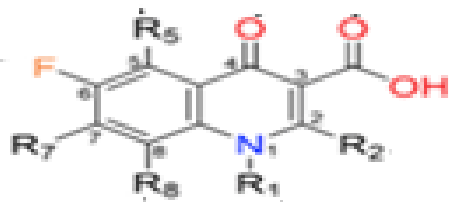
➤ Monobactames :



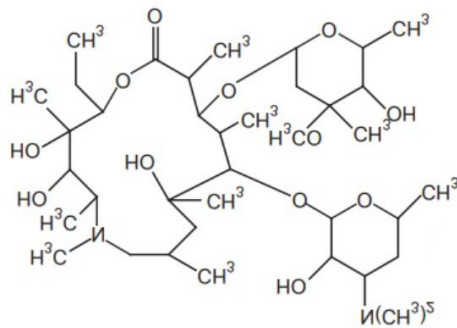
➤ Glycopeptides :



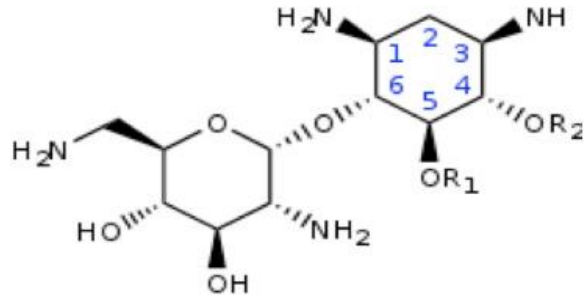
➤ Fluoroquinolones :



➤ Macrolides :



➤ Aminosides :

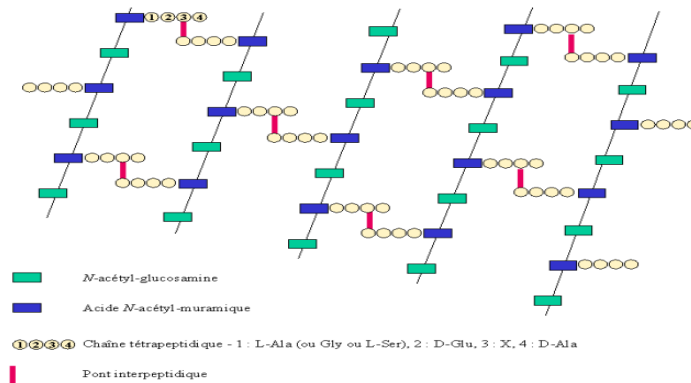


IV.1.6. Antibiotiques actifs sur la paroi bactérienne

On distingue :

- Les Bêta-lactamines
- Les Glycopeptides
- Les Fosfomycine

IV.1.7.1. Processus de construction de cette paroi : construite grâce à des briques appelées peptidoglycane. Les PBP vont créer une sorte de ciment entre les briques (les peptidoglycane).

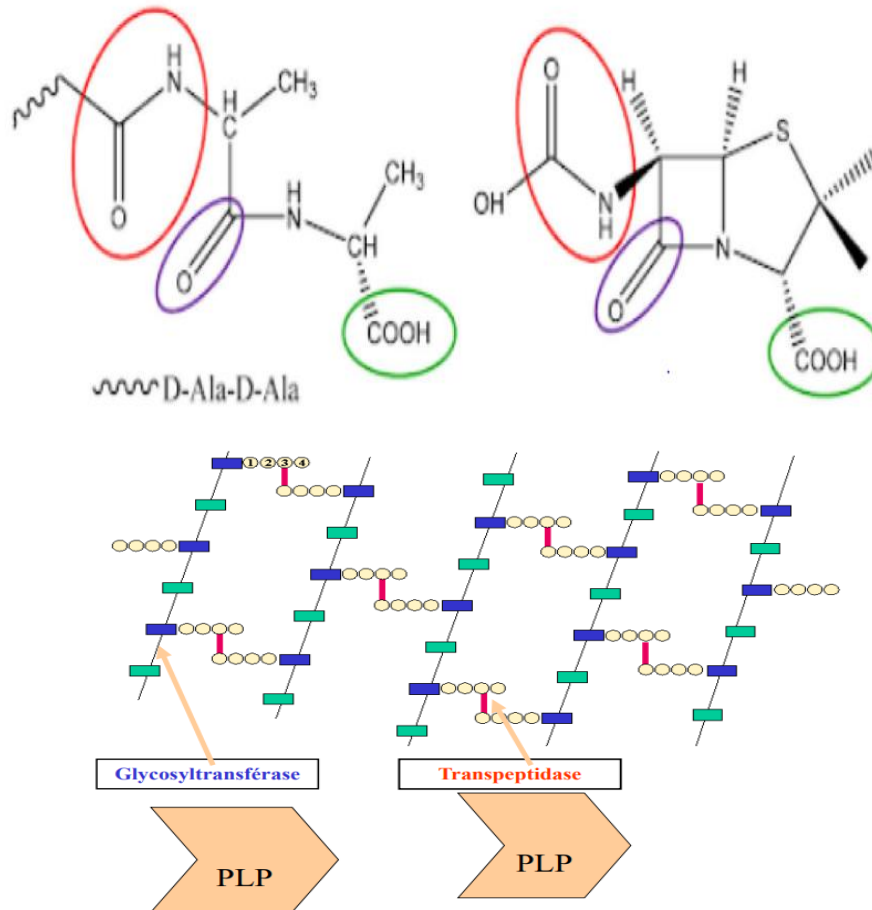


IV.1.7.2. Mode d'action des Bêta-lactamines

La cible des Bêta-lactamines au niveau de la paroi bactérienne est un constituant indispensable à la bactérie : le peptidoglycane.

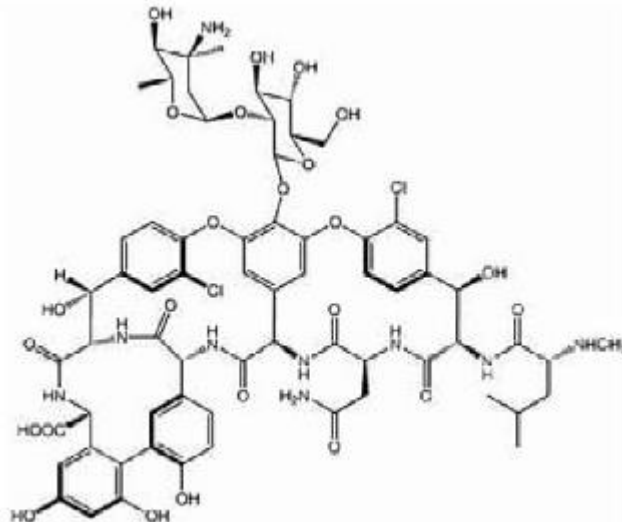
Le mode d'action des Bêta-lactamines repose sur l'inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire. Cette classe de médicaments qui inclut: les pénicillines, les céphalosporines, les monobactames... agit par leur noyau β -lactame.

Les Bêta-lactamines se lient de manière covalente aux PBP et inhibent leur fonction (inhibition de la formation des ponts penta cycliques responsables de la structure rigide de la paroi, ce qui engendre l'arrêt de la croissance bactérienne.

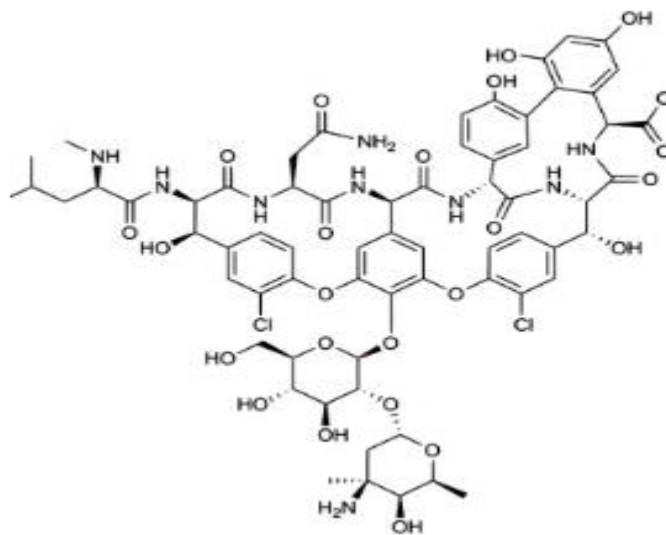


IV.1.7.3. Action sur la paroi bactérienne

Les glycopeptides comme la vancomycine et la teicoplanine, de structures chimiques ci-dessous, agissent comme deactéricides et inhibent la synthèse de la paroi bactérienne. Ils se fixent sur le peptide D-Ala-D-Al, bloquent l'élongation du peptidoglycane et perturbent ainsi, les 1^{ères} étapes de synthèse du peptidoglycane.



Structure chimique de la Vancomycine



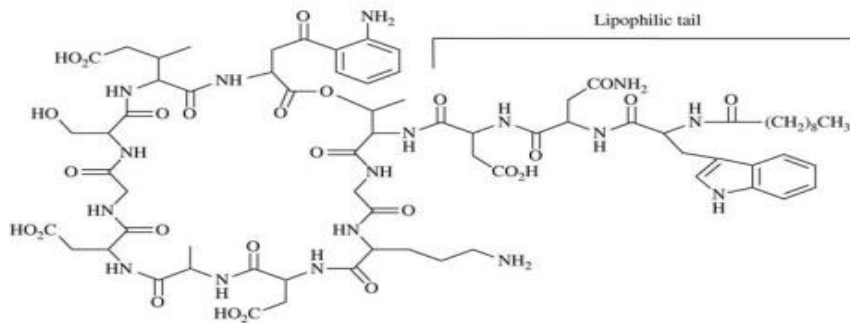
Structure chimique de la Teicoplanine

IV.1.8. Antibiotiques actifs sur les membranes cellulaires

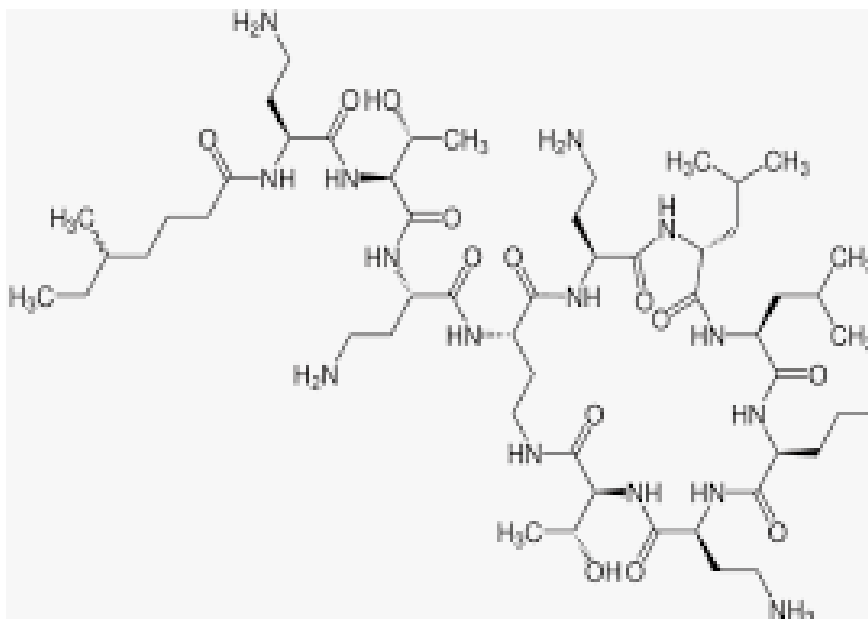
Les antibiotiques agissant sur la membrane cellulaire : les polypeptides (comme les polymyxines : polymyxine B ou la colistine sont des bactéricides à spectre étroit. Ils possèdent une extrémité hydrophobe, par le biais de laquelle ils atteignent la membrane. Ils représentent

une sorte de hache qui va déchiquter la membrane externe et plasmatique en entrainant la mort de la cellule. On distingue :

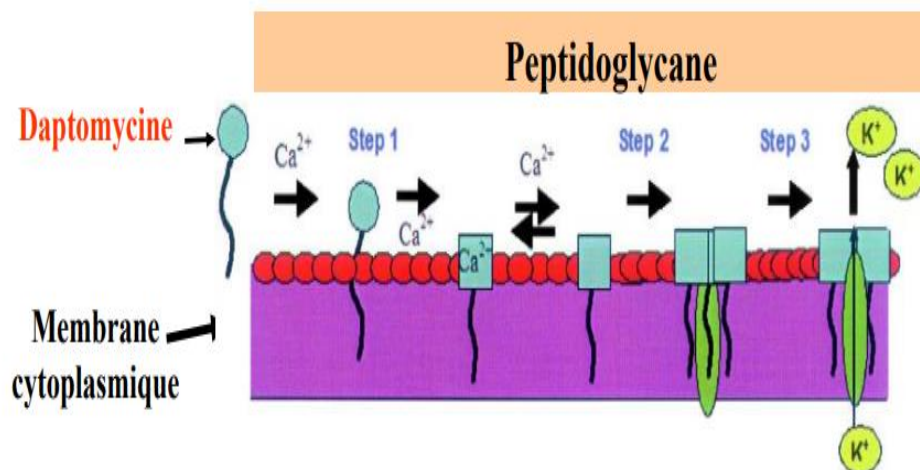
Les lipopeptides comme la daptomycine et la collistine, de structures chimiques ci-dessous, ont un mécanisme analogue à celui des agents tensioactifs cationiques, ils se lient à la membrane cytoplasmique par échange de cation, conduisant à un dysfonctionnement des voies de synthèse macromoléculaire.



Structure chimique de la Daptomycine



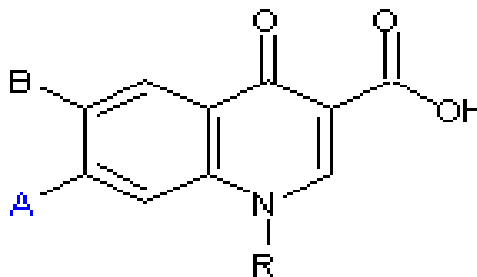
Structure chimique de la Collistine



Mécanisme d'action de la Daptomycine

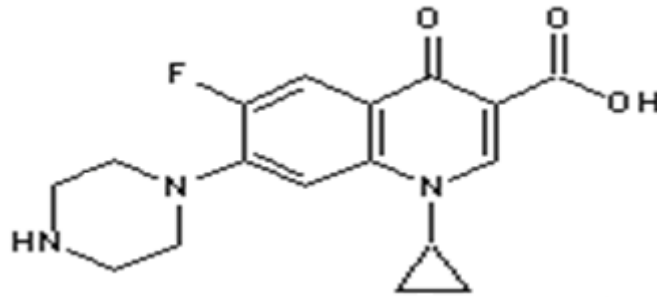
IV.1.9. Antibiotiques actifs sur la synthèse des acides nucléiques

Cette classe comporte les Quinolones et les fluoroquinolones, elles ont toutes en commun un cycle pipérazine



Si B est un fluor, il s'agit d'une fluoroquinolone

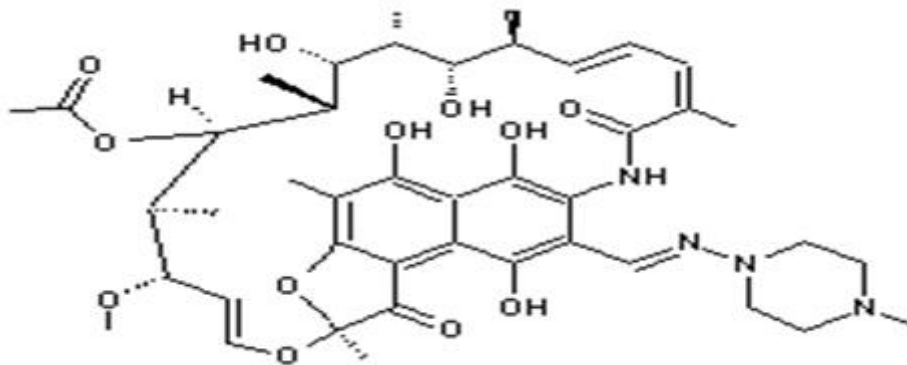
IV.1.9.1. Antibiotiques agissant sur les nucléosides en inhibant la synthèse des acides nucléiques comme les fluoroquinolones (Ciprofloxacine : voir structure chimique ci-dessous)



Mode d'action

Les quinolones pénètrent dans le cytoplasme. Leur cible est l'ADN-gyrase. Elles inhibent la transcription et la réplication de l'ADN par formation d'un complexe ADN-gyrase-quinolone, entraînant la mort rapide de la bactérie.

Autres catégories d'antibiotiques agissant en inhibant la synthèse de l'ARN polymérase et donc pas de synthèse d'ARN comme les rifamycines (exp la rifampicine représentée sur la figure ci-dessous).

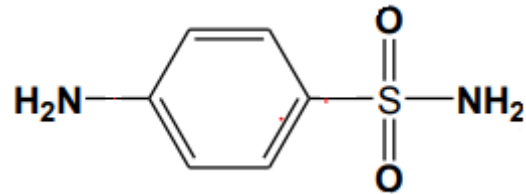


IV.1.10. Mécanisme de neutralisation des bactéries et inhibition des voies métaboliques

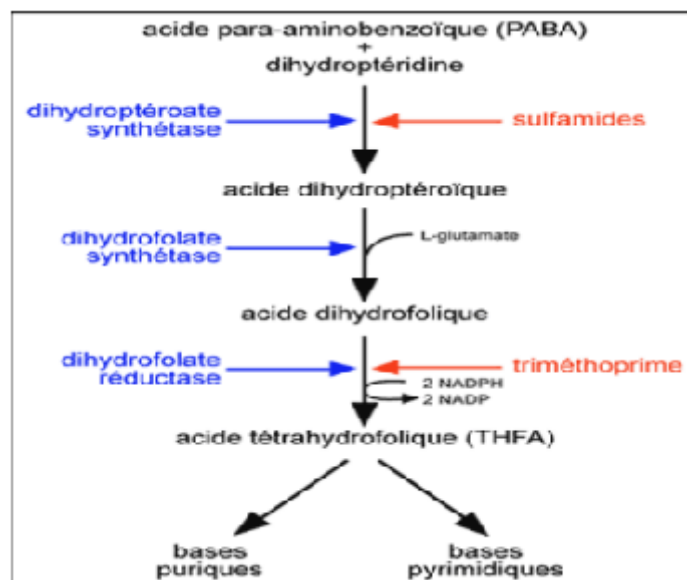
L'acide folique est essentiel pour la production des bases puriques et pyrimidiques. Leur absence signifie qu'il n'y a pas de nucléosides. Cependant, il existe des antibiotiques qui inhibent la synthèse d'acide folique comme les sulfamides et les triméthoprimes qui inhibent l'enzyme permettant la synthèse de l'acide dihydrofolique ou tétrahydrofolique

L'acide para Amino benzoïque associé à l'acide dihydroptéroïque permettent grâce à une série d'enzyme, la synthèse des acides dihydro et tétrahydrofolique, pour donner les bases puriques et pyrimidiques.

Les sulfamides de structure chimique :



agissent selon l'organigramme :



Mécanismes d'action des sulfamides

IV.1.11. Antibiotiques actifs sur la synthèse des protéines (Action sur le ribosome)

- Aminosides

Mode d'action des aminosides

Le ribosome bactérien est composé de deux sous unités S50 et S30. Ces ribosomes décodent l'information de l'ARN permettant alors la synthèse d'acides aminés de protéines. Certains ATB vont agir en inhibant la synthèse des protéines en agissant soit sur les sous unités 30S comme les aminoglycosides qui sont bactériocides.

Les aminosides vont se mettre sur la 30S et rendre la synthèse des acides aminés erronée, on aura donc beaucoup d'erreur lors de la production des acides aminés. Les acides aminés qui permettent normalement la construction de la membrane plasmatique vont être endommagés, ce qui va rendre la membrane cellulaire perméable et donc entraîner sa mort.

Les tétracyclines quant à eux vont avoir un effet bactériostatique, ils bloquent directement la sous unité 30S et vont stopper la formation des acides aminés.

D'autres antibiotiques agissent sur 50S comme les macrolides, les lincosamides et les chlorophhénicol, ils ont un effet bactériostatique car ils bloquent la sous unité 50S et donc pas de formation d'acides aminés.

IV.2. LES ANTIVIRAUX

IV.2.1. Introduction

Les virus sont des parasites intracellulaires composés de matériel génétique (acide nucléique) enveloppé d'une capsidie protéique, souvent entourée d'une double couche de phospholipides contenant des protéines sont insérées. Dépourvus de métabolisme propre, ils se répliquent uniquement à travers les cellules hôtes infectées.

Les virus se servent de la machinerie cellulaire pour se reproduire, ce qui implique que les antiviraux doivent cibler et bloquer la multiplication virale sans interférer avec la synthèse des composants des cellules saines.

IV.2.2. Multiplication virale

La multiplication virale comprend plusieurs étapes :

1. Fixation du virus sur la cellule cible ;
2. Pénétration à l'intérieur de la cellule ;
3. Perturbation du métabolisme cellulaire par le biais de la capsidie et le matériel génétique du virus ;
4.
 - a. Synthèse d'acides nucléiques par reproduction de l'ADN et de l'ARN ;
 - b. Utilisation des enzymes virales dans la multiplication du virus ;

5. Maturation par libération des virus-filles.

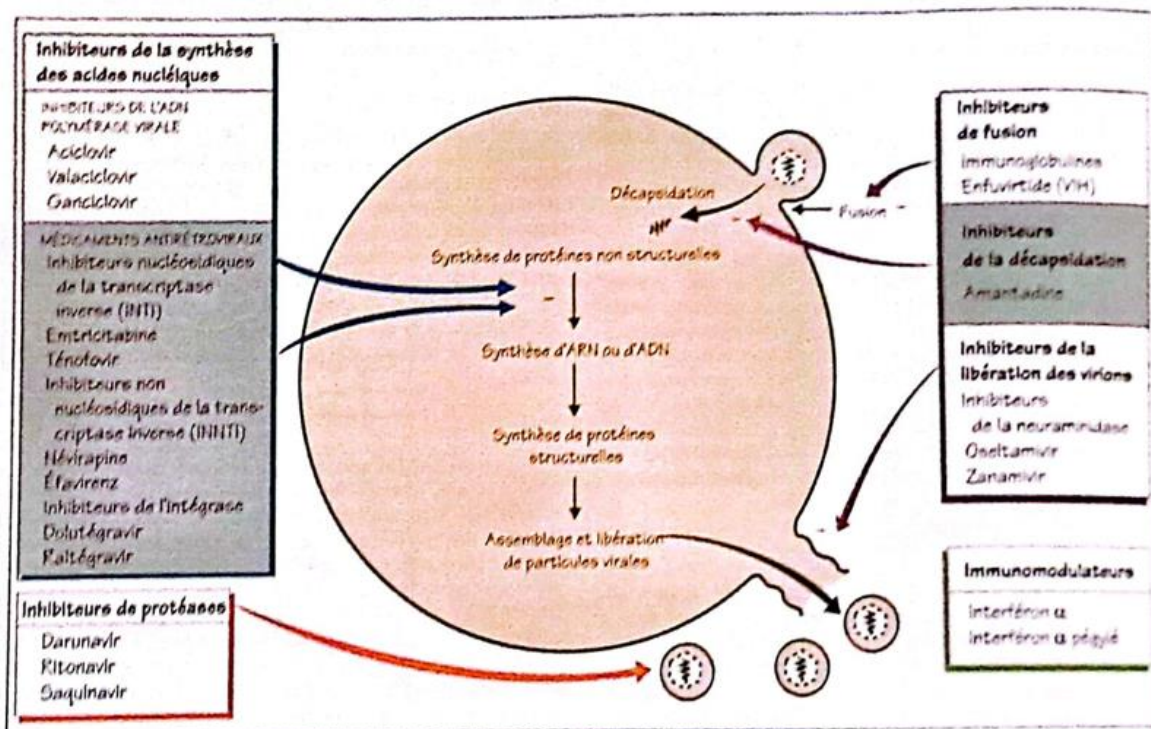
IV.2.3. Classification des antiviraux

Les antiviraux sont classés en fonction de leur cible thérapeutique, on distingue :

- Antiviraux contre le virus du groupe Herpès ;
- Antiviraux contre le virus des hépatites ;
- Antiviraux contre les virus grippaux ;
- Antiviraux contre le virus VIH (les antirétroviraux).

IV.2.4. Modes d'action des antiviraux

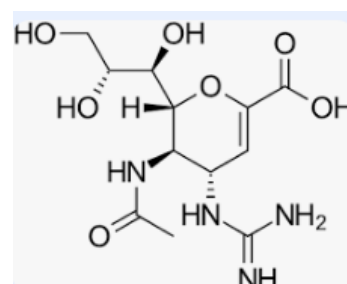
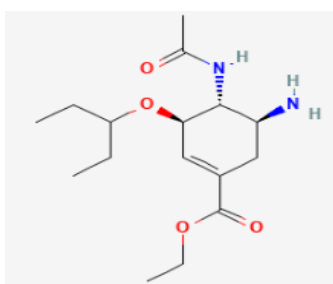
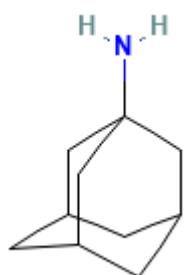
Les phases de multiplication des virus ciblés par les antiviraux sont : la pénétration et la réplication.



Médicaments antiviraux

❖ Action au niveau de la pénétration

L'**amantadine**, un antiviral utilisé pour lutter contre le virus de la grippe A, inhibe la pompe à protons et empêche la décapsidation des virions, bloquant ainsi l'entrée du génome viral dans la cellule. L'**oseltamivir** et le **zanamivir** miment l'effet de l'**acide neuraminique**, et agissent comme des inhibiteurs sélectifs des neuraminidases, des glycoprotéines de surface présentes sur les virions. Le virus pénètre dans les cellules non infectées par une réaction enzymatique, et se répand et libère des particules virales. L'inhibition de cette enzyme réduit la réplication des virus de la grippe A et B.



Structure chimique de l'Amantidine, de l'oseltamivir et du zanamivir

❖ Action au niveau de la réplication

Les antiviraux (analogues nucléosidiques et nucléotiques) agissant sur les virus de l'herpès, le VHB et le VIH inhibent l'action des ADN polymérases virales de différentes manières : en entrant en compétition avec le substrat naturel de l'enzyme, en bloquant le site actif par encombrement stérique, en intégrant l'antiviral dans la chaîne d'ADN en cours de formation ou en empêchant l'élongation de cette chaîne.

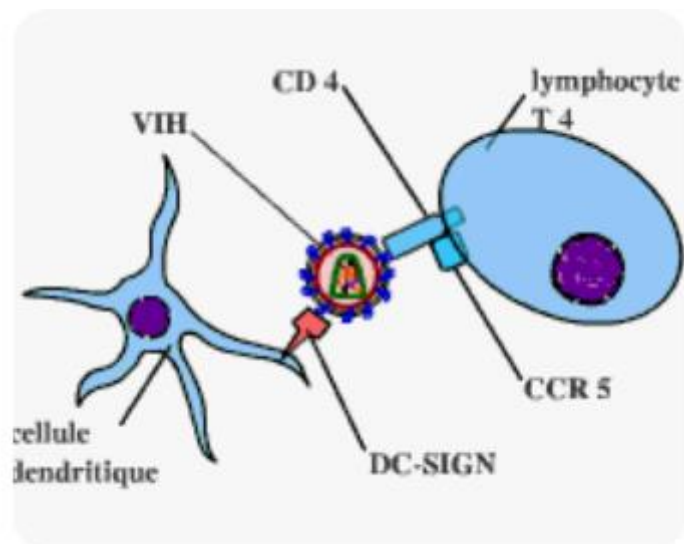
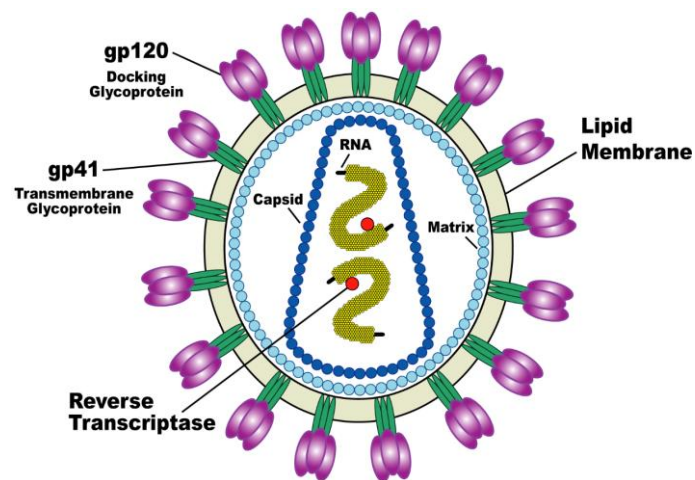
Exp : Aciclovir et Ganciclovir, analogues nucléosidiques de la guanosine, actifs contre les virus de l'herpès.

IV.2.5. Les antiviraux

IV.2.5.1. Antirétroviraux

Le VIH est le virus de l'immunodéficience humaine, car il provoque chez la personne infectée une déficience de son immunité, et elle devient incapable de bien se défendre contre les agents infectieux.

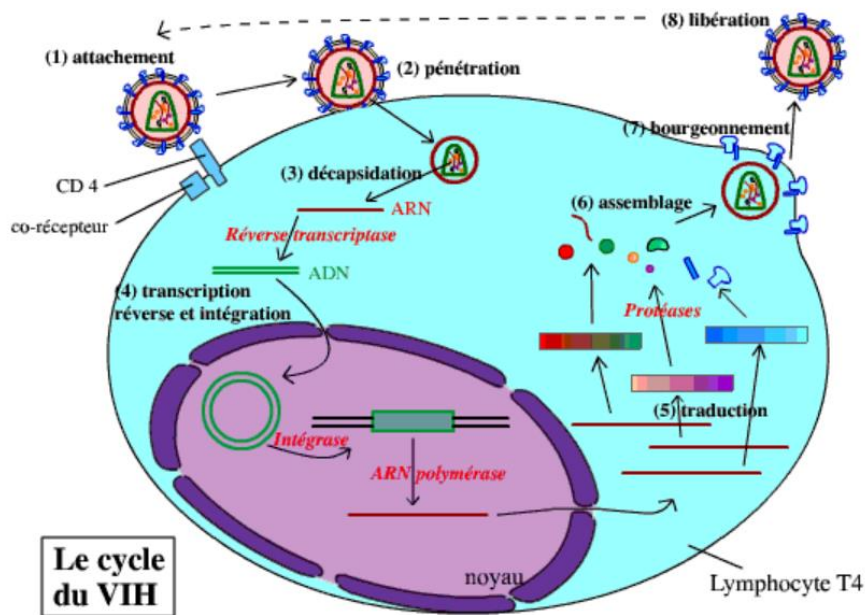
Ce virus a une enveloppe lipidique, une matrice et une capsid. Sur son enveloppe, il y a des protéines virales importantes, qui seront les cibles de médicaments la gp120 et la gp41. Son matériel génétique se compose d'ARN avec l'enzyme importante qui sera aussi la cible de médicaments « la transcriptase inverse »



- **Cycle viral du virus VIH**

Le VIH débute sa pénétration en se fixant sur la cellule cible (récepteur CD4) par le biais de sa protéine virale gp120, qui subit un changement de conformation, lui permettant de se fixer au corécepteur membranaire CCR5 ou CXCR4. Les membranes virales se fusionnent grâce à la protéine d'enveloppe gp41.

Le VIH libère l'ARN, le matériel génétique du virus dans la cellule hôte et se réplique, par conversion de son ARN en ADN. Ce processus est rendu possible par une enzyme appelée « transcriptase inverse » produite par le virus lui-même.



Le cycle du VIH

Les antiviraux utilisés dans le traitement des infections à VIH ciblent divers aspects du cycle de vie du virus pour bloquer sa réplication. Ces traitements sont conçus pour intervenir à différentes étapes du cycle viral, entravant ainsi la capacité du VIH à se multiplier et à se propager dans l'organisme.

- **Les inhibiteurs de fusion** : comme l'ENFUVIRTIDE inhibe la fusion du virus dans

la cellule cible en se liant à la protéine gp 41, ainsi le virus ne peut enclencher sa pénétration dans la cellule hôte.

Le MARAVIROC inhibe le corécepteur CCR5 et bloque l'entrée du virus (inhibiteur anti CCR5)

- **Les inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques** : ciblent l'enzyme transcriptase

inverse en rentrant en compétition avec les nucléotides pour s'incorporer à l'ADN et bloquer la transcriptase inverse par un effet terminateur de chaînes ce qui arrête la réplication.

- **Les Inhibiteurs nucléosidiques** : EMTRICITABINE, ZIDOVUDINE, STAXUDINE
- **Les Inhibiteurs nucléotidiques** : TENOFOVIR
- **Les inhibiteurs d'intégrase**

En bloquant cette enzyme, ils empêchent l'intégration du matériel génétique du VIH dans celui de la cellule hôte pour empêcher la production de nouvelles particules virales. Ces inhibiteurs comportent tous le suffixe TEGRAVIR

- **Les inhibiteurs de protéase**

Chez le VIH, les ARNm sont traduits en polyprotéines inertes. Celles-ci sont ensuite converties en protéines matures essentielles comme la transcriptase inverse, grâce à une protéase spécifiquement virale. Les inhibiteurs de la protéase du VIH empêchent la maturation des virions, ce qui aboutit à la production de particules non infectieuses. Ces inhibiteurs sont utilisés en association avec d'autres médicaments

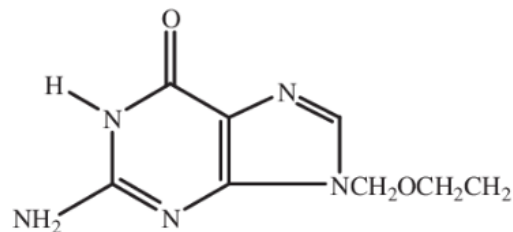
Exp : RITONAVIR, DARUNAVIR et le LOPINAVIR.

IV.2.5.2. ANTIVIRAUX AGISSANT SUR LE VIRUS DU GROUPE HERPES

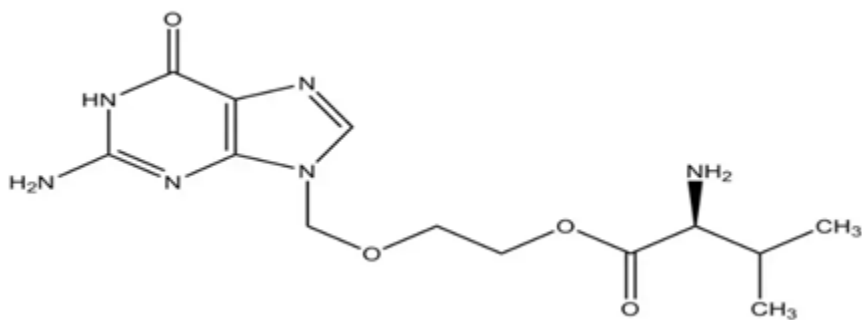
Chef de file : Aciclovir

C'est un nucléoside dérivé de la guanine plus précisément analogue à la guanosine à cycle osidique ouvert. Du fait de cette analogie de structure, il bloque la synthèse de l'ADN viral, empêchant la réplication virale. Quand il rentre dans la cellule, il subit une triphosphorylation car la forme active est la forme triphosphatée.

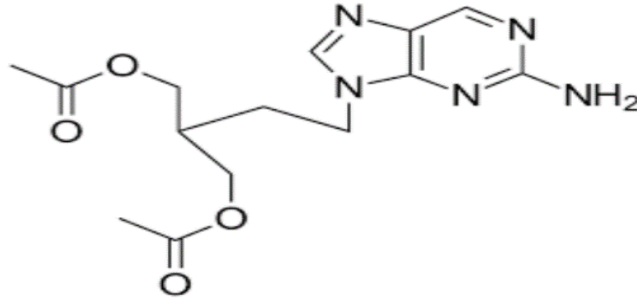
La 1^{ère} phosphorylation dépend de la thymidine kinase virale, enzyme apportée par le virus. Les deux autres phosphorylations se font par les enzymes cellulaires de l'hôte, on obtient alors l'ACICLOVIR triphosphoré actif. Une fois actif, l'ACICLOVIR inhibe l'ADN polymérase virale afin d'interrompre la synthèse et la réplique. Son affinité vers l'ADN polymérase virale est 100 fois supérieure à celle de l'hôte cellulaire.



VALACICLOVIR : est une prodrogue de l'ACICLOVIR. Il arrive dans le corps sous cette forme estérifiée de l'ACICLOVIR, son mécanisme d'action est le même que celui de l'ACICLOVIR.

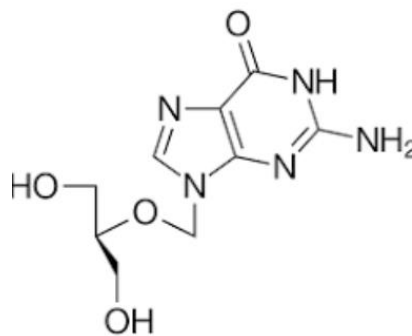


FAMCICLOVIR : est métabolisé en PENICICLOVIR actif, analogue structural de l'ACICLOVIR. Il a donc le même mécanisme de l'ACICLOVIR.

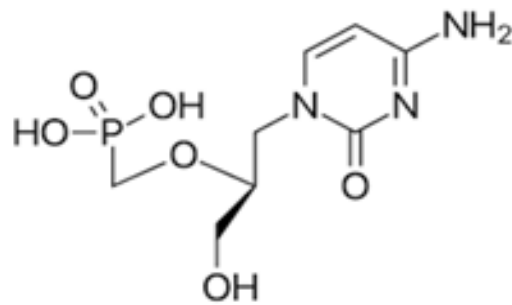


GANCICLOVIR : est comme l'ACICLOVIR analogue de la guanosine à cycle osidique ouvert avec la présence d'une chaîne alcool qui les différencie.

Il nécessite une triphosphorylation intracellulaire pour être actif avec le même mécanisme d'action que l'ACICLOVIR sauf la 1^{ère} phosphorylation peut être effectuée à l'aide de plusieurs enzymes et pas uniquement de la TK virale retrouvée dans les virus herpès et zona mais aussi la phosphotransférase virale et la TK cellulaire.



CIDOFOVIR: est un analogue nucléotidique de la cytidine. Il présente un phosphate qui nécessite uniquement deux phosphorylations intracellulaires pour former le CIDOFOVIR actif, qui un analogue de la cytidine triphosphate. Il agit par un effet terminateur de chaîne, dès qu'il s'insère dans la chaîne nucléotidique, il va provoquer l'arrêt de la synthèse d'ADN.



IV.2.5.3. ANTIVIRAUX CONTRE LES VIRUS DES HEPATITES

Ils reposent sur 2 grands principes :

- ❖ **Immunomodulation avec l'interféron alpha**
- ❖ **Inhibition de la réplication virale**

On distingue :

- Analogues nucléotidiques
- Analogues nucléotidiques
- Inhibiteurs de protéases
- Inhibiteurs de la polymérase NS5B
- Inhibiteur du NS5A et NS5A

Il existe 5 virus hépatiques : A, B, C, D et E.

Les 3 premiers antiviraux agissent sur l'hépatite B, les 3 derniers en plus de l'interferon agissent sur l'hépatite C.

IV.2.5.4. INTERFERONS

Ce sont des glycoprotéines protectrices que notre corps synthétise en réponse à une infection virale. Présentant un large spectre d'action, ils empêchent la réplication virale, ce qui déclenche la production d'enzymes qui inhibent la traduction de l'ARNm viral en protéines virales.

L'interféron alpha, molécule physiologique associée des propriétés antivirales non spécifiques immunomodulatrices, il est efficace dans de nombreuses pathologies, dont la leucémie myéloïde chronique, le sarcome de Kaposi ainsi que les hépatites chroniques B et C.

IV.2.6. Inhibition de la réplication virale

1. Analogues nucléosidiques et nucléotidiques

- **Nucléosidiques:** LAMIVUDINE, TELBIVUDINE, ENTECAVIR, RIBAVIRINE
- **Nucléotidiques:** ADEFOVIR DIPIVOXIL, TENOFOVIR DISOPROXIL

Les inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques s'incorporent dans l'ADN virale et provoquent la terminaison de la chaîne ADN. Ils agissent tous sur le VHC.

2. Inhibiteurs des protéines

Ces inhibiteurs inhibent les protéines de la réplication virale : il s'agit des inhibiteurs NS5A, protéines non structurales spécifiques du VHC.

3. Inhibiteurs de la polymérase NS5B

C'est une ARN polymérase dépendante du VHC. Ces inhibiteurs empêchent le virus d'avoir une bonne réplication virale et de se propager.

IV.3 LES ANTIINFLAMMATOIRES

IV.3.1. Introduction

Les infections, les traumatismes, les brûlures et les troubles métaboliques sont à la base de la réaction inflammatoire de l'organisme. Cette réaction impliquant le tissu conjonctif et les vaisseaux sanguins se passe en plusieurs phases à savoir : la congestive, l'exsudative, la proliférative et la nécrotique.

L'inflammation s'accompagne généralement d'une accumulation de globules blancs. Elle constitue donc une réaction de défense de l'organisme contre les agressions. Sous l'influence d'un agent provoquant un processus inflammatoire, la réaction inflammatoire classique se produit comme suit :

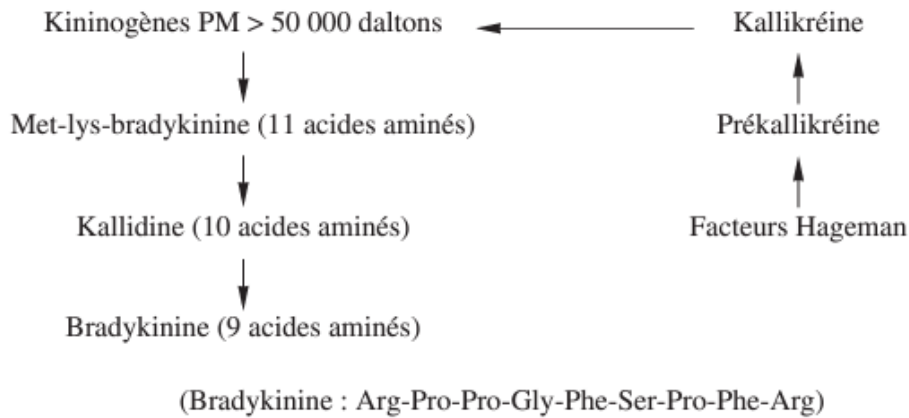
- 1^{ère} phase : la vasodilatation des artéioles provoquant un érythème.
- 2^{ème} phase : formation d'un œdème.
- 3^{ème} phase : formation d'un tissu de granulation
- 4^{ème} phase : sclérose du tissu nouvellement formé

L'inflammation secondaire résulte d'une réaction immunitaire. Elle se déroule en trois étapes

- Phase vasculaire ;
- Phase cellulaire ;
- Phase de régénération et de cicatrisation, caractérisée par la synthèse du collagène par les fibroblastes.

IV.3.2. Médiateurs chimiques de l'inflammation

La réaction inflammatoire est accompagnée d'une activité métabolique illustrée sur l'organigramme ci-dessous :



Activité métabolique et formation de la bradykinine et de la kallidine

IV.3.3. Les antiinflammatoires non stéroïdiens

Les AINS possèdent des effets analgésiques et antipyrétiques, et à des doses plus élevées, des effets anti-inflammatoires. Ils forment un groupe de molécules chimiquement diversifiées, incluant des dérivés de l'acide salicylique (aspirine), des dérivés de l'acide propionique (ibuprofène et naproxène), d'autres composés (diclofénac, indométhacine, nabumétone) et des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 (étoricoxib, célécoxib, lumiracoxib). Tous ces AINS inhibent la cyclooxygénase (COX), réduisant ainsi la synthèse des prostaglandines. Dans les tissus, la cyclooxygénase (COX) existe sous une forme constitutive (COX-1), tandis qu'au niveau des sites d'inflammation, les cytokines induisent une seconde isoforme (COX-2).

L'aspirine est l'AINS le plus ancien. C'est un acide faible de ($pK_a=3,5$). Il sous forme ionisée dans le pH acide de l'estomac, ce qui favorise son absorption. L'aspirine absorbée est ensuite hydrolysée par les estérases sanguines et tissulaires en salicylate (actif) et en acide acétique. Les salicylates sont essentiellement convertis dans le foie en conjugués hydrosolubles qui sont rapidement excrétés par les reins.

L'aspirine présente des effets secondaires à hautes doses nécessaires pour obtenir un effet anti-inflammatoire comme les nausées, vomissements, douleurs épigastriques, acouphènes). C'est pourquoi les nouveaux AINS sont actuellement prescrits pour traiter les symptômes des MAI. Les dérivés de l'**acide propionique** sont plus rarement associés à des effets indésirables graves, ceux-ci sont souvent considérés comme des médicaments de premier choix.

IV.3.4. Mécanismes d'action des AINS

➤ Action analgésique :

Les AINS exercent leur effet analgésique au niveau périphérique et central, bien que les effets périphériques soient prédominants. Cette analgésie est habituellement associée à un effet anti-inflammatoire.

➤ Effet anti-inflammatoire

Les prostaglandines provoquent une vasodilatation et augmentent la perméabilité vasculaire. Cependant, l'inhibition de leur synthèse par les AINS atténue l'inflammation plutôt que de la supprimer, car les AINS n'entravent pas l'action des autres médiateurs de l'inflammation.

➤ Effet antipyrétique

Les AINS n'ont pas d'effet sur la température normale du corps.

➤ Action sur la cyclo-oxygénase

Les AINS non sélectifs pénètrent dans les canaux de ces deux enzymes COX-1 et COX-2 et les bloquent en se liant par des ponts hydrogène à une arginine dans la moitié inférieure du canal. Ceci inhibe ces enzymes de manière réversible en entravant l'accès de l'acide arachidonique. L'aspirine quant à elle, acétyle les enzymes au niveau de la sérine 530 et agit donc de manière irréversible. Les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 sont généralement des molécules plus volumineuses qui peuvent entrer dans les canaux des COX-2 et les bloquer, mais pas dans le cas des COX-1 plus étroit.

➤ Effets indésirables

Les AINS doivent être prescrits en fortes doses et en périodes prolongées, ce qui entraînent des effets indésirables tels que :

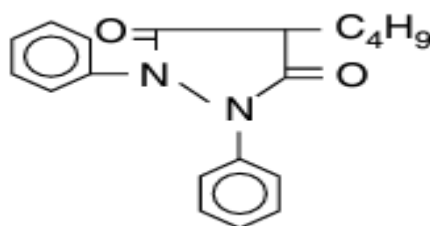
- Effet sur le tractus gastro-intestinal
- Néphrotoxicité

- Autres effets indésirables : Bronchospasme, des éruptions cutanées et d'autres réactions de type allergique.

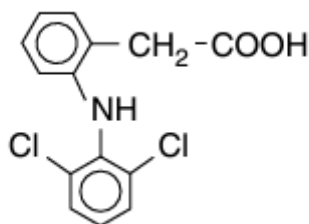
IV.3.4.1. Dérivés de la pyrazolone : La phénylbutazone

La **phénylbutazone** de structure chimique ci-dessous est indiquée pour traiter les affections rhumatismales, l'œdème, l'hyperthermie et l'hyperesthésie.

□

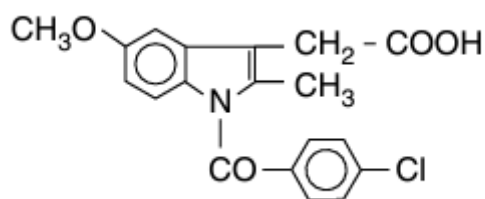


IV.3.4.2. Dérivés de l'acide phénylacétique : Diclofenac



Le diclofénac, dont la structure chimique est représentée ci-dessus, est contre-indiqué chez les patients souffrant d'ulcère gastro-duodéal ou présentant une allergie à l'aspirine. Ce composé est un dérivé de l'acide anilino-phénylacétique. Il est prescrit par voie orale à des doses journalières comprises entre 0,075 et 0,150 g, principalement pour le traitement des lombalgies, des douleurs rhumatismales, ainsi que des états inflammatoires post-traumatiques.

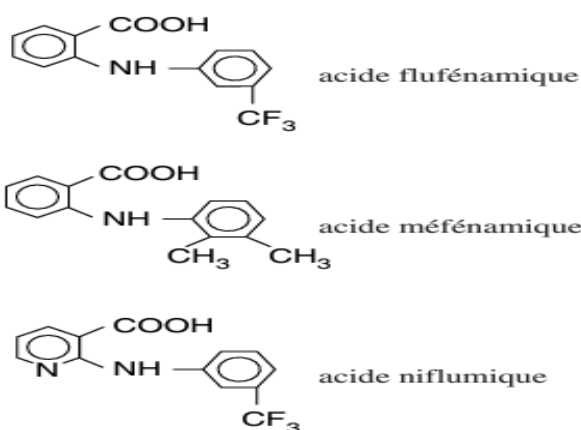
IV.3.4.3. Dérivés de l'indole : Indométacine



L'indométacine représenté sur la figure ci-dessus, est un anti-inflammatoire, un antalgique, un antipyrétique et inhibiteur de l'agrégation plaquettaire.

IV.3.4.4. Dérivés anthraniliques

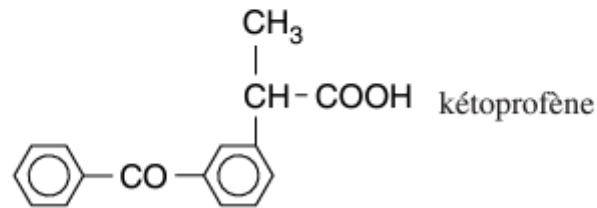
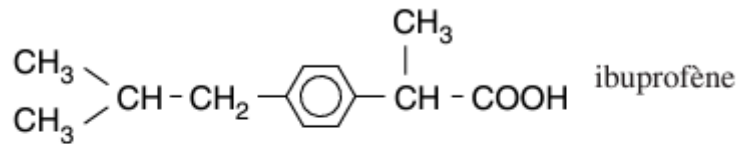
Ce sont des antalgiques et des anti-inflammatoires moins actifs présentant moins d'effets secondaires que les dérivés pyrazolés. Ils sont prescrits pour le traitement des rhumatismes inflammatoires et dégénératifs. Ci-dessous les structures chimiques de quelques dérivés anthraniliques.



IV.3.4.5. Dérivés de l'acide phénylpropionique

L'ibuprofène et le kétoprofène, illustrés par les structures chimiques ci-dessous, peuvent être prescrits comme analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires, dans le traitement des

rhumatismes et des lombalgies. Ils ne doivent pas être pris les patients souffrant d'ulcère et la femme enceinte.



IV.3.4.6. Dérivés carboxamidés du benzothiazine-dioxyde (oxicams)

□ Piroxicam. Feldène

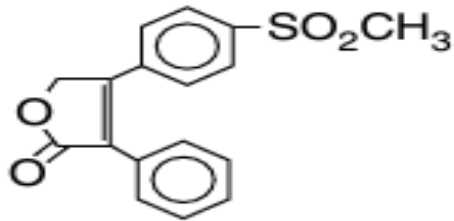
L'action antiinflammatoire du piroxicam réside dans l'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines. Il bloque la migration cellulaire dans le foyer inflammatoire et inhibe l'agrégation plaquettaire. La piroxicam présente aussi des propriétés analgésiques.

IV.3.4.7. Inhibiteurs de COX2

L'inhibition spécifique de COX2 permet une action antiinflammatoire en évitant les saignements gastriques.

Les inhibiteurs sélectifs COX-2 présentent la plus faible toxicité gastro-intestinale, on distingue :

□ Rofécoxib

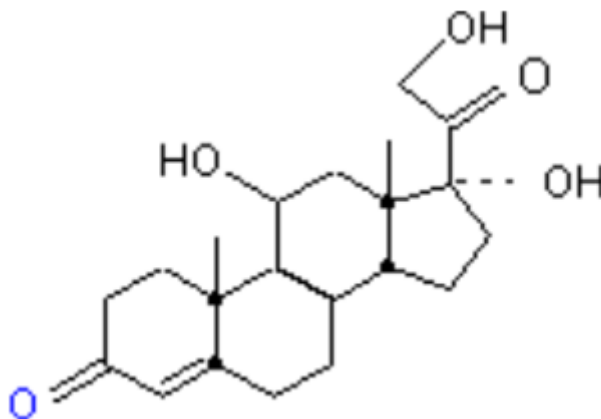


Le rofécoxib est une furanone substituée par un phényle en 3 et un méthylsulfonylphényle en 4. C'est un inhibiteur spécifique de COX2 détecté par inhibition de formation de PGE2 dans le sang total humain soumis à des lipopolysaccharides pendant 24 heures. Le rofécoxib est un anti-inflammatoire, un antipyrétique et un analgique.

Le célécoxib (Celebrex) a été synthétisé et prescrit dans la polyarthrite rhumatoïde et l'arthrose.

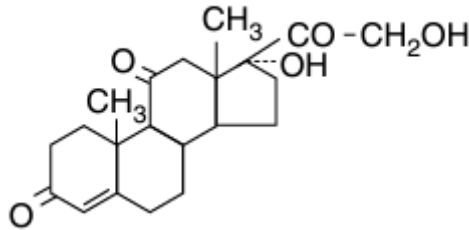
IV.3.5. Les anti-inflammatoires stéroïdiens

Les anti-inflammatoires stéroïdiens, également appelés corticoïdes, inhibent la réponse inflammatoire des tissus mésenchymateux en bloquant l'action de la phospholipase A2, une enzyme responsable de la libération de l'acide arachidonique à partir des phospholipides de la membrane cellulaire. Cette inhibition est due à l'induction de la synthèse d'une protéine appelée lipocortine, qui empêche l'interaction entre l'enzyme et les phospholipides. Les corticoïdes peuvent être administrés par voie systémique, avec des exemples tels que la cortisone, l'hydrocortisone, la triamcinolone, la dexaméthasone et la bêtaméthasone.



IV.3.5.1. Mécanismes d'action des glucocorticoïdes

- **Action antiinflammatoire du Cortisone**



La cortisone réduit la sensibilité à l’histamine, inhibe l’histidine décarboxylase, stimule la diaminoxidase. Elle empêche la formation des fibroblastes du tissu de granulation et réduit la formation du collagène. De plus, elle diminue les réactions anaphylactiques et s’oppose à la libération d’histamine par les mastocytes. Elle diminue la douleur et l’hyperthermie. Elle inhibe la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes.

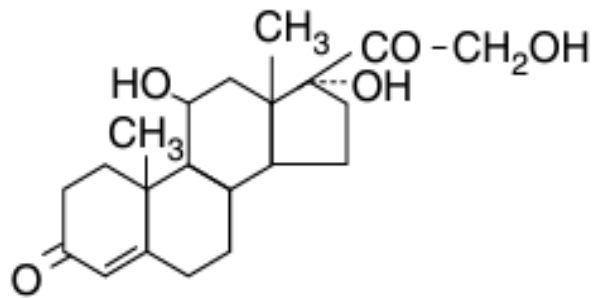
Il est utilisé :

- Per os en tant que thérapie de substitution.
- Par voie intraveineuse dans les états de choc et dans l’état de mal asthmatique.
- Localement par ex sous forme de pommade pour les eczémas.

- **Action antiinflammatoire du Cortisol**

L’hydrocortisone ou cortisol est la forme active de la cortisone. Il se pénètre et se fixe à sa cible ; il s’agit en l’occurrence des récepteurs aux stéroïdes, thyroïdiens et rétinoides. Il se forme un complexe récepteur/gluco-corticoïde, qu’une fois activé, il se déplace vers le noyau cellulaire. Cela peut déclencher la synthèse d’ARNm spécifiques ou la répression de gènes en inhibant certains facteurs de transcription.

Les glucocorticoïdes de synthèse sont souvent utilisés en clinique car ils présentent une meilleure affinité pour le récepteur, sont métabolisés plus lentement et n’induisent que peu ou pas de rétention de sel.

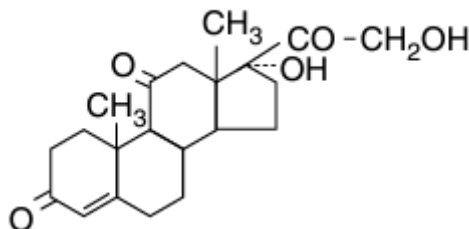


Structure chimique du cortisol

Il est utilisé :

- Per os en tant que thérapie de substitution.
- Par voie intraveineuse dans les états de choc et dans l'état de mal asthmatique.
- Localement par ex sous forme de pommade pour les eczémas.

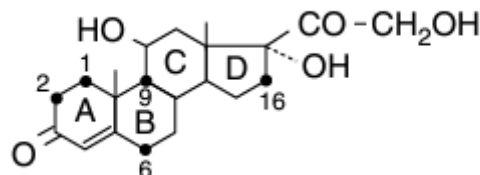
□ Action antiinflammatoire du Cortisone



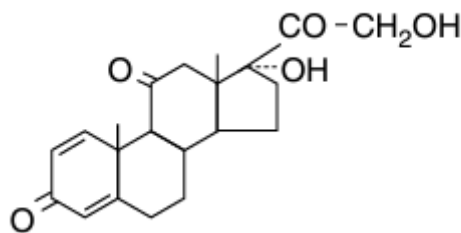
La cortisone réduit la sensibilité à l'histamine, inhibe l'histidine décarboxylase, stimule la diaminoxidase. Elle empêche la formation des fibroblastes du tissu de granulation et réduit la formation du collagène. De plus, elle diminue les réactions anaphylactiques et s'oppose à la libération d'histamine par les mastocytes. Elle diminue la douleur et l'hyperthermie. Elle inhibe la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes.

- Glucocorticoïdes de synthèse

Des dérivés des glucocorticoïdes ont été synthétisés à partir du cortisol pour augmenter l'activité anti-inflammatoire et diminuer la rétention sodée. La synthèse s'est fait par création d'une double liaison en 1-2 dans le cycle A, par substitution d'un atome de fluor en 9 dans le cycle B, par fixation d'un méthyle ou d'un fluor en 6 dans le cycle B, par fixation d'un méthyle ou d'un hydroxyle en 16 dans le cycle D.



- **La prednisolone** : est le médicament le plus utilisé per os dans les maladies inflammatoires et allergiques



Elle est beaucoup plus active que la cortisone sur les phénomènes inflammatoires. L'absence de rétention hydrosodique permet un régime sans restriction chlorosodée sévère.

- **La bétaméthazone et la dexaméthazone** sont des molécules très puissantes qui n'induisent pas de rétention saline. Ils sont prescrits pour les thérapies à forte doses, comme les œdèmes cérébraux.
- **Le dipropionate de béclométazone et le budésonide** : traversent difficilement les membranes et sont plus actifs en administration locale que per os. Ils sont utilisés dans le traitement de l'asthme sous forme d'aérosol et dans les eczémas sévères.
- **La triamcinolone** : est utilisée dans le traitement de l'asthme sévère et en injections intra-articulaires dans les inflammations articulaires localisées.

La triamcinolone ou 9- α -fluoro 16- α -hydroxy prednisolone est dix fois plus active que la cortisone sur la néoglycogénèse. Elle est plus active et son action est plus durable que celle de l'hydrocortisone. Elle est moins active sur l'équilibre hydrominéral.

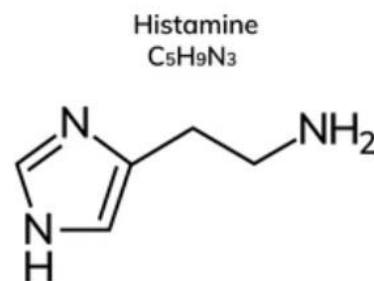
IV.4. LES ANTIHISTAMINIQUES

IV.4.1. Introduction

L'allergie est une pathologie de nature immunologique, caractérisée par la libération de l'histamine.

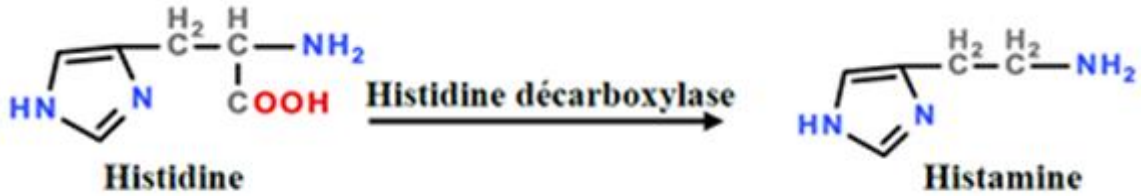
IV.4.2. Définition de l'Histamine

L'histamine ou β -imidazol-éthylamine de structure chimique ci-dessous, comprend un cycle imidazole qui peut exister sous deux formes tautomères. Une chaîne à deux carbones est greffée sur l'imidazole, laquelle porte à son extrémité un groupe α -amino. Le pka de ce groupe amino vaut 9,8 ce qui signifie qu'au ph plasmatique de 7,4, la chaîne latérale de l'histamine est ionisée. Quant au pka de l'imidazole, il est égal à 5,74, il se trouve à l'état non ionisé à ph=7,4.



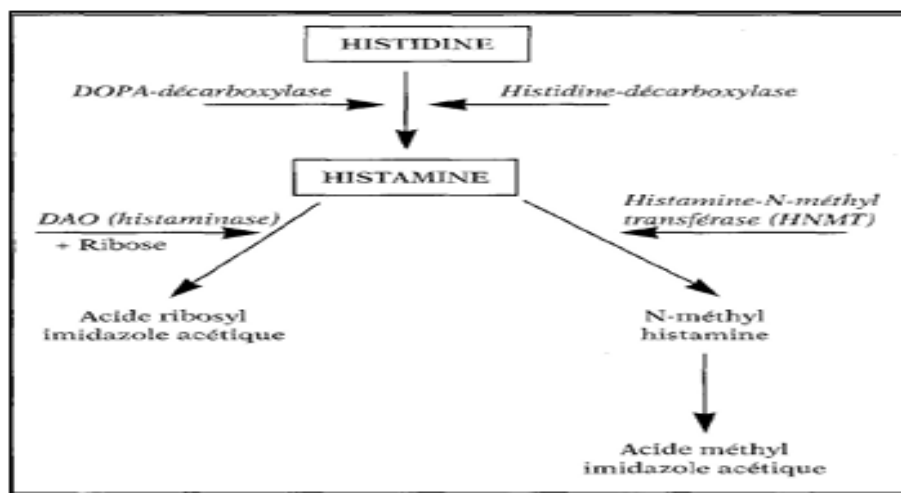
IV.4.3. Structure chimique et biosynthèse

L'histamine est synthétisée dans le corps selon le bilan réactionnel :



L’histamine est largement distribuée dans le tissu pulmonaire, le tissu cutané, le tissu hépatique, dans certains neurones du cerveau, dans la muqueuse gastrique. Elle est responsable de plusieurs réactions vasculaires et glandulaires. Elle stimule l’état de veille par son rôle de neurotransmetteur dans le système nerveux central. Elle provoque aussi le déclenchement des influx nociceptifs (douleur, prurit) et dans le mécanisme de vasodilatation. Elle joue un rôle de médiateur dans la muqueuse gastrique (dans le contrôle de l’acide chlorhydrique gastrique). Stockée dans l’organisme, elle joue également un rôle de médiateur dans les réactions allergiques. Dans les poumons, elle stimule les muscles lisses bronchiques et déclenche une crise d’asthme. Dans l’intestin, elle stimule le péristaltisme et peut entraîner des diarrhées. L’histamine stimule la libération de NO, un vasodilatateur qui a pour effet de relaxer les muscles lisses, en particulier les muscles vasculaires.

L’histamine est inactivée selon l’organigramme ci-dessous:



IV.4.4. Récepteurs de l'histamine

- **Les récepteurs H1**

Ils se trouvent dans les bronches, l'intestin, les glandes salivaires, la médullosurrénale ; Ils fixent l'histamine en conformation anti (distance entre l'azote de la fonction amine primaire et l'un des azotes du cycle imidazole est de 0.455 nm.

- **Les récepteurs H2**

Ils se trouvent dans le cœur, la paroi gastrique, les mastocytes et les leucocytes. Ils sont sensibles à l'histamine en conformation gauche où la distance entre les 2 azotes est de 0.36 nm.

- **Les récepteurs H3**

Ils sont situés sur les neurones, couplés aux protéines. Ils inhibent la libération de différents neuromédiateurs. Les récepteurs de l'histamine sont couplés aux protéines.

Les récepteurs H1 et H2 constituent la cible de nombreux médicaments.

Les antihistaminiques ont été conçus pour traiter des problèmes tels que le rhume des foins, l'érythème, les morsures d'insectes ou l'asthme.

La mépyramine et la diphenylhydramine sont deux exemples bien connus des 1^{ers} antihistaminiques.

Les antihistaminiques H1 et H2 sont des antagonistes très sélectifs de l'histamine, non compétitifs, susceptibles de s'opposer aux effets de l'histamine libérée.

IV.4.5. Structure-activité des antihistaminiques

Les antihistaminiques dits classiques bloquent les récepteurs H1. Ce sont les plus anciennes substances mises sur le marché, elles dérivent de l'éthylène diamine. Les récepteurs H2 sont bloqués par des dérivés de l'imidazole et de la thiourée.

L'agoniste spécifique des récepteurs H3 est la R- α -méthylhistamine.

L'antagoniste des récepteurs H3 est la thiopéramide.

IV.4.6. Les antihistaminiques H1 et H2

IV.4.6.1. Les antihistaminiques H1

Les antihistaminiques H1 antagonisent les effets vasculaires et bronchiques de l'histamine.

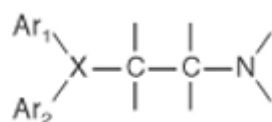
Exemple :

- le dexchlorphéniramine (polaramine) : un antitussif contre les troubles respiratoires allergiques.
- La tripolidine : un dérivé de la pyrrolidine, associée au paracétamol, sous le nom d'Actifed est utilisé dans les rhinites et les états grippaux.
- Le cétirizine : un dérivé de la pipérazine : un antihistaminique sous forme racémique commercialisée en Zyrtec.

Ces substances n'ont pas d'action sédatrice.

IV.4.6.2. Structure chimique des antihistaminiques H1

La plupart d'antagonistes H1 contiennent une moitié éthylamine substituée et un groupe amine tertiaire lié à deux groupes aromatiques, par le biais d'une chaîne aliphatique, leur formule générale :



Où Ar est un groupe aryl.

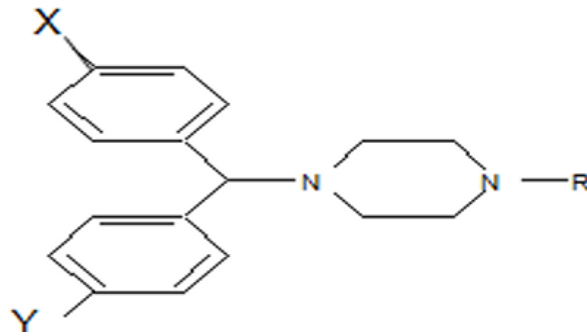
IV.4.6.3. Relation Structure-activité

Pour que ces molécules se fixent sur ces récepteurs, différentes exigences sont nécessaires :

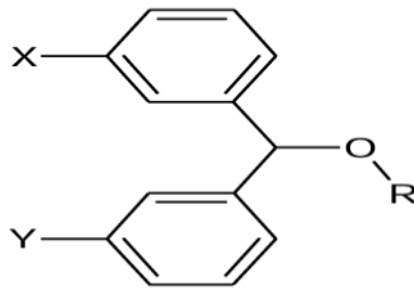
- La chaîne latérale doit présenter un atome d'azote positivement chargé (bilan réactionnel ci-dessous) et porteur d'au moins un hydrogène. Les sels d'ammonium donnent lieu à une activité extrêmement faible.
- L'existence d'une chaîne flexible entre le centre positif et un cycle hétéroatomique est indispensable.

Il s'agit des séries de la 1^{ère} et 2^{ème} génération :

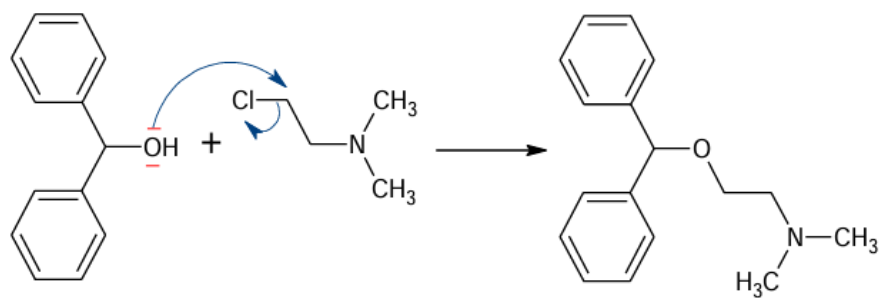
A/ Série des cyclizines ou dérivés pipéraziniques



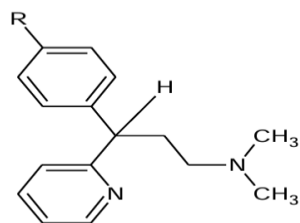
B / Série du benzhydrol ou éthers



Synthétisée comme suit :

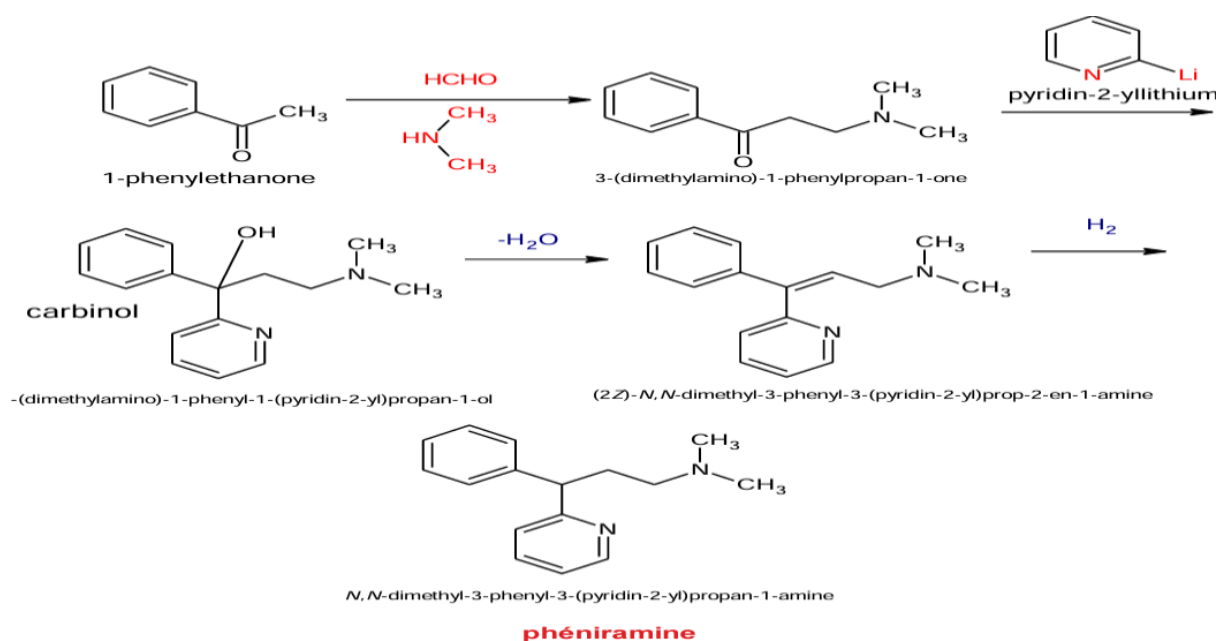


C/.Série de la phéniramine



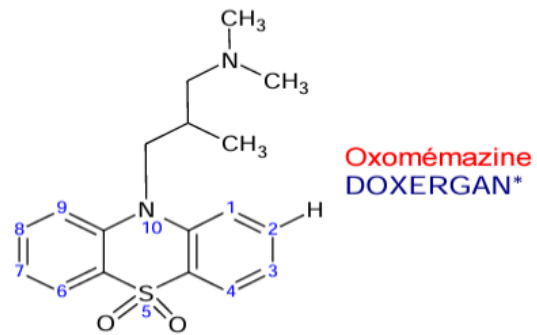
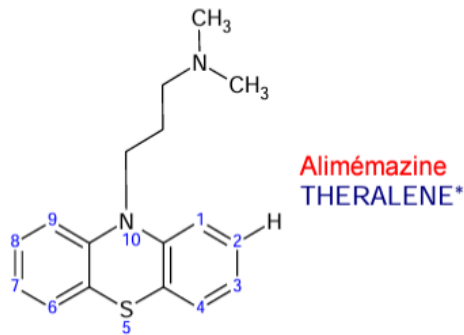
Préparation de la phéniramine

Elle se prépare par la réaction de Mannich qui donne lieu à la formation de l'aminocétone. qui Sa condensation en présence du pyridinyl lithium fournit le carbinol, qui par déshydratation suivie d'une hydrogénation forme la « Phéniramine »



Série de la phénothiazine

A. Phénothiazines à chaîne diméthylaminopropyle

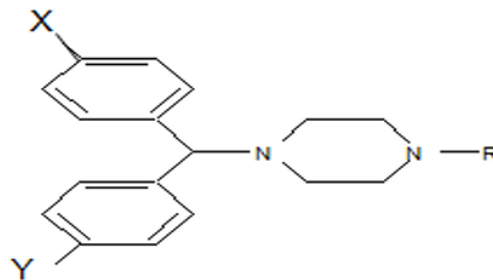


Ils sont rarement prescrits pour leurs effets secondaires multiples, tels que la somnolence, la sécheresse buccale, la constipation, le risque de rétention urinaire, le risque de glaucome, etc...

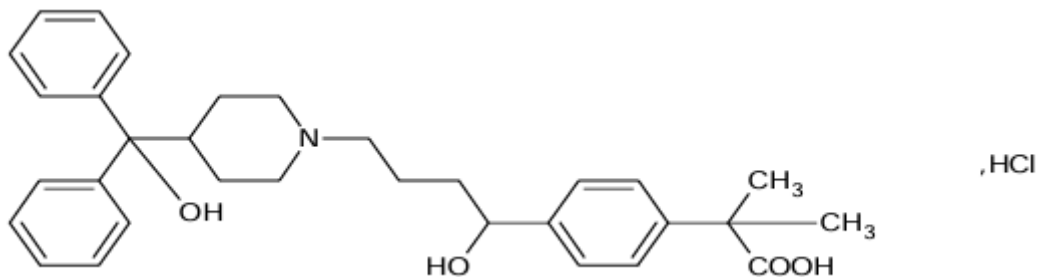
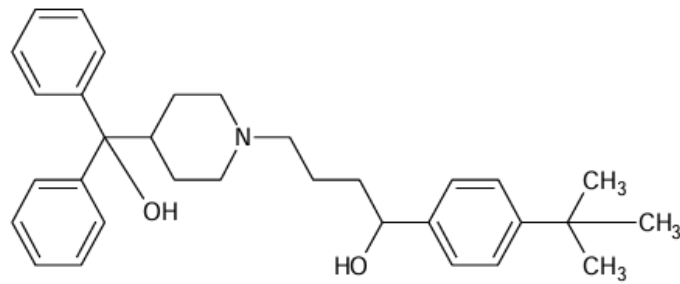
Les anti-H1 de deuxième génération, non anticholinergiques :

Ils sont fréquemment prescrits en raison de leur efficacité et de leurs effets secondaires moins importants. On distingue :

- la loratadine et la cétirizine : des antagonistes de seconde génération des récepteurs H₁ de l'histamine :
- Les dérivés pipéraziniques de structure chimique :



- Les dérivés pipéridiniques : comme la terfénadine et la féxofénadine de structures chimiques ci-dessous :



IV.4.6.6. Les antihistaminiques H₂

Les anti-H₂ sont des antagonistes réversibles des récepteurs H₂. Ils s'opposent aux effets stimulants de l'histidine sur la sécrétion gastrique. Les premiers médicaments représentant ce groupe sont la cimétidine et la ranitidine

IV.4.6.7. Relation structure-activité

Les exigences essentielles sont analogues à celles relatives aux récepteurs H₁, hormis le fait que le cycle doit impérativement contenir une entité (HN-CH-N :)

Le groupe terminal α-amino est impliqué dans une interaction de nature ionique ou par pont hydrogène, quel que soit le type de récepteur de l'histamine. Quant aux atomes d'azote du cycle hétéroatomique, ils interagiraient par pont hydrogène.

IV.4.6.8. Mode d'action des anti H₂

Les anti-H₂ sont des molécules présentant un noyau hétérocyclique prolongé par une chaîne latérale aliphatique. Ils ont une structure chimique suffisamment proche de celle de

l'histamine pour être reconnus par le site de fixation mais suffisamment différente pour ne pas être reconnus par le site activateur.

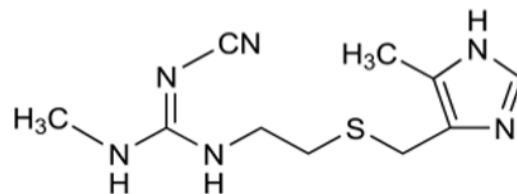
Le noyau imidazole de l'histamine est considéré comme nécessaire à l'activité biologique.

La ranitidine comporte un noyau furane alors que la famotidine et la nizatidine présentent dans leur structure un noyau thiazole. Cette partie cyclique est vraisemblablement déterminante pour la liaison. Ce sont les modifications apportées à son niveau qui ont permis d'améliorer considérablement la puissance d'inhibition.

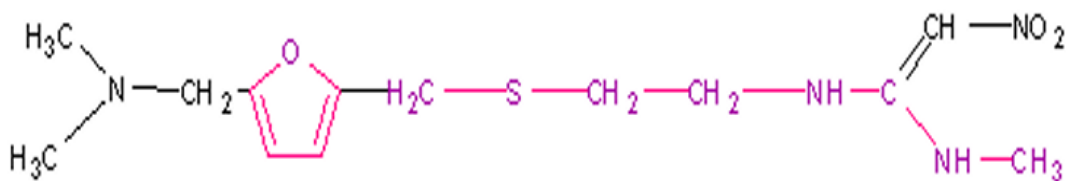
Les anti-H2 sont des antagonistes, qui ont pour effet le blocage des récepteurs membranaires H2 en induisant la réduction de la sécrétion acide. Ce sont des médicaments très recommandés par voie orale dans le traitement de l'ulcère

Quelques structures chimiques et indications des antihistaminiques H2

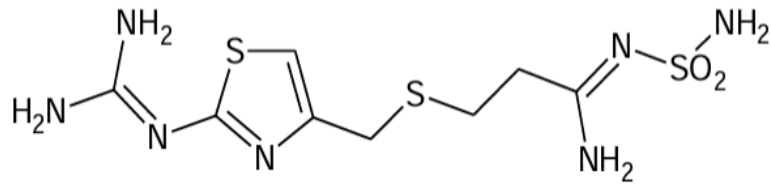
➤ Cimétidine



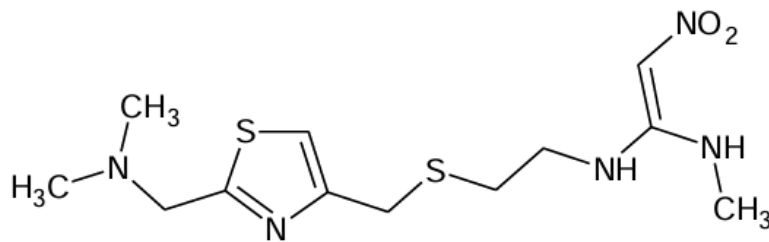
➤ Ranitidine



➤ **Famotidine**



➤ **Nizatidine**



IV.5. LES ANTIDIABETIQUES

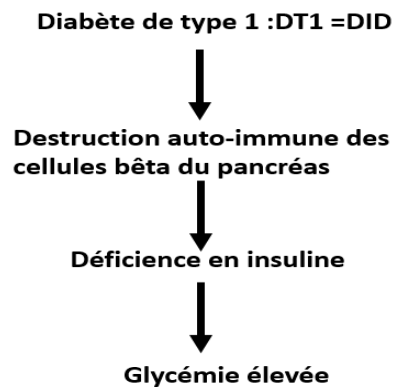
IV.5.1. Définition du diabète

Le diabète est une pathologie grave, provenant lorsque l'organisme ne peut produire de l'insuline, ou ne peut produire suffisamment ou ne peut utiliser efficacement l'insuline qu'il produit. Il est donc caractérisé par une hyperglycémie liée soit, à un trouble de la sécrétion de l'insuline, soit à un trouble de l'action de l'insuline, soit les deux.

L'insuline est une hormone produite par le pancréas. C'est la seule hormone ayant une action hypoglycémiante.

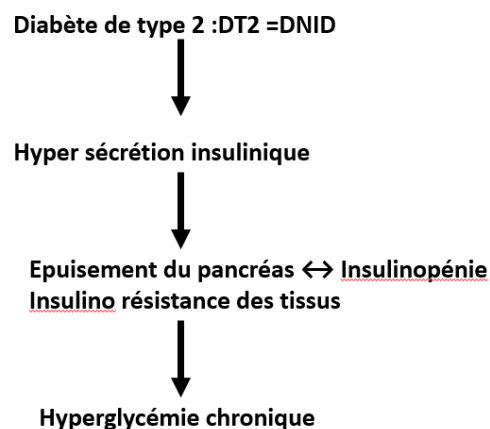
IV.5.2. Principaux types de diabète

- **Diabète de type 1** : schématisé sur l'organigramme ci-dessous :



- **Diabète de type 2**

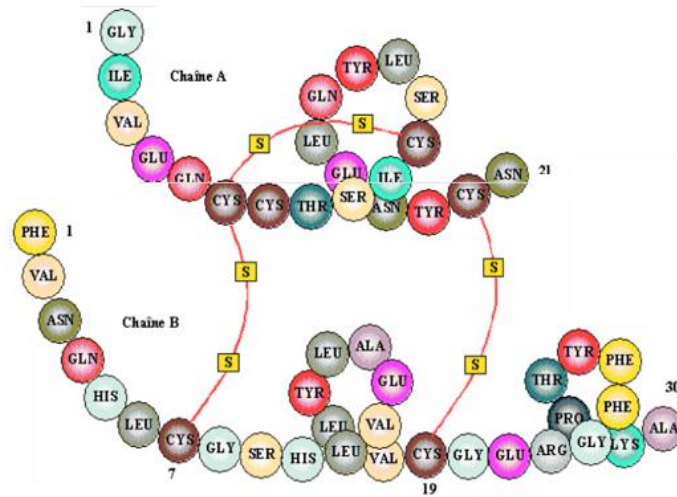
Il provient quand les cellules β pancréatiques et les tissus adipiques sécrètent et résistent à l'action de l'insuline. Il est représenté par l'organigramme ci-dessous :



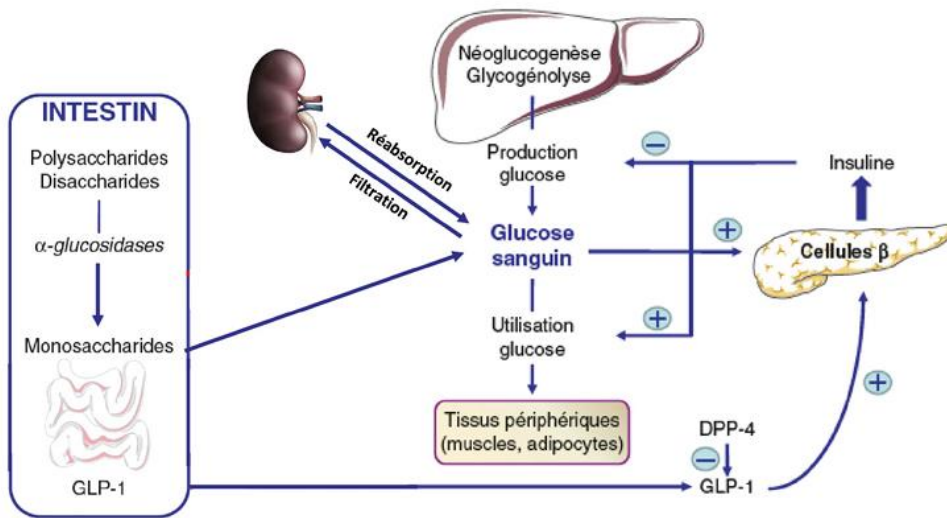
IV.5.3. Définition de l'insuline

L'insuline est une hormone peptidique hypoglycémisante assez grosse, constituée d'AA. Elle ne peut pas être absorbée par voie orale,

c'est une clé qui permet de faire rentrer le glucose dans les cellules. Les figures ci-dessous représentent la constitution et la régulation de l'insuline.



Constitution de l'insuline



Régulation de la glycémie

IV.5.4. Principe de fonctionnement de l'insuline

- Arrivée du sucre dans le tube digestif
- Absorption dans le sang
- Sécrétion de l'insuline
- Absorption de ce glucose par les cellules musculaires pour l'utiliser par les cellules hépatiques et adipeuses

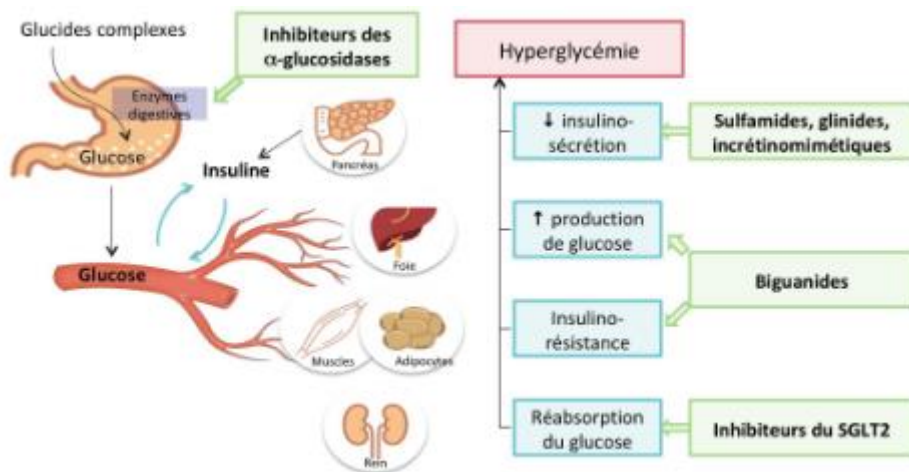
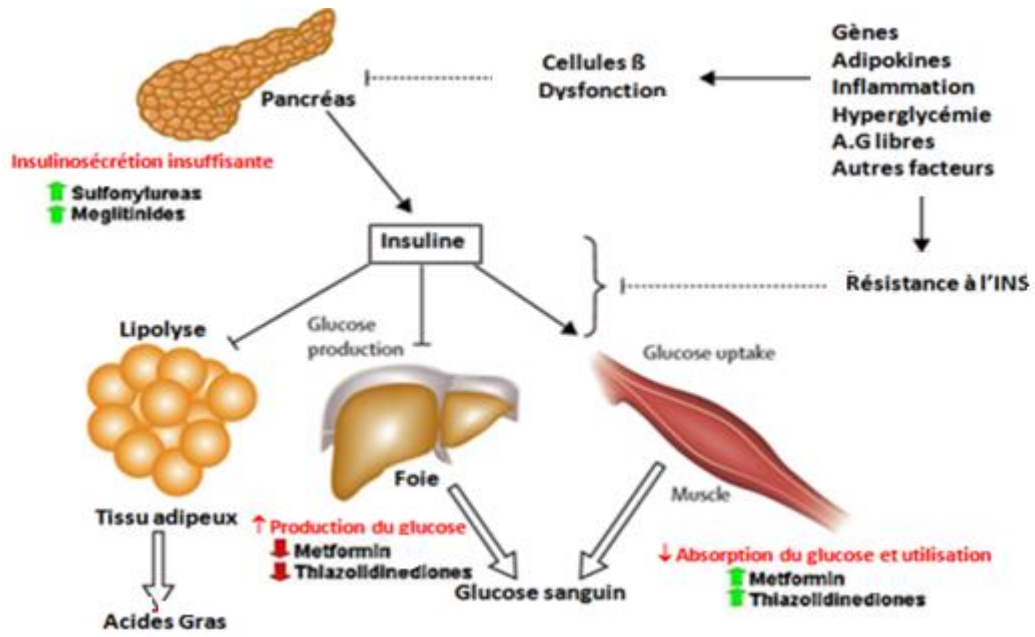
IV.5.5. Traitement du diabète de type 2

IV.5.5.1. Les antidiabétiques oraux

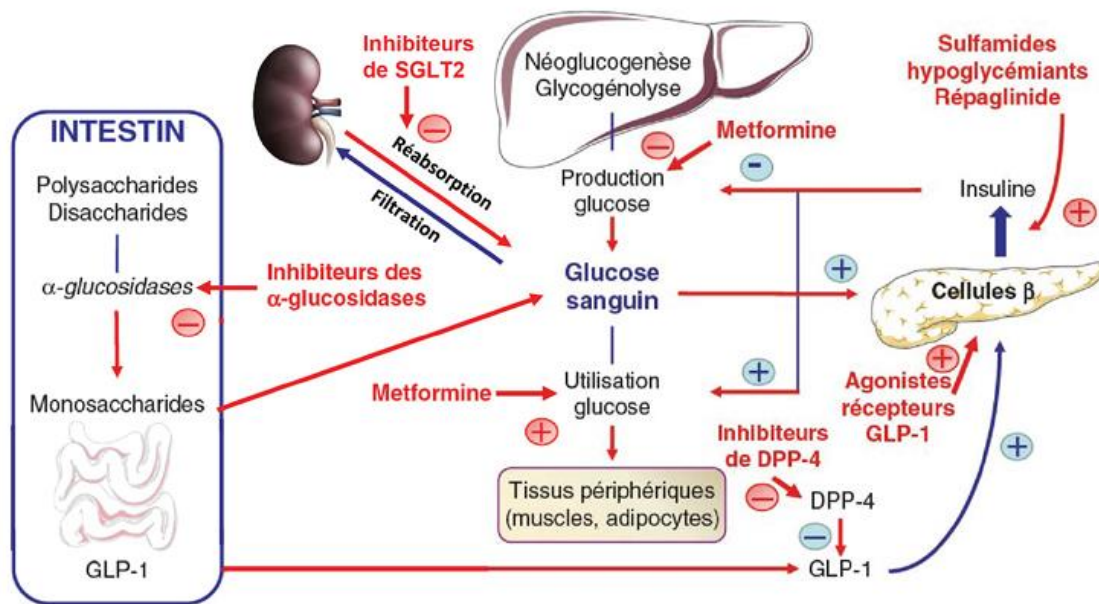
Les antidiabétiques se divisent en quatre groupes :

- Les biguanides
- Les insulinosécréteurs
- Les inhibiteurs des α -glucosidases.

La classe ainsi que le mécanisme d'action des antidiabétiques oraux sont représentés sur les figures ci-dessous :



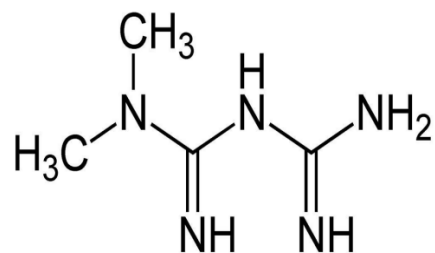
Classe des antidiabétiques oraux



Mécanisme d'action des antidiabétiques oraux

1. Les biguanides

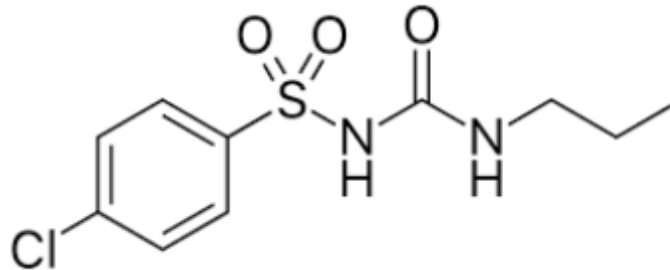
La metformine de structure chimique ci-dessous a une action anti- hyperglycémique selon un mécanisme très complexe et mal connu. Son action principale est au niveau hépatique par l'augmentation de la sensibilité hépatique de l'insuline.



2. Sulfamides hypoglycémiantes comme la Glicolazide, Glimépiride, Glibenclamide

Mécanisme d'action

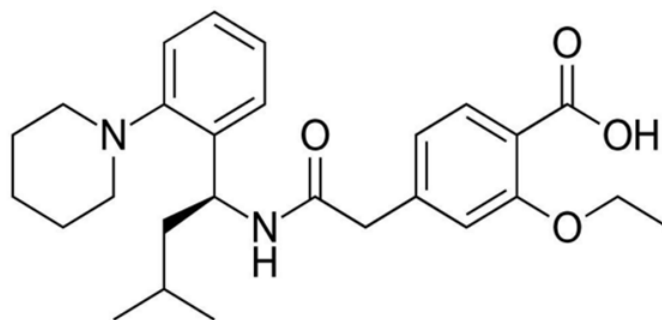
Les sulfamides se lient au récepteur SUR (Sulfonylurea Receptor) des canaux potassiques ATP-dépendants, provoquant ainsi la fermeture de ces canaux. Cette fermeture entraîne une dépolarisation des cellules β , ce qui déclenche la libération d'insuline.



Structure chimique des sulfamides

3. Les insulinosécréteurs non sulfamidés : glinides

Comme la répaglidine ; son mécanisme d'action se traduit par sa fixation sur SUR, conduisant ainsi à la fermeture des canaux potassiques ATP-dépendants de la membrane des cellules β .



Répaglidine

4. Agonistes des récepteurs du GLP-1

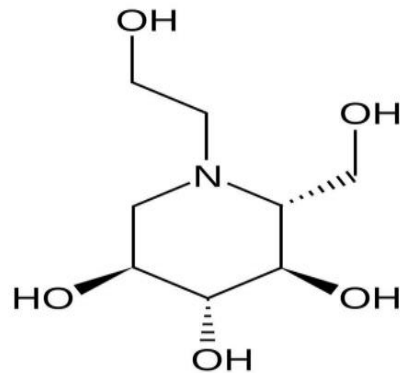
Ce sont des peptides synthétiques de séquence d'acides aminés semblable à celle du (**Glucagon libre peptide 1**). Leur mécanisme d'action réside dans l'activation du récepteur GLP-1 des cellules β pancréatiques.

5. Inhibiteurs de DPP-4 (gliptines)

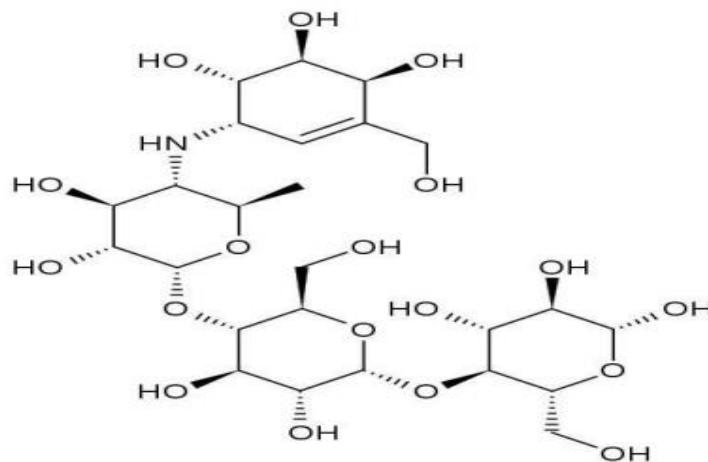
Les gliptines inhibent une enzyme (DPP4), qui rend inactif le GLP-1 et la sécrétion en insuline est augmentée.

6. Inhibiteurs des α -glucosidases

On distingue l'acarbose et le miglitol, des inhibiteurs compétitifs des α -glucosidases intestinales.

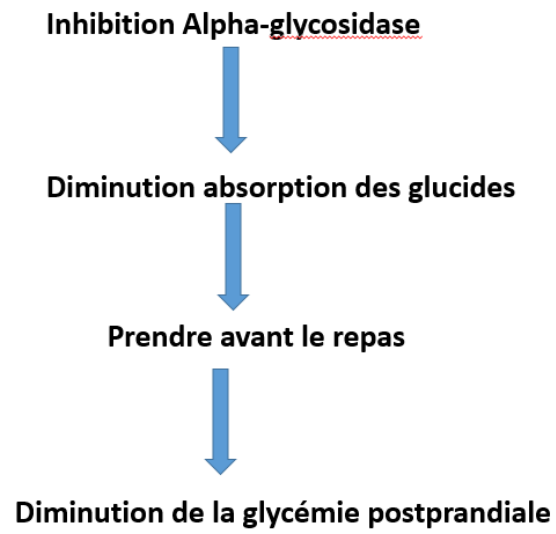


Miglitol



Acarbose

Leur mécanisme d'action est schématisé comme suit :



IV.6. LES ANTIDEPRESSEURS

IV.6.1. Définition

La dépression est un dérangement profond de l'humeur. Elle se manifeste par des symptômes, tels que la tristesse ou la perte d'intérêt et de plaisir, l'anorexie, le sentiment de culpabilité et d'indignité, le désespoir, l'agitation ou le ralentissement psychomoteur, perturbation des processus de la pensée et de la concentration, des perturbations du sommeil ou de l'appétit, des difficultés de concentration ou encore des idées suicidaires.

IV.6.2. Traitement

Différentes classes d'antidépresseurs sont commercialisées pour lutter contre la maladie dépressive. Ces médicaments sont capables, d'améliorer l'état du patient et de soulager sa souffrance morale.

IV.6.3. Symptômes de la dépression

- Humeur dépressive
- Perte d'intérêt
- Idées suicidaires
- Sentiment de dévalorisation
- Fatigue
- Ralentissement psychomoteur
- Perte d'appétit
- Insomnie

IV.6.4. Les antidépresseurs

On distingue les thymoanaleptiques qui stimulent l'humeur déprimée comme l'imipramine, amine tricyclique et les thyméritiques stimulants de l'humeur tels que l'iproniazide, inhibiteur de la monoaminoxydase.

IV.6.5. Classification des antidépresseurs

Les ATD sont classés en :

- ❖ ISRS
- ❖ IRSNa
- ❖ ATD tricycliques
- ❖ IMAO
- ❖ Autres antidépresseurs

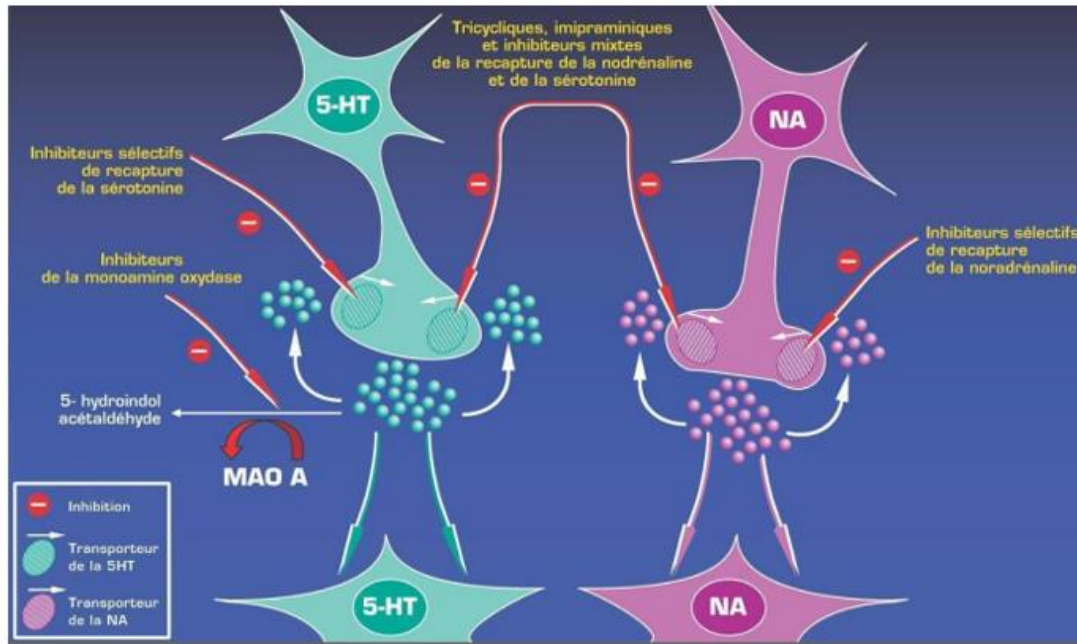
Les premiers ATD découverts :

l'imipramine (voir structure ci-dessous), est un composé tricyclique qui dérive de l'imino-dibenzyle, testé pour son activité antihistaminique et antipsychotique

l'iproniazide de structure chimique ci-dessous, est un inhibiteur irréversible de la MAO.

Ces deux médicaments sont capables de bloquer la recapture de la sérotonine et la noradrénaline. Ils ont par conséquent comme effet pharmacologique, l'augmentation de la concentration des neuromédiateurs dans la fente synaptique.

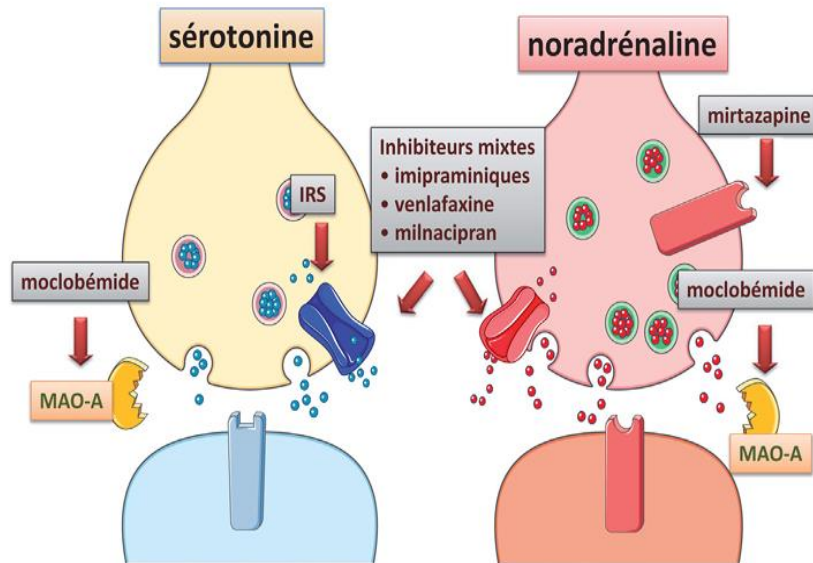
Les IMAOs quant à eux inhibent la MOAet augmentent sa concentration.



Les différentes classes des antidépresseurs et leurs cibles thérapeutiques

IV.6.7. Mécanismes d'action des antidépresseurs

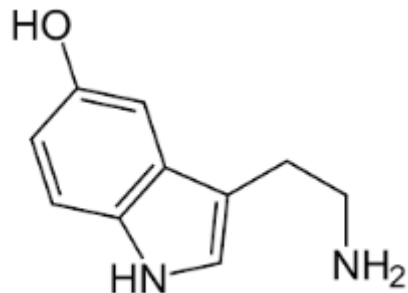
La figure ci-dessous rassemble le mécanisme d'action des différentes familles des ATD :



Mécanisme d'action des antidépresseurs

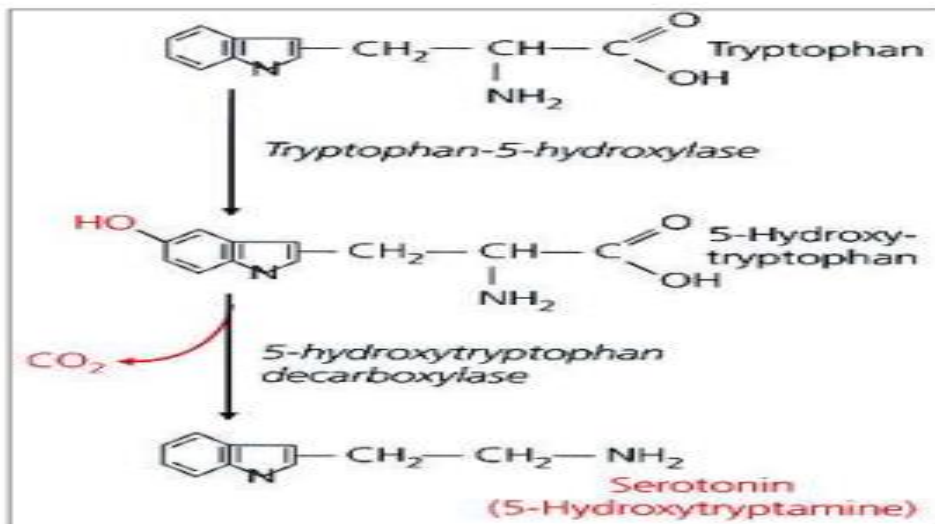
a) Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

La sérotonine de structure chimique ci-dessous, est une amine biogène synthétisée selon le schéma ci-dessous, par une réaction d'hydroxylation et de décarboxylation d'un acide aminé à motif indolique, il s'agit de la tryptophane.



Structure chimique de la sérotonine

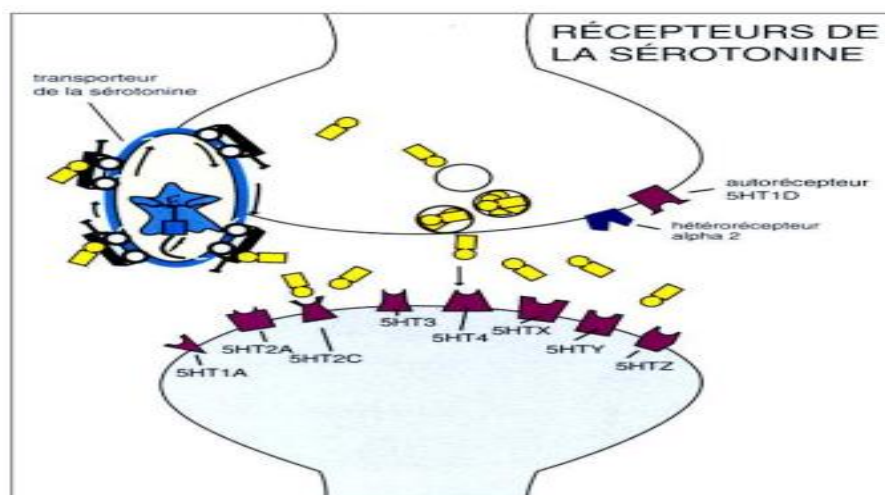
La sérotonine joue le rôle de neurotransmetteur et de neurohormone dans système nerveux central et dans la circulation générale.



Synthèse de la sérotonine

Mécanisme d'action des ISRS

Ils agissent d'une manière sélective sur la sérotonine en augmentant sa concentration selon le mécanisme schématisé sur la figure :



Mécanisme d'action des ISRS

Dans la synapse, on retrouve la sérotonine dans les vésicules prés synaptiques. Les récepteurs post-synaptiques cible de la sérotonine sont les 5-HT récepteurs qui ont pour rôle de régulateur. On retrouve les transporteurs SERT, responsable de la recapture et du stockage de la sérotonine.

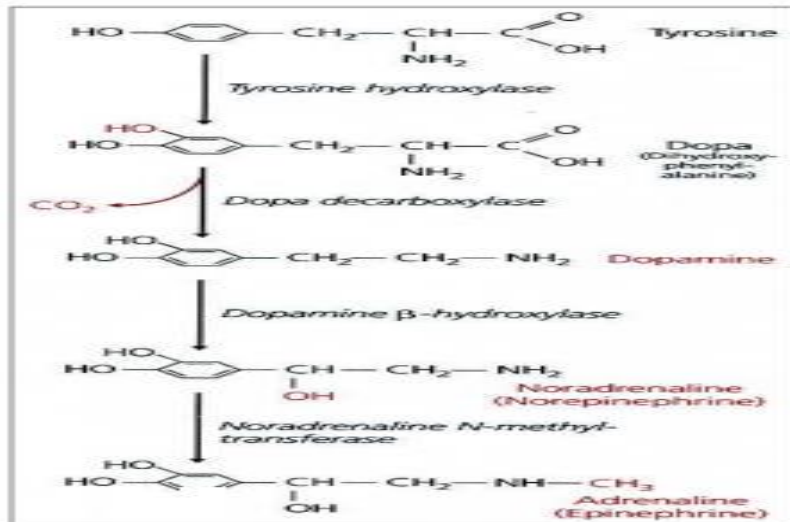
Chez une personne normale le précurseur L-Tryptophane se transforme en sérotonine puis se stocke dans les vésicules. En cas de besoin, il y aura libération de la sérotonine dans la synapse puis activation de ses récepteurs. Une partie va agir sur l'auto-récepteur de manière à la réguler dans la synapse. L'autre partie sera stockée par le SERT pour une éventuelle utilisation.

Chez une personne en dépression :

Elle présente un stock insuffisant en sérotonine c'est pourquoi l'ISRS empêche sa recapture

b) Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la recapture de la noradrénaline (IRSNA)

La noradrénaline est synthétisée à partir de la L-tyrosine (voir schéma ci-dessous) par une catalyse enzymatique en présence d'une enzyme, il s'agit en l'occurrence de la tyrosine hydroxylase. Cette réaction catalytique donne naissance à la formation de la L-Dopa, qui par décarboxylation, fournit la dopamine. Cette dernière est ensuite hydrolysée en noradrénaline, un neuromédiateur connu pour ses effets cardiovasculaires (pression artérielle, contraction myocardique, fréquence cardiaque) ou bronchiques.



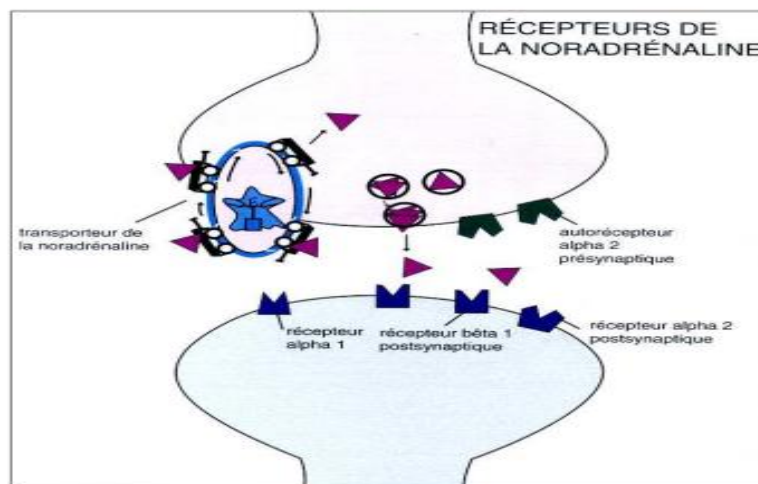
Procédé de synthèse de l'adrénaline

Mode d'action des IRSN

Les IRSNa agissent comme les ISRS sur la transmission sérotonérgétique et noradrénergique.

Les transporteurs SERT et NET vont être inhibé pour augmenter la concentration de ces deux neuromédiateurs dans le synapse. Les récepteurs post-synaptiques sur lesquels la noradrénaline agit sont les alpha-1 récepteurs et les bêta-1 récepteurs.

Les IRSNA vont donc avoir deux cibles les deux transporteurs : le SERT pour la sérotonine et le NET pour la noradrénaline.



Mécanisme d'action des IRSNa

Éléments biochimiques des transmissions noradrénaline et sérotonine

- Synthèse se fait à partir de tyrosine et L-tryptophane
- Libération par les vésicules synaptiques
- Fixation sur des récepteurs post-synaptiques, pré-synaptiques (auto-récepteurs)
- Recapture pré-synaptique par les transporteurs spécifiques
- Dégradation par les monoamines oxydases (MAO)

c) Antidépresseurs tricycliques

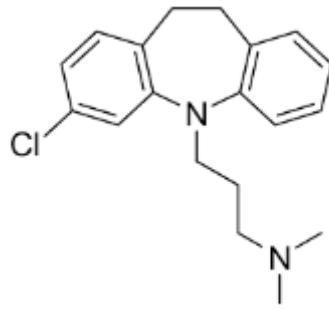
Le terme médicament tricyclique se réfère aux composés qui possèdent une structure cyclique de type dibenzazépine par ex : l'imipramine ou dibenzocycloheptadiène comme l'amitriptyline. Ce sont des composés basiques possédant une structure proche de celle des phenothiazines. Ils ont pour caractéristiques de se fixer aussi bien sur l'albumine que sur les α 1-glycoprotéines. Ils présentent les mêmes effets bloquant sur les récepteurs cholinergiques muscariniques, α -adrénergiques et histaminergiques. Leur mécanisme d'action se résume en leur métabolisation à savoir, leur hydroxylation et leur déméthylation par CYP1A2, 2D6 et 3A4. Cette métabolisation aboutit à la formation de produits actifs, capables d'inhiber la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine, entraînant une accumulation de ces neurotransmetteurs dans la fente présynaptique.

Les antidépresseurs tricycliques agissent sur la transmission sérotoninergique et noradrénergique.

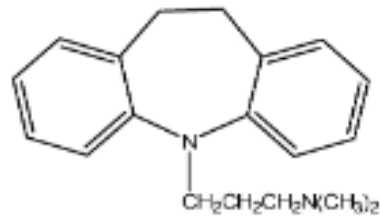
- Clomipramine: 5HT>NA
- Désipramine, maprotiline NA>5HT

Ces antidépresseurs inhibent donc le SERT et le NET

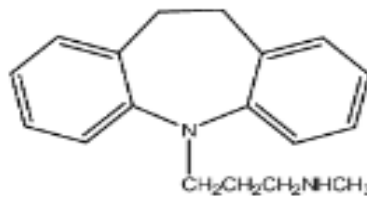
es principales molécules sont : Clomipramine, Imipramine, Amitriptyline, Amoxapine.



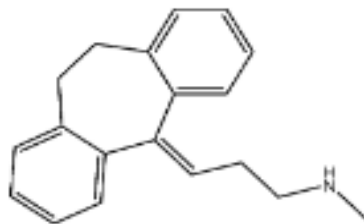
Structure chimique de la Clomipramine



Structure chimique de l'Imipramine



Structure chimique de la Désipramine



Structure chimique de l'Amitryptiline

d) Les (IMAO)

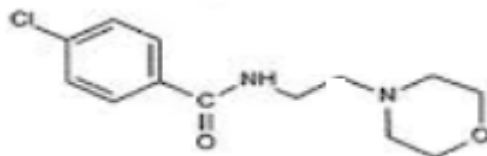
La MAO est une enzyme d'élimination des monoamines comme la noradrénaline et la sérotonine qui sont deux exemples de monoamines présentes sur les neurones présynaptiques. Elles vont agir sur la transmission sérotoninergique et noradrénergique pas par recapture mais par inhibition des enzymes monoamines oxydases présentes au niveau du neurone présynaptique. Le rôle de cette enzyme est donc d'éliminer la sérotonine et la noradrénaline qui va se fixer dessus de façon à réguler le stock en monoamines. Les IMAO inhibent ces enzymes qui empêchent la dégradation des catécholamines du cerveau et du système sympathique (adrénaline, noradrénaline, sérotonine, phényl-éthylamine), de manière à avoir encore plus de stock en sérotonine et noradrénaline.

Les IMAO sont de deux types:

- IMAO sélectif comme la moclobémide (inhibition réversible)

Mode d'action de la moclobémide :

- Inhibition sélective de la monoamine oxydase de type A qui élimine la sérotonine et la noradrénaline



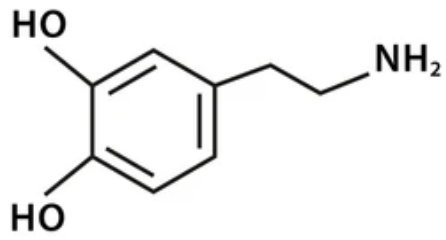
Structure chimique de la Moclobémide

- IMAO non sélectifs comme l'iprozianide (inhibition irréversible)

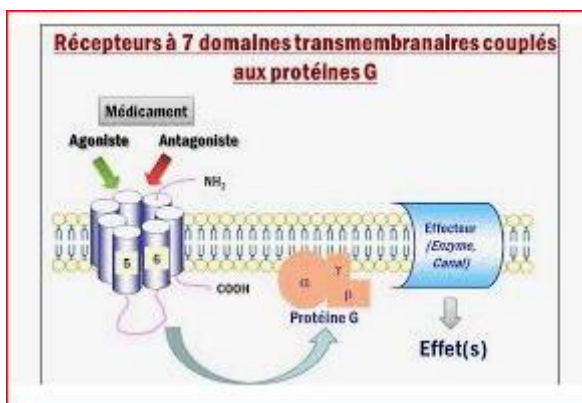
Mode d'action de l'iprozianide :

Inhibition de la MAO de type A et B (élimination de la dopamine)

L'inhibition est irréversible parce qu'il ne reste aucune MAO disponible pour inhiber les monoamines comme la dopamine.



Structure chimique de la Dopamine



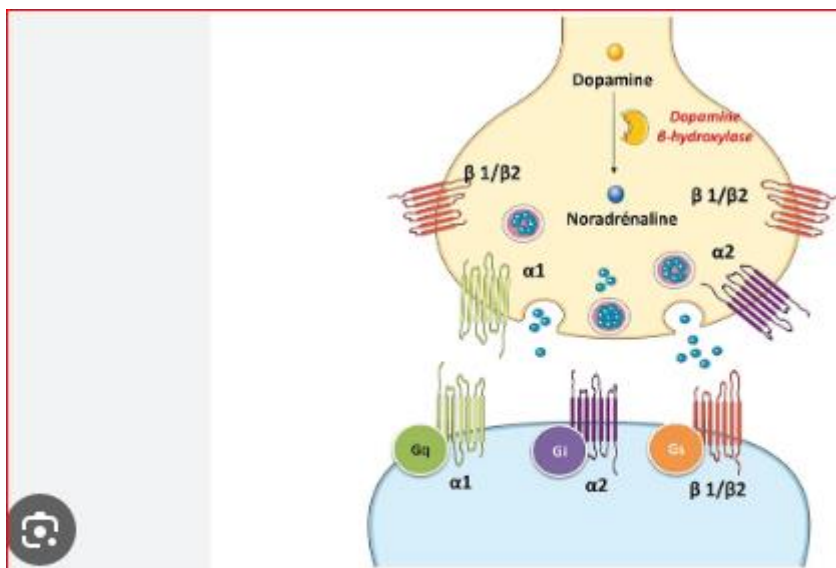
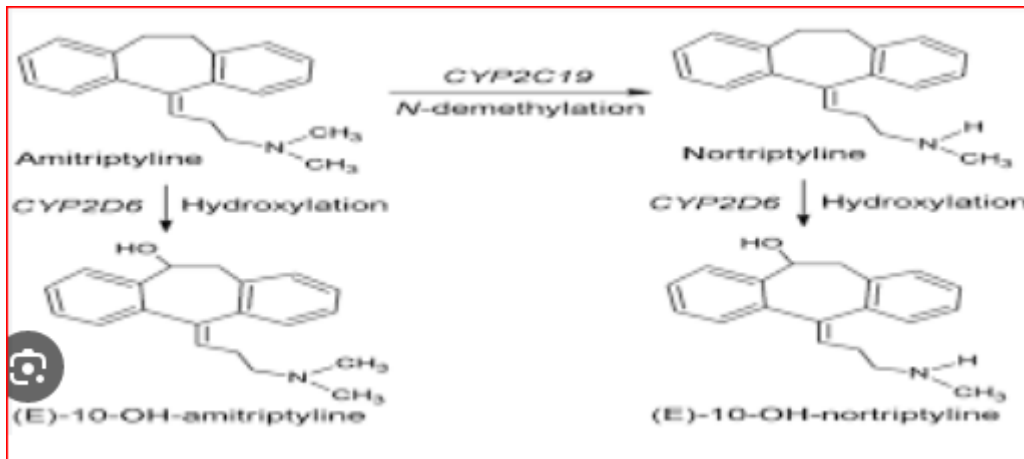
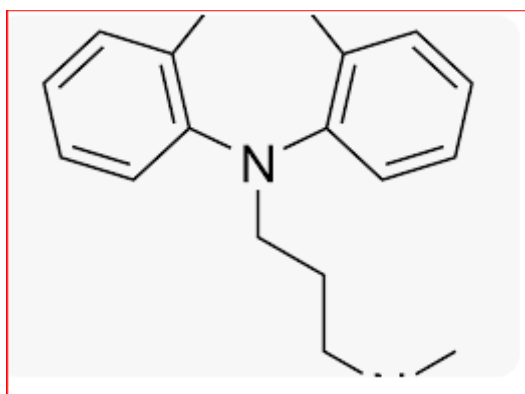


Figure 6.3. Répartition synaptique des récepteurs noradrénergiques.

Pharmacologie du système noradrénergique



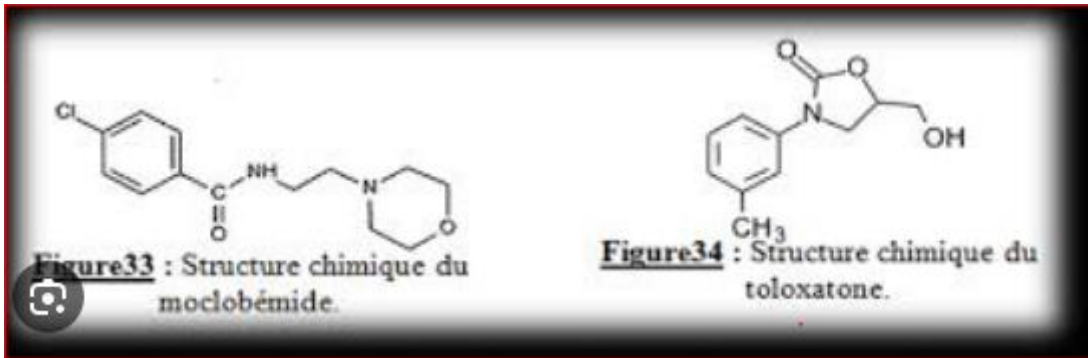
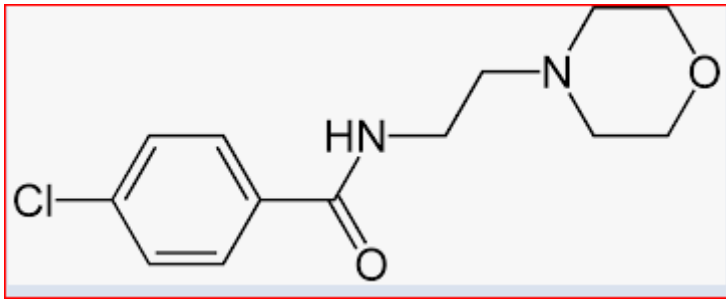


Figure33 : Structure chimique du moclobémide.

Figure34 : Structure chimique du toloxatone.

Références Bibliographiques

1. Michel Schordert ; Pharmacologie : Des Concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques, Office des publications Universitaires 1992.
2. Graham L. Patrick ; Chimie Pharmaceutique, Edition De boeck 2003.
3. Maria Gruia & Michèle Polisset ; Chimie Organique, Les cours du PCEM, 1998.
4. Mireille Defranceschi ; Chimie des médicaments, Ellipses Edition, 2009.
5. Brigitte Jamart, Jacques Bodiguel & Nicolas Bosse, Les cours de Paul Arnaud ; Chimie Organique, Dunod 2021.

6. René Milcent ; Chimie des hétérocycles, EDP Sciences 2003.
7. C. Cohen, C. Jaquot ; Pharmacologie, Elsevier Masson 2008.
8. Heinz Lulleman, Klaus Mohr, Albrecht Zeigler ; Atlas de poche de Pharmacologie, Flammarion 2001.