



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique Populaire
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي



Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Ibn Khaldoun – Tiaret
Faculté des Sciences de la Matière
Département de Chimie

جامعة ابن خلدون .تيارت
كلية علوم المادة
قسم الكيمياء

Filière : Chimie

Spécialité : Chimie Organique

Polycopie

Cours Chimie Organique Pharmaceutique

Rédigé par

Mme Ilham TEMMAM née ABDELMALEK

Année Universitaire : 2017-2018

La Chimie Organique Pharmaceutique est la science qui étudie les notions de la pharmacologie et les médicaments. Son étude est capitale en chimie organique et en pharmacie puisque les médicaments constituent l'arme principale dont disposent les chimistes, les pharmaciens et les médecins pour guérir ou soulager les malades.

La « révolution pharmacologique » est le principal responsable, directement ou indirectement (en permettant les progrès de la chirurgie ou de l'hygiène), du recul de la morbidité et de l'allongement de la durée de la vie au cours du XXe siècle.

Ce travail, s'adresse aux étudiants de troisième année Licence Chimie Organique des universités, ainsi qu'aux chercheurs dont les travaux font appel aux notions de base de la pharmacologie et de l'étude des principes actifs.

Il apparaîtra cependant vite au lecteur qu'il ne constitue pas un simple aide-mémoire. Son ambition est plus vaste, celle de constituer une référence pour l'étudiant au fil de son cursus. Toute éducation ou tout apprentissage réussis consiste en une structuration. Ce cours a été présenté d'une manière didactique pour y aider. Mais cela ne va évidemment pas sans effort de lire, apprendre et comprendre.

Cette polycopie a été écrite avec le souci permanent de l'emploi d'une terminologie aussi possible. Nous avons conscience de l'impossibilité d'éviter toute erreur, faute, omission, maladresse... et nous demandons à tous ceux qui relèveront de telles imperfections de nous les signaler ; nous serons réceptifs à leurs remarques et commentaires et, par avance, nous les remercions pour leur aide constructive.

-

Avant propos	
Sommaire	
Abréviations	
Introduction	1
Chapitre I : Concepts fondamentaux de la pharmacologie	
1. Définition de la Pharmacologie.....	2
2. Médicaments	2
3. Concept de récepteur.....	2
3.1. Les différentes cibles des médicaments	3
3.2. Action pharmacologique.....	3
3.3. Transduction.....	4
3.4. Signalisation intracellulaire.....	4
3.5. Effet pharmacologique.....	4
3.6. Agonistes et antagonistes pharmacologiques.....	4
3.7. Données théoriques de la liaison au récepteur.....	4
4. Approche expérimentale fonctionnelle : courbe dose-réponse.....	5
4.1. Courbe dose réponse d'agoniste.....	6
4.2. Distinction des notions de puissance et d'efficacité.....	7
4.3. Courbe dose réponse d'antagoniste.....	8
4.4. Sélectivité.....	10
4.5. Variabilité de la réponse pharmacodynamique	11
5. La tolérance.....	11
6. Pharmacodépendance	12
7. La clairance plasmatique.....	12
7.1. Clairance d'un organe.....	12
7.2. Clairance totale.....	13
8. Clairance hépatique.....	13
9. La clairance rénale.....	14
9.1. Mécanismes.....	15
9.2. Influence de la lipophilie, du pH et du pKA sur la réabsorption tubulaire passive.....	15
10. Exercices.....	16
Chapitre II: Les antisécrétoires	
1-Introduction.....	19
2- Les antisécrétoires.....	19
2- Classification des antisécrétoires.....	19
2.1. Les inhibiteurs des récepteurs H2 à l'histamine	19
2.1.1 . Caractères généraux des Anti-H2	19
2.1.2. Quelques Médicaments	20
2.1.3. Relation structure et activité.....	21
2.1.4. Caractères pharmacologiques généraux.....	22
2.1.5. Synthèse de la Cimétidine	22

2.2. Les inhibiteurs de la pompe à protons.....	23
2.2.1. Caractéristiques.....	23
2.2.2. Les Produits disponibles	23
2.2.3. Caractères généraux des Ipp	24
2.2.4. Mécanisme d'action.....	25
2.2.4. Caractères pharmacologiques des IPP.....	27
2.2.5. Autres Médicaments.....	28
2.2.6. Synthèse de l'Oméprazole.....	30
3. Exercices.....	31
Chapitre III Les anti-inflammatoires	
1- Introduction	32
2- Les prostanoides	32
2.1. La fièvre	32
2.2. La douleur	32
2.3. L'inflammation	32
3. Synthèse des prostanoïdes et substances apparentées, dérivées de l'acide arachidonique	33
4. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	34
4.1. Mode d'action pharmacologique	34
5. Familles chimiques et leurs principaux représentants des AINS	35
5.1. Les fénamates	35
5.2. Les arylcarboxyliques.....	35
5.3. Acides énoïques.....	35
5.4. Les « coxibs »	36
6. Classification pharmacocinétique des AINS.....	36
7. Indications thérapeutiques des AINS.....	36
8. Quelques données de pharmacocinétique.....	37
9. Effets indésirables communs à tous les AINS.....	37
10. L'aspirine	37
10.1. Synthèse de l'aspirine.....	38
10.2. Mode d'action.....	38
10.3. Élimination de l'aspirine au sein de l'organisme	39
11. Exercices.....	40

AA : l'acide arachidonique

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Anti-H2 : Les inhibiteurs des récepteurs H2 à l'histamine

C_A : la concentration du médicament à l'entrée de l'organe

Cl : la clairance

COX : cyclo-oxygénases

cp : comprimé

C_V : la concentration du médicament à la sortie de l'organe

d : dose

DE50: dose à demi-effet

DE100: dose à un effet total

E : le coefficient d'extraction

E_{max} : l'effet maximal

IPP : inhibiteurs de la pompe à protons

J : jour

k₁ : constante cinétique d'association en $M^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$

k₋₁ : constante cinétique de dissociation en $M^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$

[L] : concentration de ligand libre en mol/l

[LR] : concentration de complexe ligand-récepteur en mol/l

M : médicament

M-R : complexe médicament-récepteur

PGE1 : prostaglandine

Q : le débit sanguin

R : récepteur

[R] : concentration de récepteur libre en mol/l

T : thérapeutique

Introduction

Ce travail se concentre dans un premier chapitre sur les concepts fondamentaux de la pharmacologie et est construit autour de trois idées-forces. Il insiste, en premier lieu, sur les définitions des notions utilisées dans cette science. La seconde idée-force tient à la nature de différents médicaments, tout à la fois agonistes et antagonistes. Par essence, un médicament ne saurait se comporter comme un agoniste purement efficace ou encore comme un antagoniste qui traite le site malade de façon réversible. En troisième, il se base sur la pharmacocinétique caractéristique propre aux médicaments y compris la distribution et l'élimination variétés de métabolismes.

Dans un deuxième chapitre, il se concentre sur les antisécrétoires expliquant le rôle de cette catégorie, le mécanisme d'action et les principaux médicaments trouvés, dans cette partie, on citera ainsi la synthèse de deux antisécrétoires " la cimétidine et l'oméprazole".

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens occupent également une place significative dans le troisième chapitre, tout en citons ses classes chimiques et pharmacocinétique, leur mode d'action, et en présentant ainsi l'AINS le plus fréquent l'aspirine précisant sa synthèse et son mode d'action.

A la fin de chaque chapitre, on retrouve des exercices d'application correspondants aux notions de chaque fil.

1. Définition de la Pharmacologie : Étude des **substances médicamenteuses**, de leur **action thérapeutique** et de leur **emploi (1)**.

- Étude des substances médicamenteuses : Il s'agit d'études concernant la **structure chimique** et les caractéristiques de **liaison aux récepteurs** (études souvent réalisées par des chimistes et biochimistes).
- Action thérapeutique : **action biologique** bénéfique du médicament sur la santé de l'individu malade. Il est question d'**action pharmacologique** pour des substances exogènes appliquées à un individu sain, un organe, un tissu ou une cellule (études réalisées par des physiologistes, des vétérinaires chez les animaux et des médecins chez l'homme).
- L'emploi des médicaments : concerne la **posologie** (dosage) et le **mode d'administration** du médicament (oral, intramusculaire ou intraveineuse). Ces études sont réalisées par des pharmaciens et médecins.

2. Médicaments : Substance naturelle, semi-synthétique ou entièrement synthétique dont la structure chimique est élucidée et ayant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales. Le médicament est souvent un analogue d'un médiateur chimique endogène dont il mime ou supprime l'effet(1).

3. Concept de récepteur : $M + R \leftrightarrow M-R \rightarrow \text{Action T} \rightarrow \text{Effet T}$

M: médicament

R: récepteur

M-R: complexe médicament-récepteur

T: thérapeutique

L'effet d'un médicament est lié à l'interaction du médicament avec son site d'action, qui est généralement un récepteur mais qui peut aussi être une **enzyme**, une **protéine** de transport, un **canal ionique** ou un élément non encore identifié.

L'interaction entre le médicament et son site d'action implique une reconnaissance mutuelle des 2 protagonistes, le médicament doit avoir une certaine affinité pour son site d'action.

3.1. Les différentes cibles des médicaments : Les différents récepteurs sont :

- Des enzymes : ex inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.
- Des protéines de transport : elles permettent le transport des ions et petites molécules à travers les membranes cellulaires (ex : transport du glucose, des ions Na^{+} ..).
- Certains médicaments agissent par interaction physicochimique : par exemple action osmotique.
- Des agents pathogènes tels que les virus, les champignons, les bactéries, parasites, les médicaments agissent sur des cibles spécifiques de ces agents tels que des enzymes, des récepteurs : ex les inhibiteurs de la transcriptase inverse du virus VIH.

L'interaction du médicament avec son site d'action va entraîner, *via* des mécanismes de signalisation intracellulaire, un effet pharmacologique quantifiable au niveau de la cellule, d'un organe isolé (ex : contraction d'artère isolée, ...) ou de l'organisme entier (ex : augmentation de la pression artérielle).

3.2. Action pharmacologique : Conséquence immédiate de l'interaction entre un ligand et son récepteur. Cette action est délimitée au niveau de la cellule et est constituée de cascades biochimiques plus ou moins complexes incluant la transduction du signal et la signalisation intracellulaire.

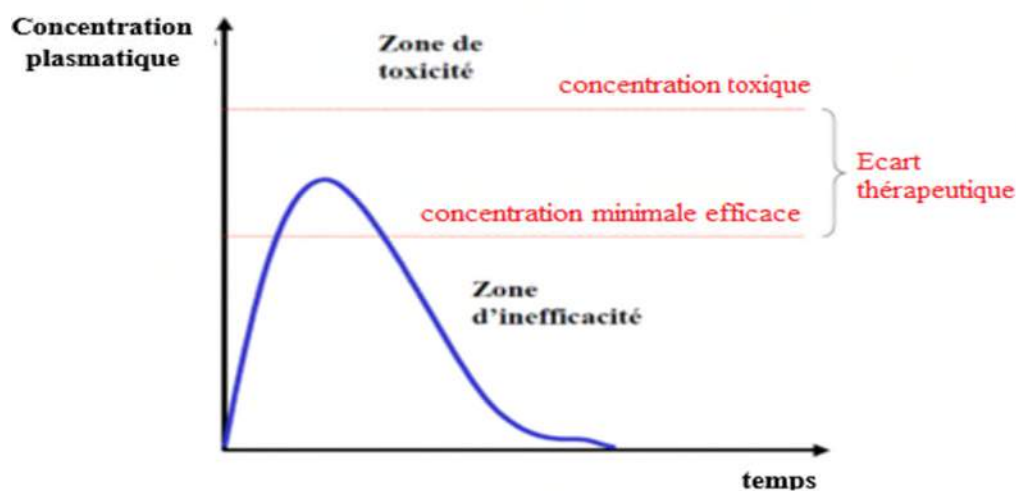


Figure 1 : Représentation des limites de l'écart thérapeutique délimité par la concentration minimale efficace et la concentration toxique.

3.3. Transduction : mécanisme de genèse d'un second messager intracellulaire à partir d'un ligand extracellulaire. Action délimitée au niveau de la membrane cytoplasmique.

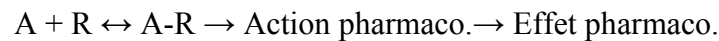
Exemples : certains neuromédiateurs et hormones produisent comme second messagers intracellulaires (AMP_c , IP_3 , Ca^{2+} ...).

3.4. Signalisation intracellulaire : étapes biochimiques intracellulaires comprises entre le second messager et l'effet biologique cellulaire.

3.5. Effet pharmacologique : C'est la conséquence finale de l'action pharmacologique. L'effet est souvent mesuré au niveau de la cellule entière du tissu ou de l'organe (exemple potentiel d'action, contraction...). Les paramètres du phénomène biologique quantifié pouvant être l'amplitude, la fréquence, la cinétique, l'état stationnaire (tonus basal par exemple), etc **(1)**.

3.6. Agonistes et antagonistes pharmacologiques :

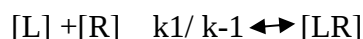
- Agoniste : analogue d'un médiateur chimique endogène **capable** de provoquer une activité intrinsèque après interaction avec son récepteur spécifique **(2)**.



- Antagoniste : analogue d'un médiateur chimique endogène **incapable** de provoquer une activité intrinsèque après interaction avec son récepteur spécifique. Il ne possède donc pas d'action propre. Son effet pharmacologique est le résultat d'une opposition à l'action d'un médiateur chimique endogène ou d'un agoniste $A' + R \leftrightarrow A'-R$ **(2)**

3.7. Données théoriques de la liaison au récepteur :

La liaison du ligand au récepteur est une liaison spécifique qui déclenche un effet biologique ou au contraire bloque cet effet. La liaison ligand-récepteur est une réaction réversible, l'étude de cette liaison utilise un modèle dit loi d'action de masse.



avec

k_1 : constante cinétique d'association en $\text{M}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$

$k-1$: constante cinétique de dissociation en $\text{M}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$

$[L]$: concentration de ligand libre en mol/l

$[R]$: concentration de récepteur libre en mol/l

[LR] : concentration de complexe ligand-récepteur en mol/l

KD ou KA (ou KB) = $k_{-1}/k_1 = [L] \times [R]/[LR]$

Selon la nomenclature actuelle la constante de dissociation à l'équilibre KD est nommée KA pour les agonistes et KB pour les antagonistes.

4. Approche expérimentale fonctionnelle : courbe dose-réponse (2-4) :

La courbe dose-réponse (ou dose-action, dose-effet) est une donnée de base en pharmacologie : l'effet pharmacologique est mesuré pour des doses croissantes de la substance à étudier.

La recherche de la relation dose-réponse d'une molécule est indispensable pour obtenir une information quantitative sur l'importance de l'effet pharmacologique et pour comparer entre elles différentes molécules.

L'effet pharmacologique est mesuré pour des doses croissantes de la substance à étudier, cet effet pharmacologique peut être mesuré sur des modèles *in vivo* (chez l'Homme ou chez l'animal) ou bien sur des organes isolés (modèles *ex vivo*, par exemple mesure de la réponse contractile sur des artères isolées).

La courbe dose-réponse forme une courbe asymptotique qui peut être transformée en une sigmoïde en utilisant des coordonnées semi-logarithmiques.

L'effet mesuré peut être exprimé en valeur absolue ou en pourcentage de l'effet maximum.

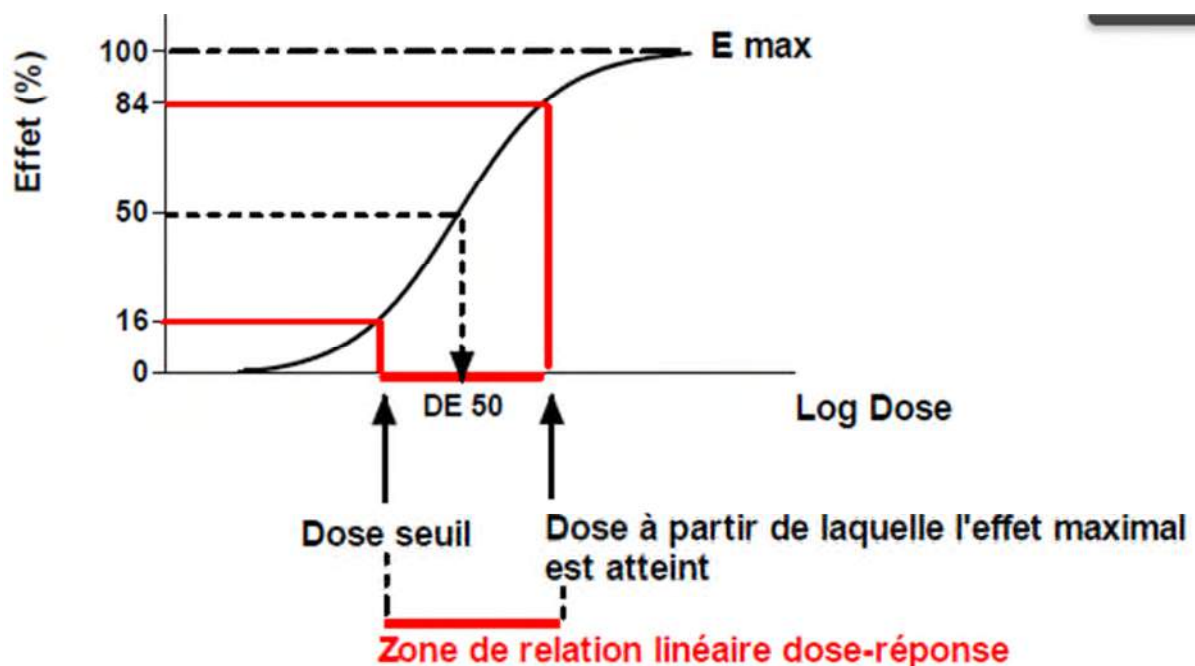


Figure 2 : La courbe dose-réponse

La courbe dose-réponse permet de déterminer deux paramètres importants :

- la dose seuil : dose à partir de laquelle un effet apparaît
- la dose à partir de laquelle l'effet maximal est atteint.

Ces deux doses-limite encadrent les doses efficaces : A partir de la dose seuil et jusqu'à la dose donnant l'effet maximal, pour toute augmentation de dose, il y a une augmentation proportionnelle de l'effet pharmacologique. La relation est linéaire, la pente de la droite est une caractéristique de l'activité de la molécule : plus la pente est forte (raide), plus une faible augmentation de dose entraîne une forte augmentation de l'effet ce qui confère une plus ou moins bonne maniabilité du médicament.

Pour des doses supérieures à la dose qui provoque l'effet maximal : le plateau de l'effet est atteint : l'augmentation de la dose n'entraîne pas d'augmentation de l'effet pharmacologique. Au delà de la dose qui donne l'effet maximal, toute augmentation de dose est inutile car l'effet pharmacologique ne sera pas augmenté, cette augmentation de dose expose à la survenue ou à l'aggravation d'effets indésirables.

La courbe dose-effet est utilisée pour décrire un effet pharmacologique. En pharmacologie clinique, elle peut également servir à établir la relation entre posologie et effet thérapeutique ou entre posologie et effets indésirables (s'ils sont dose-dépendants).

4.1. Courbe dose réponse d'agoniste

La réponse maximale obtenue pour un effet pharmacologique varie d'un agoniste à un autre, la réponse maximale tient compte d'un facteur α propre à chaque agoniste : c'est l'activité intrinsèque de l'agoniste.

Un agoniste entier ou pur ($\alpha=1$) peut produire l'effet maximal alors qu'un agoniste partiel ($0<\alpha<1$) ne peut pas produire l'effet maximal enregistré par les agonistes entiers de ce même récepteur.

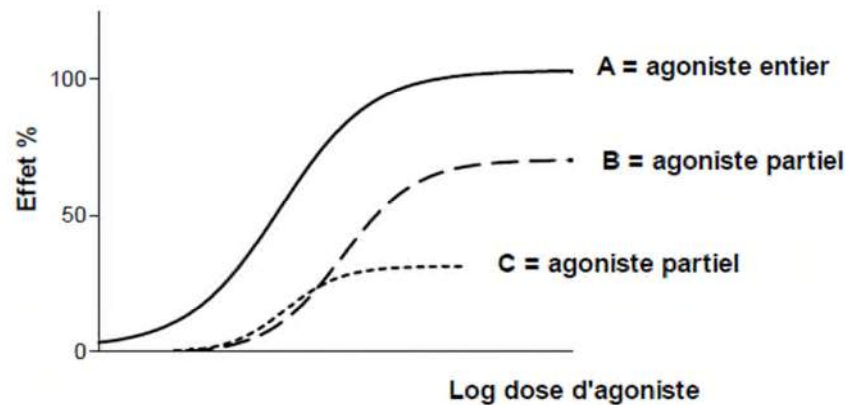


Figure 3 : La courbe dose-action d'un agoniste

La courbe dose-action (dose réponse) d'un agoniste permet de définir :

- L'efficacité : l'effet maximal = $E_{\max}$: c'est la hauteur du plateau. L'effet maximal dépend de l'activité intrinsèque de l'agoniste.
- La DE50 (dose efficace 50) : dose d'agoniste qui permet d'obtenir 50% de son effet maximum.

C'est le paramètre qui permet de quantifier l'effet d'un agoniste. La DE50 caractérise la puissance de l'agoniste.

Plus la DE50 d'un agoniste est faible, plus l'agoniste est puissant.

4.2. Distinction des notions de puissance et d'efficacité

La comparaison des courbes dose-effet obtenues pour plusieurs agonistes d'un même récepteur permet de les classer en comparant leur puissance et leur efficacité.

Sur les deux figures ci-dessous, A est plus puissant que B et C. La notion de puissance s'appuie sur celle de l'affinité : plus l'affinité d'un agoniste pour un récepteur est grande plus sa puissance est élevée.

A, B et C sont capables de produire l'effet maximal, ils ont la même efficacité et ce sont des agonistes entiers.

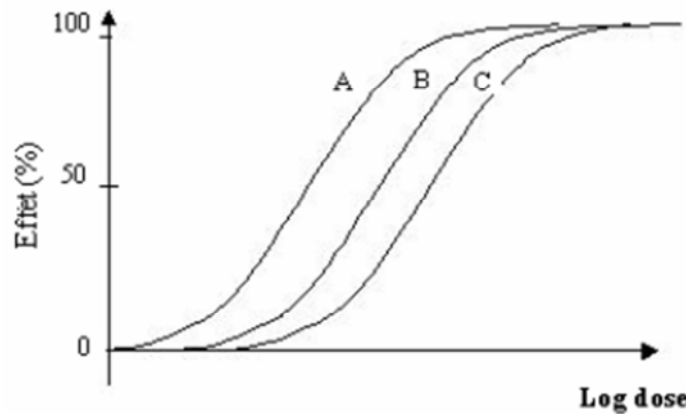


Figure 4 : La courbe dose-action des agoniste A, B et C.

4.3. Courbe dose réponse d'antagoniste :

Substance qui se lie à un récepteur spécifique sans provoquer d'effet mais qui peut ainsi bloquer l'action du médiateur endogène en s'opposant à la liaison du médiateur à son récepteur.

Deux types d'antagonistes sont décrits :

Les antagonistes compétitifs, l'antagoniste se lie sur le même site que le médiateur endogène. Il y a une compétition entre l'agoniste et l'antagoniste vis à vis du même site d'action. En présence de l'antagoniste, il est nécessaire d'augmenter la dose d'agoniste pour obtenir la même réponse qu'en son absence : les courbes dose-réponse sont déplacées (vers la droite) vers des concentrations d'agoniste plus élevées.

L'effet maximal est toujours obtenu mais avec une concentration d'agoniste plus élevée : l'antagonisme est dit surmontable ou réversible.

Le paramètre qui permet de quantifier l'effet d'un antagoniste compétitif est le pA_2 dont la détermination repose sur l'étude de l'effet de plusieurs concentrations d'antagoniste sur une gamme de concentration d'agoniste. La courbe dose-réponse de l'agoniste est déplacée vers la droite par l'antagoniste. Ce déplacement est fonction de l'affinité de l'antagoniste pour le récepteur et de la concentration d'antagoniste.

$pA_2 = -\log$ de la concentration molaire d'antagoniste pour laquelle il faut doubler la concentration d'agoniste pour avoir le même effet

$-\log = \log$ changé de signe

Plus le pA_2 est élevé plus l'affinité de l'antagoniste pour le récepteur est grande.

En pratique, $(-\log KB) = \log (\text{dose ratio} - 1) - \log [B]$ avec

dose ratio = rapport des doses (ou concentration) d'agoniste donnant le même effet après (An) et avant (A) l'addition de B,

on a $(-\log KB)$ est dénommé pA_2 quand $\log (\text{dose ratio} - 1) = 0$

$[B]$ = concentration molaire d'antagoniste correspondant aux différentes valeurs de dose ratio.

Dose ratio 1 = A_1/A , dose ratio2 = A_2/A

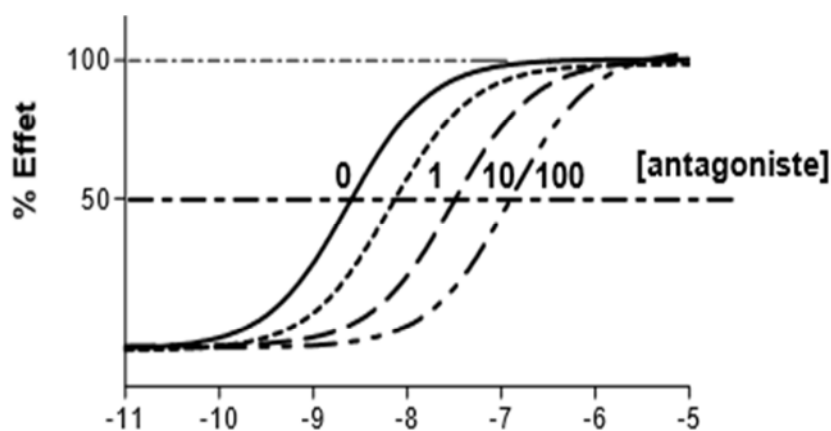


Figure 5 : La courbe dose-action d'un antagoniste compétitif.

Les antagonistes non compétitifs, l'antagoniste se lie à un autre site du récepteur. L'antagoniste n'ayant pas d'effet propre, pour évaluer l'effet d'un antagoniste il faut réaliser des courbes dose-réponse de l'agoniste avec des concentrations croissantes d'antagoniste.

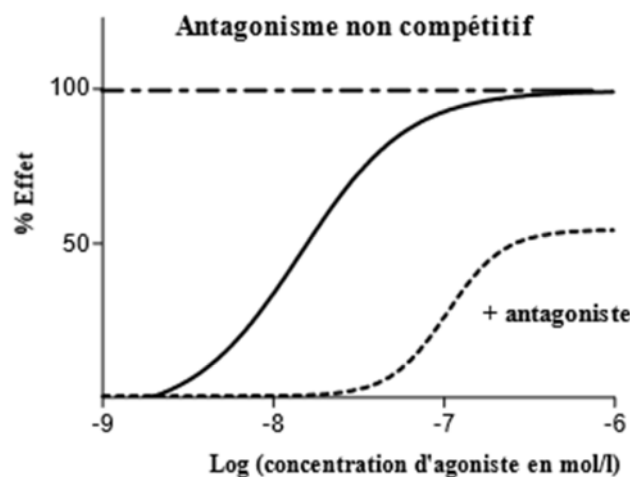


Figure 6 : La courbe dose-action d'un antagoniste non compétitif.

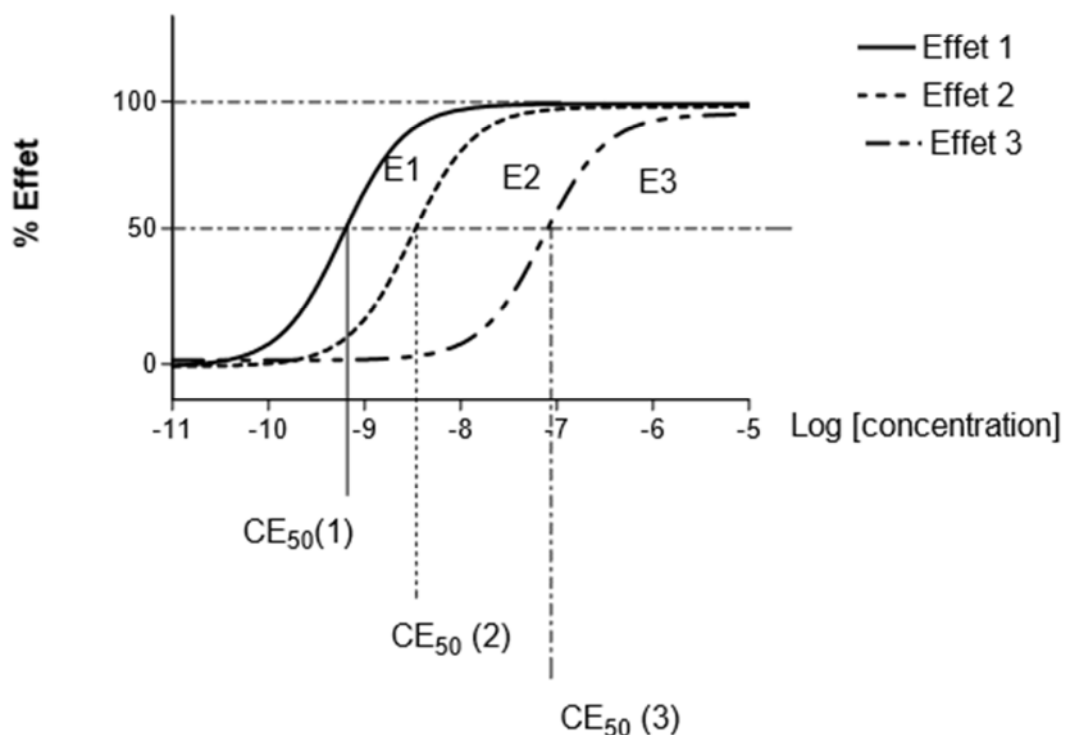
4.4. Sélectivité :

Souvent une molécule n'a pas de spécificité absolue pour un mécanisme biologique : son activité peut s'étendre à différents récepteurs mais avec des affinités plus élevées pour un récepteur donné que pour les autres. On parlera de molécule sélective pour tel ou tel récepteur. On parle de sélectivité de liaison ou de sélectivité d'effet.

La sélectivité de liaison d'un ligand pour un récepteur R1 vis à vis d'un récepteur R2 est le rapport de son affinité pour R2 sur son affinité pour R1.

En pratique on considère que L est sélectif pour R1 vis à vis de R2 si $KD2/KD1 > 100$. La sélectivité de l'effet d'un médicament pour l'effet E1

(ex : effet pharmacologique recherché) vis à vis de l'effet E2 (effet secondaire néfaste) correspond au rapport des DE_{50} (ou des CE_{50}) : $R = DE_{50} \text{ (pour E 2)} / DE_{50} \text{ (pour E 1)}$. On considère que le médicament est sélectif pour E1 vis à vis de E2 si $R > 100$ (soit + de 2 unités logarithmique).



D'après ce graphique :

- CE₅₀ (1) pour l'effet 1 est : $\log CE_{50} (1) = -9,2$ donc $CE_{50} = 6,3 \times 10^{-10} \text{ M}$
- CE₅₀ (2) pour l'effet 2 est : $\log CE_{50} (2) = -8,5$ donc $CE_{50} = 3,2 \times 10^{-9} \text{ M}$
- CE₅₀ (3) pour l'effet 3 est : $\log CE_{50} (3) = -7$ donc $CE_{50} = 10^{-7} \text{ M}$

$CE_{50} (2)/CE_{50} (1) = 5$, cette molécule n'est pas sélective pour l'effet 1 par rapport à l'effet 2.

$CE_{50} (3) / CE_{50} (1) = 159$, cette molécule est sélective pour l'effet 1 par rapport à l'effet 3.

4.5. Variabilité de la réponse pharmacodynamique :

Les effets pharmacologiques d'un médicament peuvent varier d'un individu à l'autre ou même chez un même individu indépendamment de la dose ou de la pharmacocinétique.

Elle s'exprime par l'apparition d'une réponse inhabituelle, au médicament. On peut observer un patient « hypo réactif » ou « hyper réactif » selon que l'intensité de la réponse à une dose donnée est plus faible ou plus importante que celle observée chez la majorité des individus.

Cette variabilité pharmacodynamique peut être liée à :

- l'état physiologique (âge, grossesse) ou pathologique (insuffisance rénale, insuffisance respiratoire...) du patient.
- aux interactions médicamenteuses
- la sensibilité réceptorielle individuelle d'origine génétique ou non : il existe des polymorphismes de certains récepteurs qui expliquent la différence de réponse pharmacologique, par exemple la clozapine aurait un effet neuroleptique plus marqué chez des patients présentant les génotypes T102/- et His 452/His 452 du récepteur 5HT_{2A} à la sérotonine.
- aux effets propres du médicament : tolérance, dépendance

5. La tolérance correspond à la diminution de l'effet pharmacologique d'une dose de médicament lors de l'administration répétée de cette même dose. Pour retrouver l'effet de la dose initiale, il est nécessaire d'augmenter la dose administrée. Lorsque la tolérance apparaît rapidement, dès les premières doses (3).

a. La tolérance croisée : La tolérance produite par l'administration d'un médicament peut entraîner aussi une tolérance aux effets d'autres médicaments appartenant à la même classe pharmacologique.

b. La tolérance partielle : La tolérance à un médicament peut se développer pour tous ses effets pharmacologiques ou seulement pour une partie de ses effets (Par exemple, lors de l'administration chronique de morphine, une tolérance à ses effets analgésique et dépressueur respiratoire se développe alors qu'il n'y a pas de tolérance pour son effet constipant et son effet myotique.

6. Pharmacodépendance (5):

La pharmacodépendance est définie comme : l'usage répété, compulsif d'un médicament ou d'un produit non médicamenteux pour le plaisir chimique qu'il procure ou pour éviter les effets désagréables de sa suppression.

La pharmacodépendance évoque : une dépendance physique et psychique :

- La dépendance physique se caractérise par l'apparition de troubles physiques (syndrome) lors du sevrage du médicament ou lors de l'administration d'un antagoniste du médicament.
- La dépendance psychique correspond à l'apparition d'un état compulsif poussant à prendre le médicament pour avoir des sensations de plaisir.

Plusieurs médicaments agissant sur le système nerveux central entraînent un phénomène de dépendance lors de leur usage chronique, tels que les analgésiques opioïdes, les barbituriques, les benzodiazépines.

7. La clairance plasmatique : est définie comme le volume de plasma totalement épuré du médicament par unité de temps. (Une clairance est mesurée en unités de débit par exemple des ml/min) (6,7).

On distingue la clairance d'un organe et la clairance totale (somme des clairances des différents organes).

7.1. Clairance d'un organe :

La clairance d'un organe correspond à la quantité de sang qui traverse cet organe et qui va être totalement débarrassée du médicament par unité de temps.

Elle est égale au produit du débit sanguin dans l'organe par le coefficient d'extraction de l'organe :

$$Cl = Q \times E$$

où Cl = la clairance, Q le débit sanguin et E le coefficient d'extraction.

Le coefficient d'extraction se calcule selon :

$$E = C_A - C_V / C_A$$

où : C_A est la concentration du médicament à l'entrée de l'organe, C_V est la concentration du médicament à la sortie de l'organe.

La capacité d'un organe à éliminer un médicament est ainsi exprimée par la fraction du flux sanguin le traversant qui est complètement épurée du médicament par unité de temps.

Cette fraction est définie comme le coefficient d'extraction E. Les médicaments peuvent ainsi être divisés en plusieurs groupes selon leur comportement au niveau de l'organe. On définit classiquement les médicaments :

- fortement extraits si $E > 0,7$
- moyennement extraits quand $0,3 < E < 0,7$
- faiblement extraits quand $E < 0,3$

7.2. Clairance totale :

La clairance totale (ou clairance corporelle ou clairance plasmatique) est égale à la somme des clairances des différents organes, c'est-à-dire la clairance rénale et la clairance non rénale (généralement hépatique).

Elle correspond au rapport de la dose injectée par voie intraveineuse à l'aire sous la courbe des concentrations sanguines ou plasmatiques obtenues :

$$Cl = \frac{\text{Dose i.v.}}{\text{AUC i.v.}}$$

Ou pour une administration orale :

$$Cl = F \cdot \frac{\text{Dose orale}}{\text{AUC orale}}$$

Avec F = biodisponibilité absolue.

8. Clairance hépatique :

La clairance hépatique se décompose donc en : clairance métabolique et clairance biliaire.

La clairance hépatique métabolique dépend de :

- la quantité de médicament arrivant à l'organe, qui dépend du débit sanguin ;
- la fixation aux protéines plasmatiques, puisque seule la fraction libre peut être captée par l'hépatocyte ;
- la clairance intrinsèque, c'est à dire la capacité du foie à métaboliser le médicament, qui dépend de l'activité de(s) enzyme(s) responsable(s)
- du coefficient d'extraction hépatique.

9. La clairance rénale : rend compte de l'importance de l'élimination urinaire (6,7):

$$\text{Clairance rénale (ml/min)} = U \times V / P$$

V = volume des urines recueillies pendant la période de clairance (ml/min)

U = concentration urinaire (par ex en mg/ml)

P = concentration plasmatique (par ex en mg/ml) La clairance rénale peut être exprimée comme un débit mais est souvent rapportée au poids et à la taille (abaques) et exprimée en ml/min/1,73 m².

9.1. Mécanismes :

Les deux structures qui sont impliquées dans l'élimination rénale sont le glomérule et le tubule ; les médicaments peuvent être filtrés, sécrétés ou réabsorbés. En général, ces mécanismes se superposent :

$$\text{Excrétion urinaire} = \text{Filtration} + \text{Sécrétion} - \text{Réabsorption.}$$

La filtration glomérulaire La filtration dépend du poids moléculaire, de la fixation aux protéines et du débit de filtration glomérulaire. Elle est évaluée par la clairance de la créatinine endogène. La clairance glomérulaire est d'environ 120 ml/min pour un sujet masculin adulte de 70 kg. Un médicament qui est totalement éliminé par filtration glomérulaire sans être sécrété ni réabsorbé a une clairance proche de la clairance de la créatinine.

La sécrétion tubulaire La sécrétion est le résultat d'un transport actif qui a comme propriétés d'être saturable, d'utiliser de l'énergie pour son fonctionnement et de pouvoir être inhibé (inhibition compétitive). Elle a lieu au niveau des tubules rénaux. Exemple : le transport d'acide urique qui peut être inhibé par le probénécide.

La réabsorption tubulaire est le passage d'une molécule de la lumière du néphron vers le sang. Elle peut se faire selon 2 mécanismes :

– Réabsorption tubulaire active : nécessitant de l'énergie, a lieu au niveau du tubule proximal essentiellement. Elle concerne les substances endogènes (Na, K, acide urique, acides aminés, glucose) et les médicaments ayant des structures proches de ces substances endogènes (ex Li, alpha-méthyl-DOPA)

– Réabsorption tubulaire passive : tout au long du néphron, par diffusion passive.

9.2. Influence de la lipophilie, du pH et du pKA sur la réabsorption tubulaire passive :

Le processus de réabsorption tubulaire passive dépend :

- du gradient de concentration : il faut que la concentration de la molécule réabsorbée soit plus importante dans l'urine que dans le plasma
- du coefficient de partage de la molécule ($\log P$)
- du pourcentage de fraction non ionisée présente dans l'urine qui dépend du pH urinaire et du pK_a de la molécule.

Une molécule doit être suffisamment liposoluble et sous sa forme non ionisée pour être réabsorbée. Le pH urinaire influence le pourcentage de forme non ionisée pour les acides faibles de pK_a compris entre 3 et 7,5 et pour les bases faibles de pK_a entre 6 et 12.

L'alcalinisation des urines favorise l'élimination urinaire des acides faibles.

L'acidification des urines favorise l'élimination urinaire des bases faibles.

Exemple :

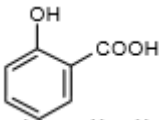
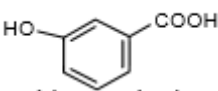
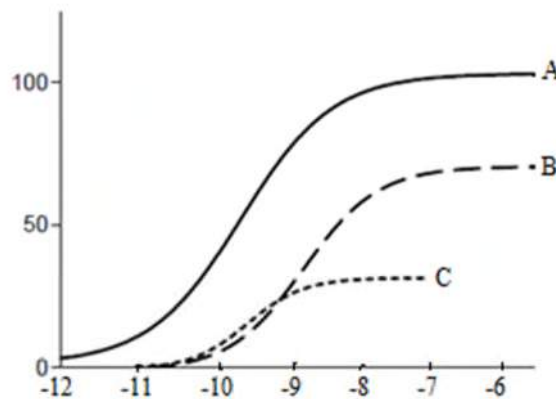
	Acide salicylique 	Acide métahydroxybenzoïque 
pKa	3	4
$\log P$	2,9	0,01
% de réabsorption tubulaire	0,80 (urines pH 6,4) 0,20 (urines pH 8,1)	0,35 (urines pH 6,2) 0,30 (urines pH 7,6)

Tableau 1 : Comparaison de l'acide salicylique et de l'acide métahydroxybenzoïque.

Selon le pH urinaire, une réabsorption tubulaire peut se produire : la réabsorption de l'acide salicylique est augmentée lorsque les urines sont acides (à pH acide, la fraction non ionisée est plus importante). Par contre, bien que l'acide métahydroxybenzoïque ait un pK_a comparable à celui de l'acide salicylique, sa réabsorption n'est pas influencée par le pH : la liposolubilité de la forme non ionisée est faible et diffusera difficilement à travers les membranes. La différence entre ces deux substances est une liposolubilité plus importante de l'acide salicylique qui favorise un mécanisme de diffusion des urines vers la circulation sanguine

Exercices : Dans cette partie, on donne quelques exercices d'application du chapitre I.

Exercice 1 : On donne des différentes courbes de trois agoniste pour le même récepteur :



1. Définissez les termes agoniste et récepteur.
2. Nommez les axes x et y et le type des courbes, en précisant le type de chaque agoniste.
3. Calculez la CE_{50} et la CE_{100} pour chaque produits.
4. Déterminez le produit le plus sélectif.
5. Supposons que A sera complètement libéré dans 6h. Quelle est le nombre de prise donné pour administrer ce agoniste ? Donnez la courbe de distribution du médicament dans 24h.

Exercice 2 : Le médicament contenant l'agent actif " Hydrochlorure de procaine " est utilisé pour l'inflammation des reins. Le medecin a précisé deux prise par ours pour un adulte de 70 Kg, la dose de l'agent actif est de 250mg/p. Une analyse d'urine a été faite durant la journée pour déterminer la concentration de l'agent actif, la concentration déterminée est de 60mg/. La vitesse de découlement d'agoniste dans le sang est de 130 μ l/min.

- 1- Combien durera le temps de libération de l'agent actif ?
- 2- Définissez le phénomène qui permet le passage de l'agent actif dans l'urine et précisez le mécanisme.
- 3- Calculez le coefficient d'extraction et la CI.
- 4- Calculez la CI rénale.

Exercice 3 : On donne les courbes dose-effet obtenues au cours d'une expérimentation chez le chien avec deux diurétiques : le furosémide et le cyclothiazide.

Sur la figure A où l'activité natriurétique de ces deux diurétiques est exprimée en valeur absolue (mmol/kg/5h), l'excrétion urinaire du Na⁺ provoquée par le furosémide est nettement plus élevée que celle induite par le thiazidique. Le furosémide est plus efficace que le cyclothiazide.

Sur la figure B où la réponse est exprimée en pourcentage de l'effet maximum respectif de chacune des substances, on observe que le furosémide a une DE₅₀ de 60 mg/kg ; par contre, le cyclothiazide a une DE₅₀ de 0,05 mg/kg. Le cyclothiazide est plus puissant que le furosémide.

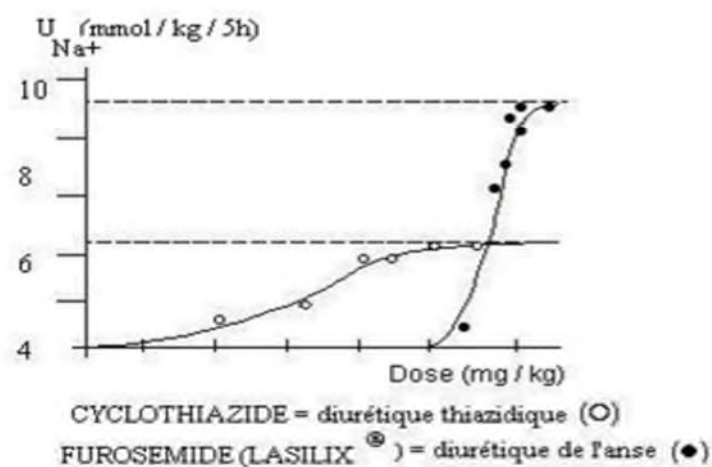


Figure A

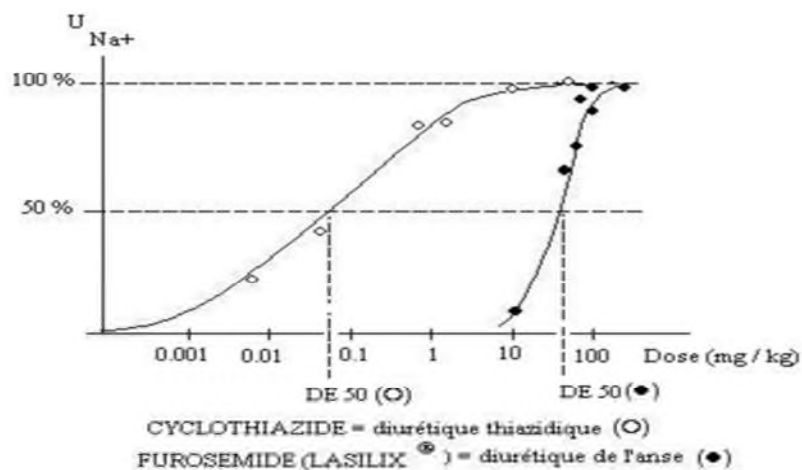
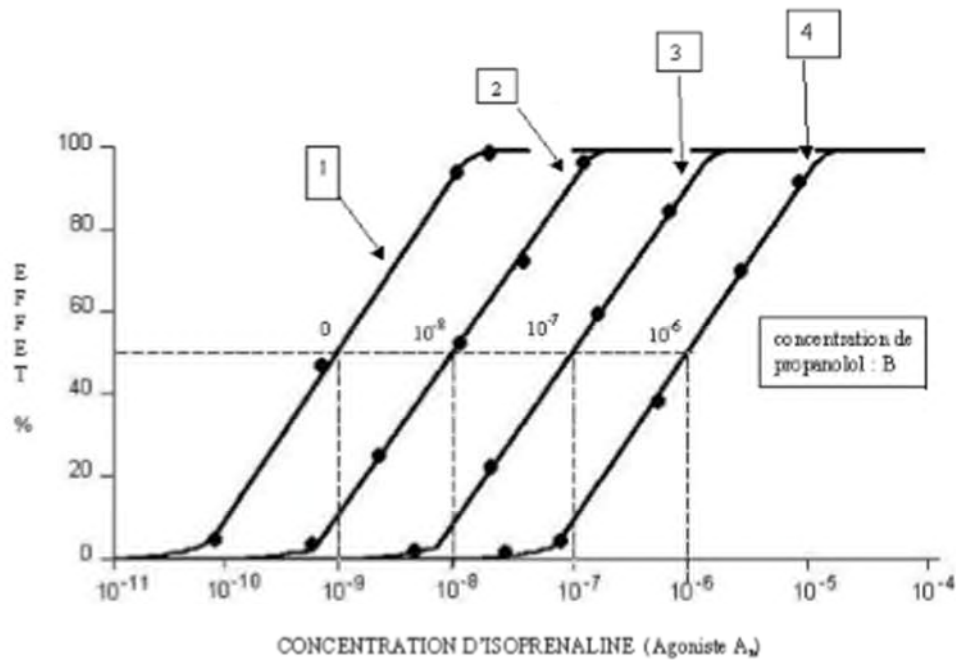


Figure B

Comparer les notions de puissance et d'efficacité qui sont illustrées à l'aide des courbes ci dessous.

Exercice 4 : calculer le pA_2 du propranolol (antagoniste β adrénergique) établi à l'aide des courbes dose- réponse d'isoprénaline (agoniste β adrénergique).



B = concentration de l'antagoniste
 A_2 = concentration de l'agoniste

1- Introduction :

La pompe H^+/K^+ ATPase ou pompe à protons est une enzyme magnésium-dépendante qui assure l'échange d'un proton contre un ion potassium à travers une membrane. Elle est présente au niveau du colon, du rein, mais surtout de l'estomac où elle est particulièrement active.

Au niveau de l'estomac, cette pompe assure la sécrétion de protons responsables de l'acidité du liquide gastrique. Elle génère un gradient de pH de plus de 6 unités : alors que le pH du sang est de 7,3, celui du liquide gastrique est voisin de 1. La pompe à protons est située au pôle apical, c'est-à-dire luminal, des cellules pariétales de la muqueuse gastrique. Elle présente beaucoup d'analogie avec la pompe $Na^+/K^+-ATPase$ (8).

Elle échange un ion potassium contre un proton d'une manière électroneutre, c'est-à-dire sans modification de la polarisation cellulaire. L'énergie requise pour assurer cet échange est fournie par l'hydrolyse de l'ATP synthétisée par les mitochondries. La sécrétion de Cl^- est probablement couplée à celle du K^+ qui est recyclé. Le principal stimulant de la pompe $H^+/K^+-ATPase$ est la prise d'aliments qui agit par libération d'histamine, de gastrine et d'acétylcholine, lesquelles activent, par l'intermédiaire de l'AMP cyclique ou du calcium, les protéines kinases qui, elles-mêmes, activent la $H^+/K^+-ATPase$.

2- Les antisécrétoires : Ils réduisent de façon très importante (95 %) la sécrétion acide gastrique sans modification du volume de sécrétion, ni de la motricité gastrique. Leur durée d'action est prolongée (>24 heures). Leur efficacité est supérieure. Ils peuvent même abolir complètement la sécrétion gastrique à fortes doses (8).

2- Classification des antisécrétoires : Il existe deux classe :

2.1. Les inhibiteurs des récepteurs H_2 à l'histamine (cimétidine, ranitidine, famotidine, nizatidine) inhibent fortement la sécrétion gastrique acide, basale et stimulée par un repas ou par différents stimulants pharmacologiques.

2.1.1 . Caractères généraux des Anti- H_2 : dérivent tous de l'histamine

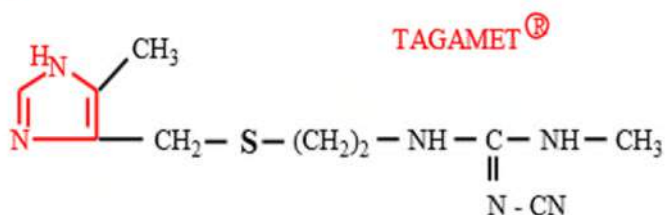
- Cycle pentagonal (imidazole, thiazole, furane)
- Molécules polaires, hydrophiles
- Extrémité terminale polarisée, plane, segment-clé de l'activité antagoniste :
 - groupe guanidine porteur d'un groupe cyano : cimétidine
 - groupe amidine porteur d'un groupe nitroéthène : ranitidine et nizatidine

- groupe amidine porteur d'un groupe sulfonyl : famotidine
- différenciation sur la chaîne portée par l'hétérocycle :
 - chaîne allyle neutre : cimétidine
 - chaîne à caractère basique : autres molécules
- caractère acide dû aux groupements attracteurs d' e^-
- molécules peu lipophiles : barrière hémato-méningée

segment « clé » = tidine inhibition H₂

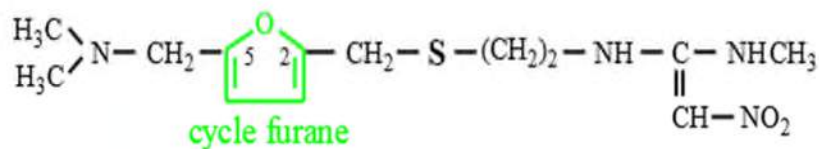
2.1.2. Quelques Médicaments (9) :

CIMETIDINE



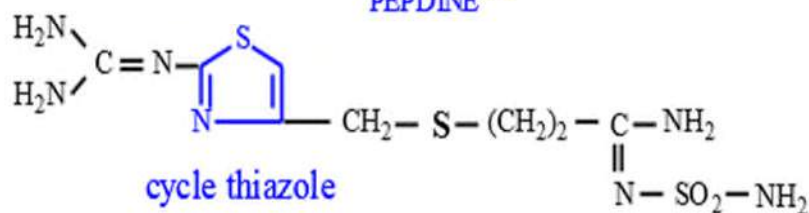
RANTIDINE

AZANTAC®, RANIPLEX®



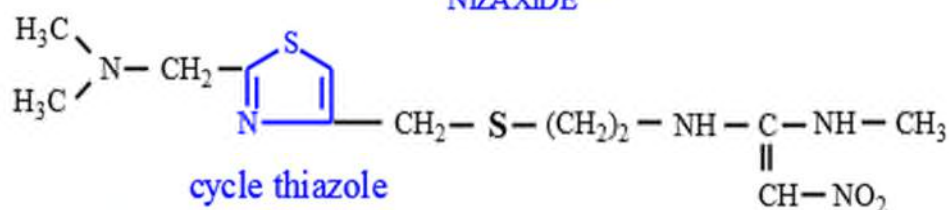
FAMOTIDINE

PEPDINE®



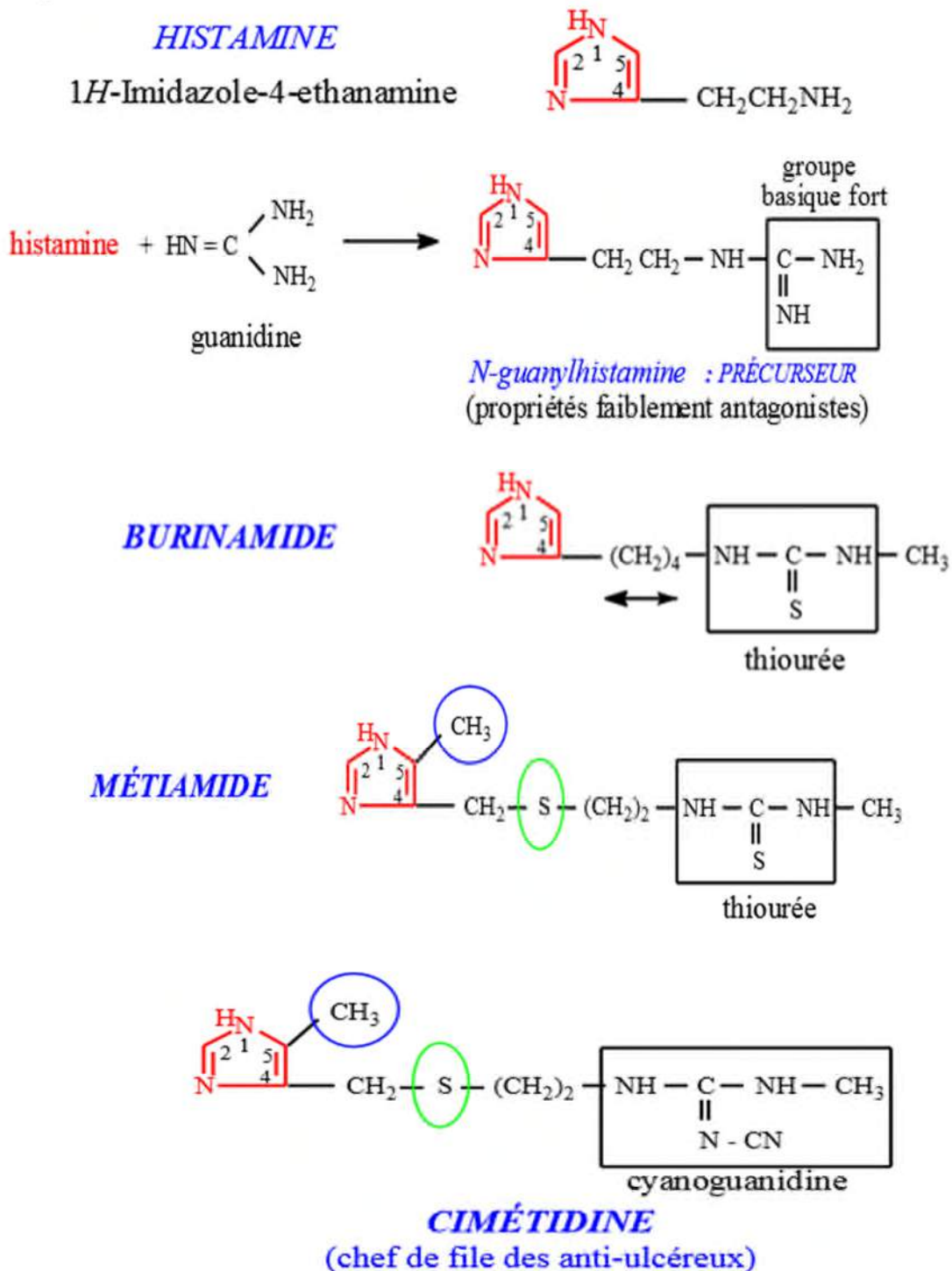
NIZATIDINE

NIZAXIDE®



2.1.3. Relation structure et activité (9-11) :

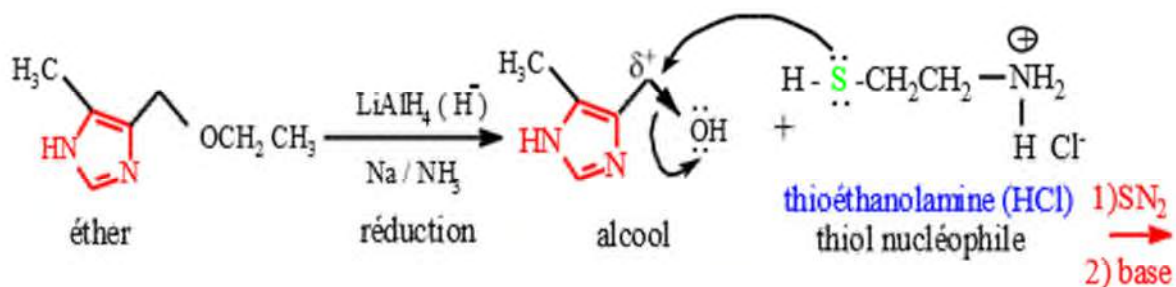
Point de départ des recherches : L'histamine et ses modulations structurales.

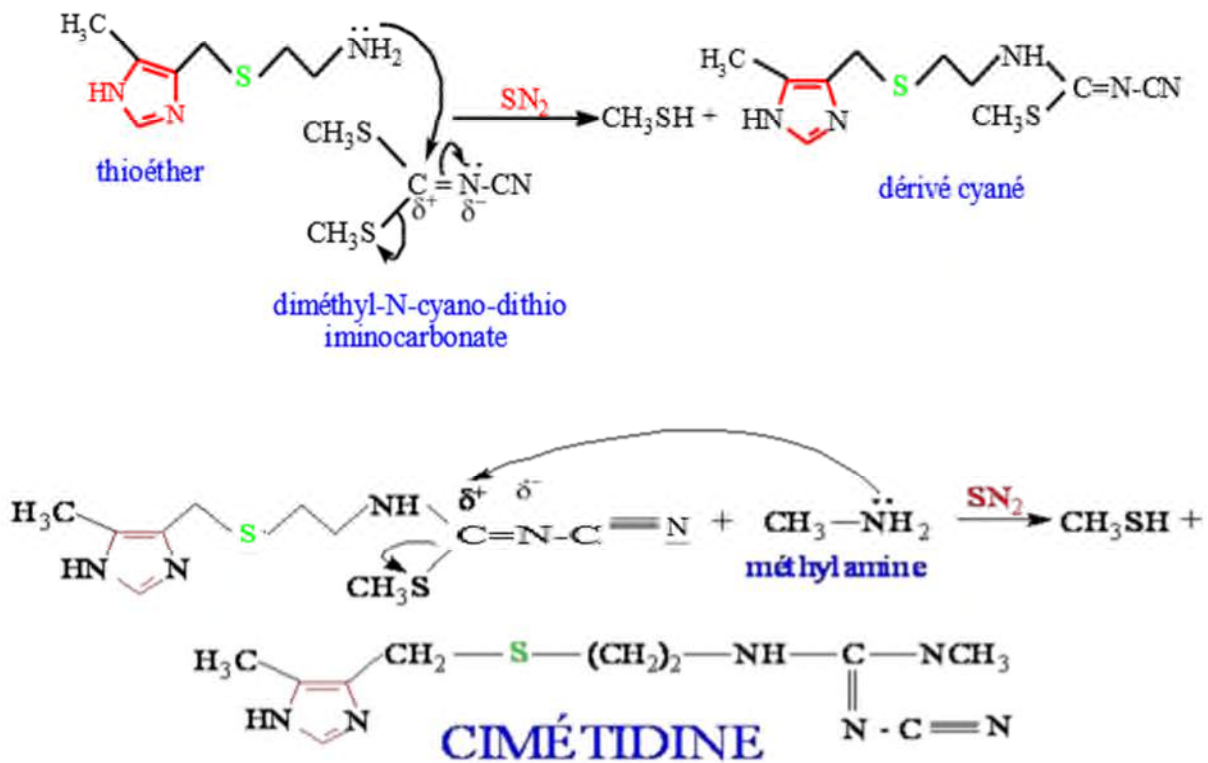


2.1.4. Caractères pharmacologiques généraux :

- **Efficacité** moindre car seule la composante histaminique est inhibée.
- **Posologie** : administration bi quotidienne de préférence mono quotidienne le soir (concentration maximum la nuit et la sécrétion acide nocturne est bloquée); à poursuivre 4 à 8 semaines.
- **Précautions d'emploi** : nécessaires seulement en cas d'insuffisance rénale
 - * Contrôle de la cimétidine interfère avec le métabolisme oxydatif de nombreux médicaments : son effet inhibiteur sur les cytochromes P450 hépatiques peut réduire le métabolisme des médicaments normalement détoxifiés par ce système enzymatique
 - * ranitidine : 5 à 10 fois –d'affinité pour le cytochrome P450
 - * famotidine et nizatidine n'interfèrent pas avec le cytochrome P450
- **Effets secondaires** : leur fréquence est faible :
 - * Diarrhée (1 à 3%)
 - * Céphalées (2 à 3%)
 - * Fatigue (2%)
 - * Myalgies (2%)
 - * Constipation (1%)
 - * Somnolence (1 à 2%)
- **Emplois** : ulcères gastriques et duodénaux (≈ 60% guérison) syndrome de Zollinger-Ellison (≈ 55 à 90% guérison) reflux gastro-oesophagien

2.1.5. Synthèse de la Cimétidine (12) :





2.2. Les inhibiteurs de la pompe à protons (oméprazole, lansoprazole et pantoprazole) sont des anti- sécrétoires gastriques qui agissent en inhibant l'activité enzymatique de l'ATPase H + K + au niveau de la cellule pariétale gastrique. Leur activité antisécrétoire est puissante et prolongée (8).

2.2.1. Caractéristiques :

Leur mécanisme d'action original, leur puissance et leur longue durée d'action.

2.2.2. Les Produits disponibles : Quatre produits sont disponibles :

Oméprazole (MOPRAL®, ZOLTUM®)

Lansoprazole (OGAST®, LANZOR®)

Pantoprazole (EUPANTOL®, INIPOMP®)

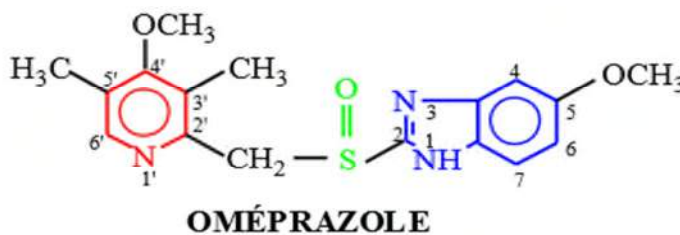
Rabéprazole (PARIET®)

2.2.3. Caractères généraux des Ipp

1. Grande parenté structurale de ces différents composés liée.

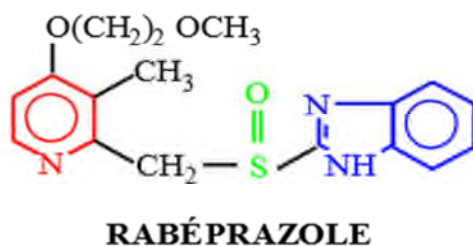
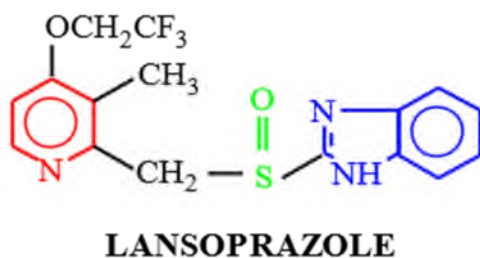


Au groupe sulfinyl S=O, en pont entre les 2 cycles :



5-méthoxy-2-[[[4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridinyl)méthyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole

(configuration S, sinistère, du soufre asymétrique: **ésoméprazole** : INEXIUM® : RGO)



2-[[[4-(3-méthoxy-propoxy)-3-méthyl-2-pyridinyl)méthyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole

2. Segment Clé "PRAZOLE" indique une activité inhibitrice de la pompe à protons.
3. Squelette de type pyridinylméthylsulfinylbenzimidazole (atome de S chiral).
4. Tous ces composés sont des promédicaments = avec le pH acide de l'estomac, ils sont transformés en sulfénamides, qui se fixent irréversiblement à des résidus cystéine situés en périphérie de la pompe à protons.

5. Pour le taux de récurrences après l'arrêt du traitement = Trithérapie éradiquer le germe responsable des inflammations :

- 1 IPP qui diminue la sécrétion d'HCl
- 2 antibactériens : nitro-imidazole + AB

2.2.4. Mécanisme d'action :

1. Ils inhibent irréversiblement la pompe à protons
 - qui dépend de la H⁺/K⁺-ATPase,
 - qui contrôle la sécrétion des H⁺ par la cellule pariétale
2. Ce sont des bases faibles pK_a ≈ 4 (oméprazole, pantoprazole et lansoprazole) pK_a ≈ 5 (rabéprazole) qui se concentrent de façon sélective dans les espaces de pH acide < 4 localisés dans les canaux sécrétoires des cellules pariétales, où elles seront transformées en composés actifs
3. Ils inhibent plus de 90% de la sécrétion gastrique en produisant une achlorhydrie.
4. Pro-médicaments inactifs, transformés par protonation en milieu acide en sulfénamides tétracycliques qui se lient par covalence avec les groupements thiols SH de l'enzyme (H⁺/K⁺- ATPase) afin de former des ponts disulfures qui bloquent la pompe pour une longue durée.

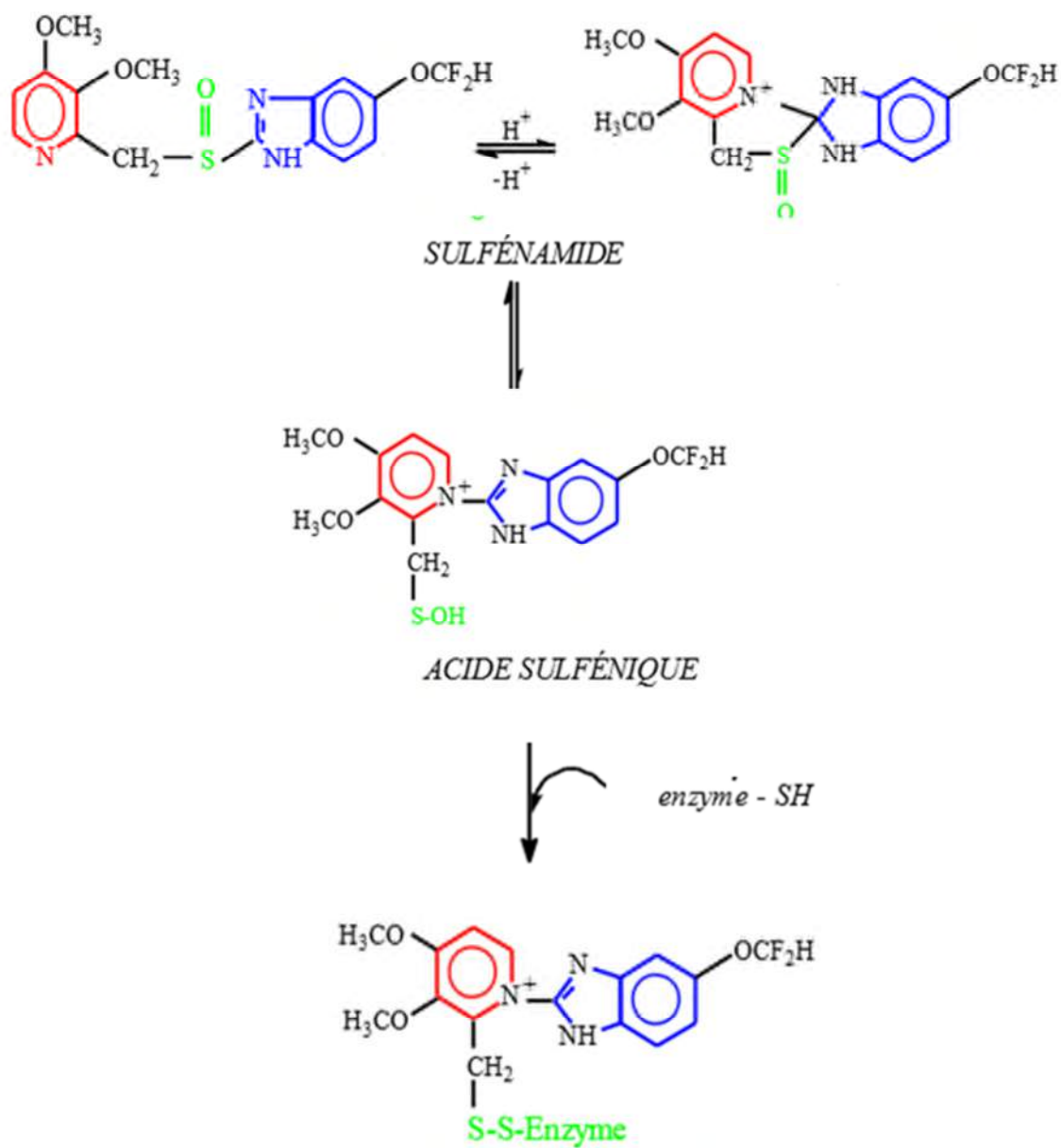


Figure 7 : Mode d'action du Patoprazole

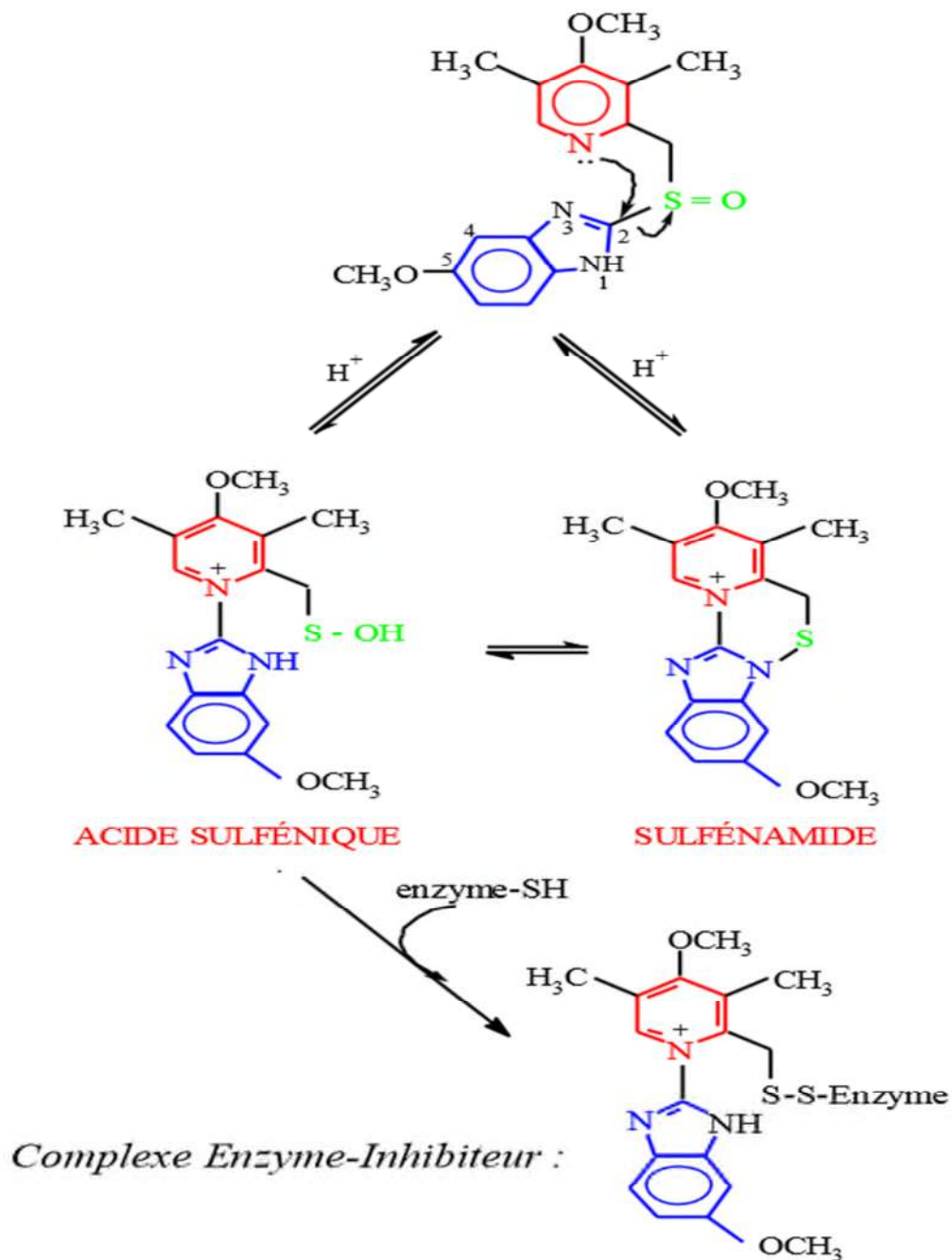


Figure 8 : Mode d'action de l'Oméprazole.

2.2.4. Caractères pharmacologiques des IPP (8-11) :

- Administration obligatoire sous forme de micro-granules gastro-résistantes pour éviter la formation de sulfénamide dans la lumière gastrique.
- Concentration du sulfénamide dans les canalicules des pariétales donc :
 - peu d'action des IPP sur les autres pompes ioniques de l'organisme,
 - durée d'action + longue que celle des antiH2,
 - 1 seule prise/jour suffit.

- L'effet anti-sécrétoire des IPP est dose-dépendant
 - ◆ de J0 à J5 avant de se stabiliser
 - ◆ effet anti-sécrétoire est durable (>24h)
 - ◆ pas de corrélation entre la concentration plasmatique de l'IPP et son effet.
- Spécificité d'action liée
 - à la distribution sélective de l'ATP-ase H⁺/ K⁺
 - à l'obligation d'un milieu acide pour catalyser la conversion en métabolite actif et accumuler la molécule protonée et le cation sulfénamide à côté de l'enzyme cible.
- Indications thérapeutiques : ulcères de l'œsophage, estomac, duodénum utilisés dans le syndrome de Zollinger-Edison, s'il ne cède pas avec les antiH2.
- Vitesse d'absorption et pics de concentration maximale si ingestion pendant les repas (Lansoprazole et Pantoprazole)
- Élimination des IPP : essentiellement hépatique non génératrice de métabolites actifs aussi voie urinaire.
- Effets indésirables : bonne tolérance des IPP (celles des anti-H2)
 - Troubles gastro-intestinaux
 - Troubles cutanés (rash) Céphalées, vertiges.

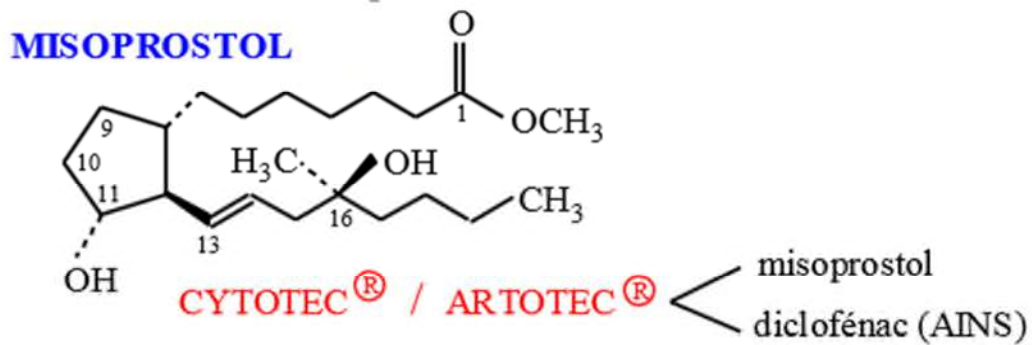
2.2.5. Autres Médicaments (11) :

✓ **MISOPROSTOL** : C'est un analogue synthétique de la prostaglandine PGE1. Son rôle est supérieur dans le maintien de l'intégrité de la barrière muqueuse gastro-intestinale.

Il est utilisé pour prévenir ou soigner les lésions dues aux AINS et Anti-Pyrétiques la cyclo-oxygénase de type I (COX1) intervient dans les voies de synthèse des PGE, or ces médicaments (AINS, anti-pyrétiques = aspirine) inhibent la COX1, donc ils réduisent la synthèse des PGE des cellules de la muqueuse gastrique, d'où

- érosions.
- moindre cicatrisation des ulcères,
- de la sécrétion acide

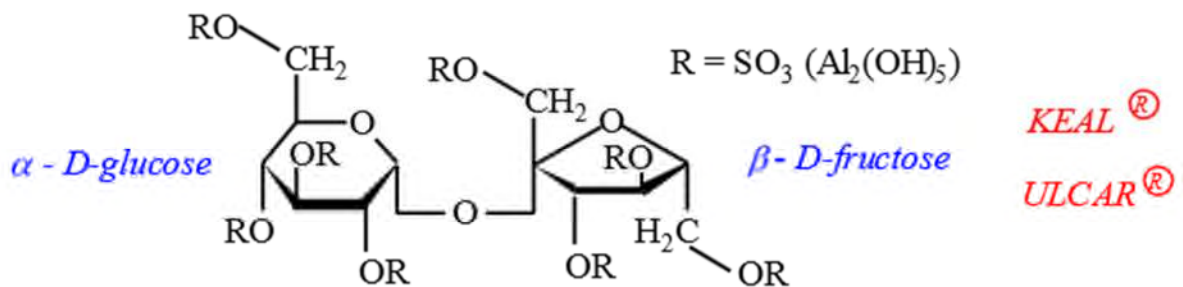
L'intérêt est d'associer la prise de MISOPROSTOL avec ces médicaments.



Ester méthylique de l'acide 11,16-Dihydroxy-16-méthyl-9-oxoprost-13-en-1-oïque

- **ACTION** : réduit la sécrétion acide gastrique basale
- **Soluble dans l'eau** ; actif par voie orale
- **POSOLOGIE** : 800 g en 4 prises (3 < chaque repas et une 30' < coucher).
- **ELIMINATION** par voie rénale
- **METABOLISATION** sous forme dé-estérifiée
- **EFFETS INDESIRABLES** : constipation, diarrhée, vomissements, réaction allergique.

✓ **SUCRALFATE** : Composé d'Octosulfate de Saccharose et d'Hydroxyde de Polyaluminium.



- **MODE d'ACTION** quand le pH < 4, il y a polymérisation étendue et transformation du sucralfate en un gel visqueux qui se fixe sur l'ulcère par liaison avec ses protéines : le gel colle aux cratères de l'ulcère, d'où cicatrisation possible.

La réaction se poursuit par la consommation de l'acide gastrique par les ions $Al(OH)^{5+}$ jusqu'à ce qu'une partie de l'octosulfate de saccharose soit totalement libre d'ions Al^{3+} .

Conservation des propriétés visqueuses et émulsifiantes tant que pH duodéal constant.

Le sucralfate :→ le nombre d'Hélicobacter Pylori

→ son adhérence à la muqueuse gastrique.

Les anti-acides et les aliments ne modifient pas les propriétés d'adhésion du gel.

- **POSOLOGIE** : 4 prises de 1g/jour (une heure < chaque repas et < coucher) vacuité de l'estomac 4 à 8 semaines.

- **ÉLIMINATION** : voie fécale (90%).

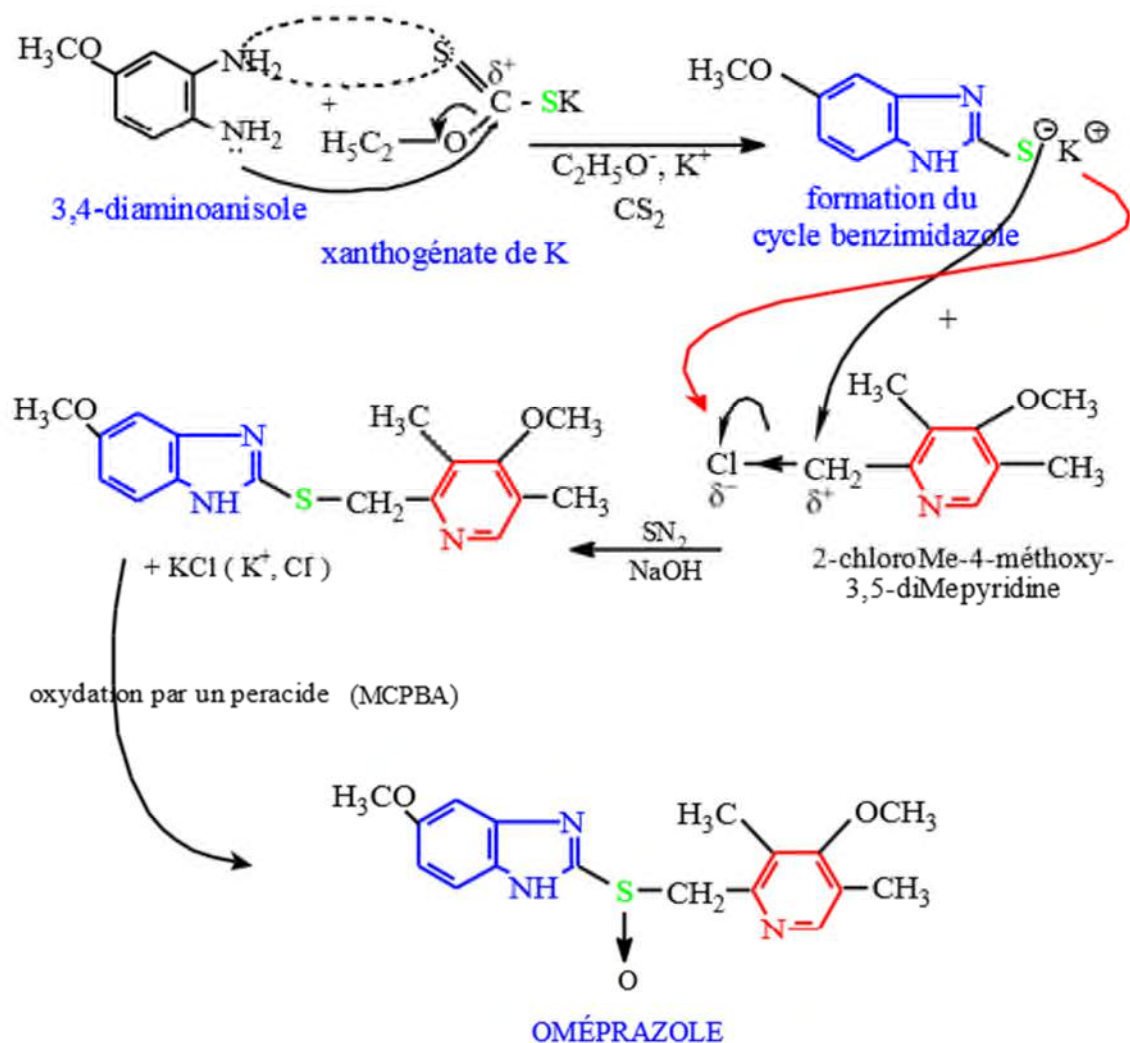
- **MÉTABOLISATION** : libération de faibles quantités d'aluminium, sans conséquence si la fonction rénale est normale.

- **EFFETS INDÉSIRABLES** : effet constipant dû à l'Al.

- **SOLUBILITÉS** : insoluble dans l'eau, l'éthanol, CHCl_3 . soluble dans HCl dilué et solutions alcalines.

- **EFFICACITÉ** : identique à celles des anti- H_2 .

2.2.6. Synthèse de l'Oméprazole :



5-méthoxy-2-[[[4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridinyl)méthyl]sulfinyl]-1H- benzimidazole.

3. Exercices : On présente ci-après des exemples d'exercices appliqués dans ce chapitre :

Exercice 1 :

Un patient à un ulcère gastrique. Proposez trois agonistes pour son traitement. Le médecin a lui donné du pantoprazole à une dose journalière de 40mg, Préciser :

1. Le nombre de prises et la quantité de chaque dose.
2. La durée de traitement.
3. La vitesse d'élimination si le médicament est consommé à 95% à un temps de demi-vie d'élimination de 18h.

Exercice 2 :

Pantoprazole est un antisécrétoire qui été donné une femme de 54Kg sur 2prises/J pour traiter un ulcère duodénal.

- Préciser la dose et la durée du traitement.
- Est-il possible de le prendre dans une seule prise ? Justifiez la réponse
- 95 % de ce médicament a été consommé.
- Quelle est la dose éliminée.

Sachant que le temps de demi-vie est de 20h.

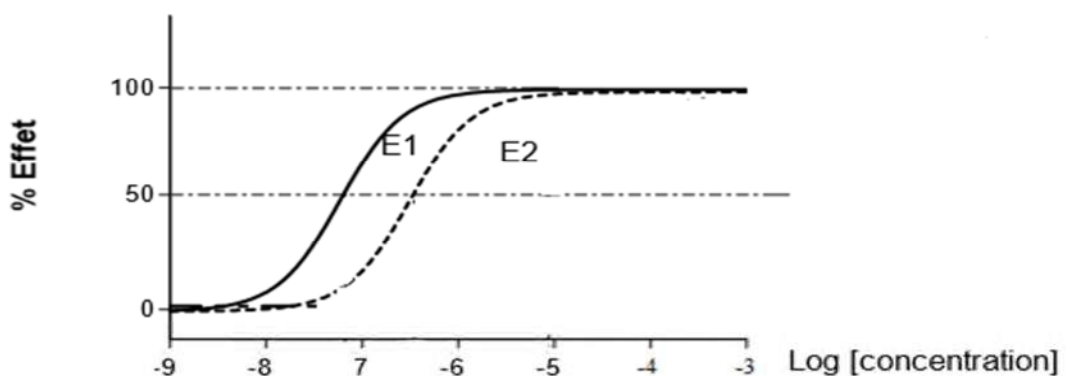
- Calculer le débit d'élimination de cette quantité par jour.

Exercice 3 :

Un patient de 75kg à un ulcère duodénal. Proposez trois agonistes pour son traitement. Le médecin a lui donné de l'Oméprazole à une dose journalière de 60mg.

Préciser le nombre de prises et la quantité de chaque dose, et la durée du traitement.

Un test de sélectivité a été réalisé sur des trois récepteurs (effet 1: l'ulcère gastrique, effet 2: l'ulcère duodénale), Les résultats sont montrés dans la figure suivante :



Définissez la sélectivité, et interpréter les courbes, tout en précisant les CE50, les CE100 et le produit sélectif.

1- Introduction :

Les anti-inflammatoires, antalgiques et antipyrétiques forment une vaste famille de composés apparemment très hétérogène puisque constituée de substances aux structures chimiques très diverses. Néanmoins, ces produits présentent des propriétés communes tant au point de vue de leurs actions thérapeutiques que de leurs effets indésirables. Le prototype de ces drogues, que nous prendrons comme substance de référence, est l'aspirine, qui avec les autres médicaments constitue la classe des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou AINS (13).

Les AINS inhibent la synthèse des prostaglandines, et de quelques autres autacoïdes, pour cela il est nécessaire de faire appel à ces notions.

2- Les prostanoïdes :

La fièvre, la douleur et l'inflammation sont des phénomènes pathologiques extrêmement complexes, mettant en jeu le système immunitaire, des processus neurobiologiques et des systèmes humoraux locaux et régionaux. Les prostaglandines, comme nous allons le voir dans ce qui suit, participent à la genèse et au maintien de ces trois anomalies mais leur place exacte, tant sur le plan qualitatif que quantitatif, dépendra étroitement de l'étiologie de la maladie et devra, si possible, être évalué dans chaque cas.

2.1. La fièvre : La fièvre est le mécanisme de défense physiologique résultant d'une modification pathologique de la thermorégulation. Elle est à distinguer de l'hyperthermie qui consiste en une augmentation de la température centrale liée à un facteur exogène.

2.2. La douleur : La douleur est la perception consciente d'un stimulus nociceptif. Elle met en jeu plusieurs partenaires constituant une chaîne reliant le site de « l'agression » au cortex cérébral. Le stimulus va activer ces voies que l'on peut séparer en deux parties : les voies centrales (localisées dans le système nerveux central) et les voies périphériques de la douleur.

2.3. L'inflammation : Le processus inflammatoire implique une série d'événements immunologiques déclenchée par des stimuli tels que des agents infectieux, l'ischémie, la chaleur, des réactions antigéniques... Chaque type de stimulus est à l'origine d'une réaction particulière mais toutes ces variantes ne constituent que des petites variations autour d'un même thème. En effet, la réaction inflammatoire se caractérise par un trépied classique association douleur, chaleur et œdème.

3. Synthèse des prostanoïdes et substances apparentées, dérivées de l'acide arachidonique :

Les prostanoïdes sont des produits de la voie de l'acide arachidonique (AA), mise en route lors de l'activation de la phospholipase A2 qui transforme certains phospholipides membranaires en AA. Ce dernier est le substrat de la cyclo-oxygénase pour former les prostanoïdes qui serviront de base à la synthèse des prostaglandines et du thromboxane A2. L'acide arachidonique peut aussi être métabolisé par les lipoxygénases et les époxygénases. Il existe deux isoformes de cyclo-oxygénases (COX) : la cyclo-oxygénase 1 qui est constitutive dans les tissus et la cyclo-oxygénase 2 qui est induite par les phénomènes inflammatoires (14).

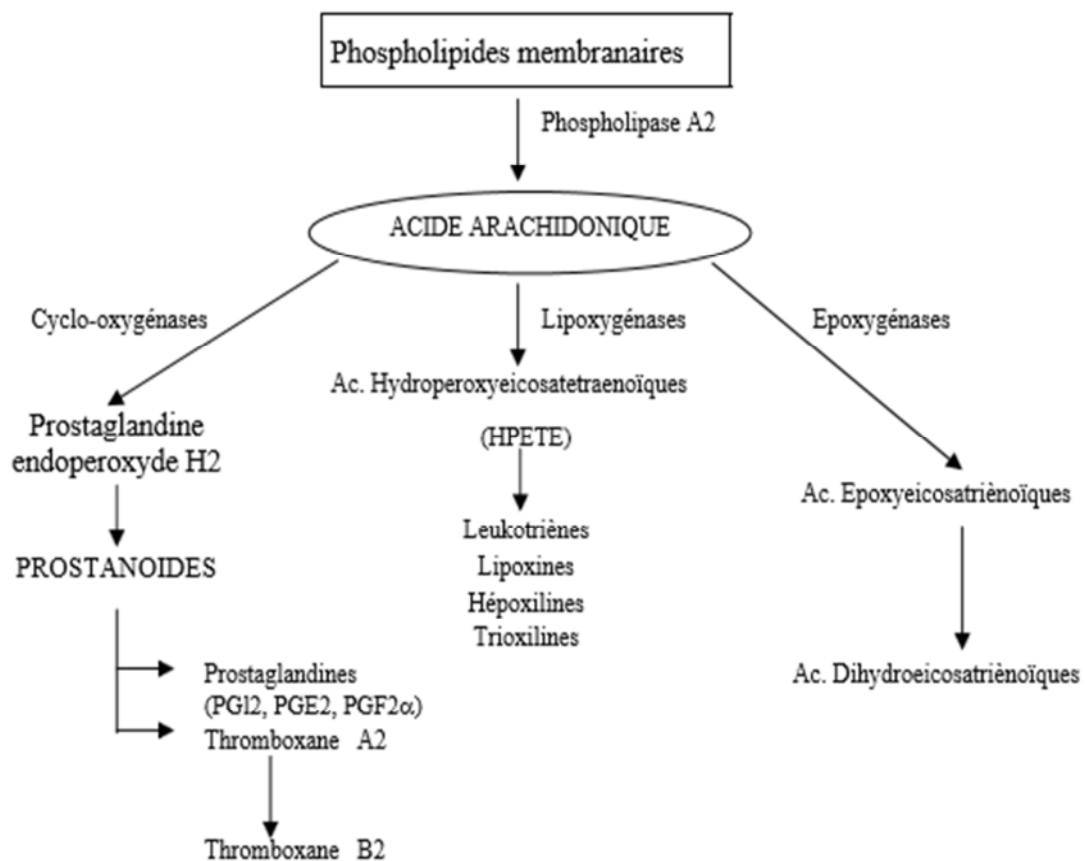


Figure 8: Synthèse des prostanoïdes.

4. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) :

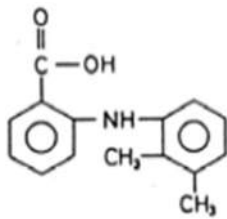
4.1. Mode d'action pharmacologique

Les AINS sont tous des inhibiteurs de cyclo-oxygénases. Sur le plan du mode d'action, il existe 3 familles de produits (14,15) :

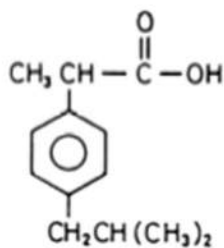
- **Les inhibiteurs compétitifs réversibles** se fixent dans le site catalytique de l'enzyme en empêchant ainsi la liaison de son substrat naturel : l'acide arachidonique. La majorité des AINS entrent dans cette catégorie.
- **Les inhibiteurs irréversibles** tels que l'indométacine, le flurbiprofène ou l'acide méclofénamique produisent une inhibition enzymatique définitive. Une nouvelle synthèse de protéines est nécessaire pour que réapparaisse l'activité enzymatique.
- **Les inhibiteurs compétitifs réversibles dont l'action est liée à la capture des radicaux libres.** En effet, la cyclo-oxygénase est couplée à une peroxydase pour former un complexe enzymatique : la prostaglandine endoperoxyde synthétase. Ce complexe forme la PGH₂, plaque tournante de la synthèse des prostaglandines, du thromboxane et de la prostacycline. Cette réaction nécessite la présence de radicaux libres. Si ces derniers sont fixés par des capteurs de radicaux libres (AINS dérivés phénoliques), la réaction enzymatique est bloquée.

Remarque : Certains AINS ont moins d'effets indésirables que d'autres. Ces différences pourraient s'expliquer par des différences d'affinité pour les deux principales isoformes de cyclo-oxygénases : la COX 1 et la COX 2.

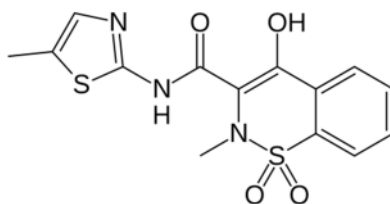
La COX 1 est constitutive et participe à la formation physiologique des prostaglandines et de leurs dérivés. Au contraire, la COX 2 est essentiellement une enzyme inductible, en dehors de rares tissus comme l'ovaire et certaines zones cérébrales où elle est constitutive, apparaissant en particulier lors de processus inflammatoires.

5. Familles chimiques et leurs principaux représentants des AINS :***5.1. Les fénamates (dérivés de l'acide anthranilique)***

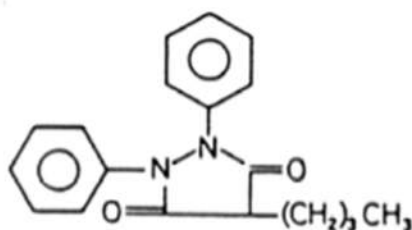
Prototype de cette famille : acide niflumique NIFLURIL®

5.2. Les arylcarboxyliques

Ibuprofène ADVIL®

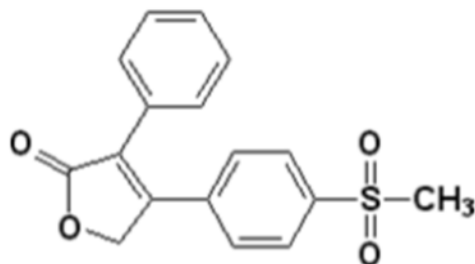
5.3. Acides énoliques**a) Les oxicams**

MéloxicaM MOBIC®

b) Les pyrazolés

Phénylbutazone

5.4. Les « coxibs »



Rofécoxib VIOXX® (retiré du marché)

6. Classification pharmacocinétique des AINS :

La classification chimique des AINS s'avère peu utile sur le plan de la prescription pratique courante. Il est en effet plus important de connaître leur demi-vie d'élimination qui conditionne directement leur rythme d'administration. Ainsi on trouve :

- AINS à demi-vie courte (< 6 heures) Profénid®, Brufen®, Advil®, Voltarène®, Surgam®, Antadys®, Cébutid®, Nifluril®.
- AINS à demi-vie intermédiaire (6 à 24 heures) Naprosyne®, Apranax®, Mobic®.
- AINS à demi-vie longue (plus de 24 heures) Feldène®, Brexin®, Tilcotil®, Butazoline®.
- AINS à libération prolongée Profénid LP®, Voltarène LP®

A noter qu'il existe de nombreuses formes topiques :

- Crème : Acide niflumique Nifluril® pommade.
- Gel : Acide niflumique Niflugel®, Nifluril®gel gingival Kétoprofène Kétum®, Topféna®, Profénid® Fenbufène Cinopal® Diclofénac Voltarène Emugel®
- Collyre : Diclofénac Voltarène®.

7. Indications thérapeutiques des AINS :

Tous les AINS sont antalgiques, anti-inflammatoires et antipyrétiques mais avec des profils pharmacologiques parfois différents. Les raisons de ces différences au sein d'une même classe de médicaments ne sont pas bien connues mais pourraient découler de variations d'affinité de l'enzyme en fonction de son environnement tissulaire.

Un exemple qui illustre cet aspect est celui du paracétamol. Ce produit est, comme les AINS, un inhibiteur des cyclo-oxygénases. Il est d'ailleurs antalgique et très antipyrétique. Cependant, il n'est pas anti-inflammatoire. La raison de cette absence d'effet sur l'inflammation résulte de son incapacité à bloquer l'enzyme en présence d'un environnement très riche en peroxydes, ce qui est le cas dans un foyer inflammatoire.

C'est dans les processus inflammatoires aigus ou chroniques que les AINS trouvent leurs indications de choix : les douleurs de la petite traumatologie, la polyarthrite rhumatoïde ou la spondylarthrite ankylosante. Dans les processus chroniques, les AINS réduisent la douleur et l'inflammation mais sont incapables de freiner l'aggravation de la pathologie lors des poussées évolutives.

Une dernière indication est tout particulièrement à retenir pour l'indométacine (Indocid®). Les prostaglandines ont en effet été impliquées dans le maintien de l'ouverture du canal artériel. L'indométacine est donc utilisée chez le nouveau-né pour fermer ce canal lorsqu'il est anormalement resté perméable.

8. Quelques données de pharmacocinétique :

- Une bonne biodisponibilité de l'ordre de 70 à 80 % après administration orale.
- Une diffusion dans la plupart des tissus et fluides de l'organisme, de même, ils diffusent dans le lait maternel mais à des concentrations trop faibles.
- Les AINS sont transportés essentiellement (de 60 à 100 %) sous forme liée aux protéines plasmatiques.
- Ces médicaments subissent un métabolisme hépatique avant d'être éliminés pour 1/3 dans les selles et pour 2/3 dans les urines sous forme inactive.

9. Effets indésirables communs à tous les AINS

Intolérance digestive, ulcérations gastriques, effets anti-agrégants plaquettaires, réduction de la tonicité utérine (prolongation de la durée du travail), réduction de la fonction rénale (rétention hydrosodée), réactions d'hypersensibilité (systémiques ou localisées dans le cas des formes topiques) et induction possible d'un bronchospasme.

10. L'aspirine (16) :

L'acide acétylsalicylique (dénomination commune internationale de l'acide 2-(acétyloxy) benzoïque) est un composé chimique utilisé comme médicament analgésique et

antipyrétique plus connu sous le nom d'aspirine, venant de « Aspirin », marque créée en 1899 par la société allemande Bayer.

L'aspirine possède les propriétés suivantes :

- Analgésique (diminution de la douleur)
- Antipyrétique (diminution de la fièvre)
- Anti-inflammatoire
- Antiagrégant plaquettaire (empêche la coagulation du sang)

10.1. Synthèse de l'aspirine :

La synthèse initiale de Gerhardt décrite en 1853 fut améliorée en 1975. Elle est assez simple et consiste en l'estérification de la fonction alcool de l'acide salicylique avec l'acide acétique anhydre le tout en condition acide. On obtient l'acide acétylsalicylique et de l'acide acétique comme sous produit.

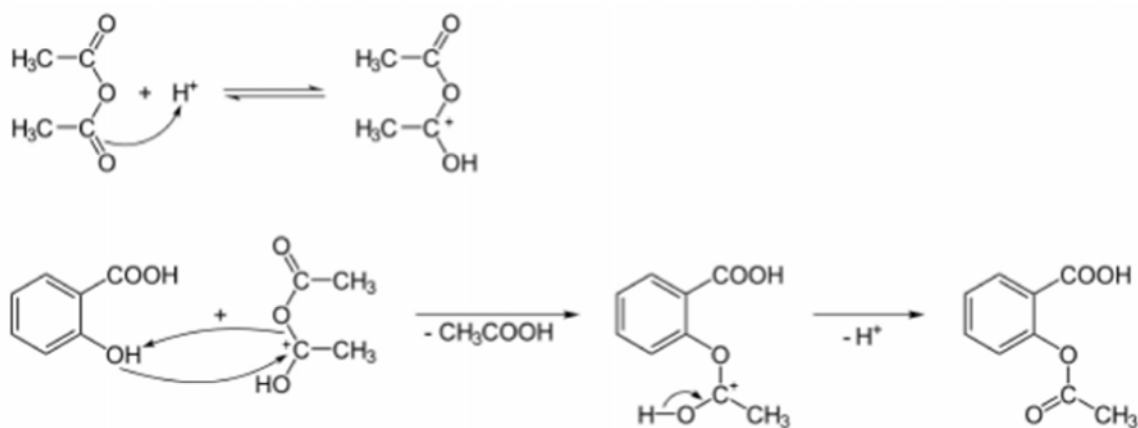
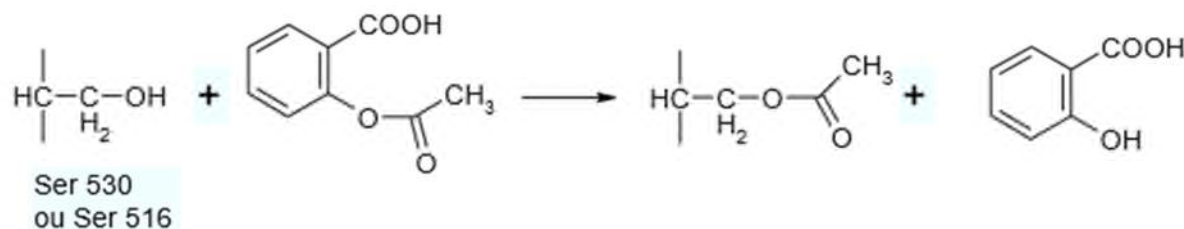


Figure : Synthèse de l'aspirine.

10.2. Mode d'action :

La PGH2 synthase classiquement décrite est une forme constitutive présente dans beaucoup de cellules et prête à fonctionner dès que l'acide arachidonique est présent. Il entre alors dans le site actif de l'enzyme constitué d'une poche où se côtoient les résidus sérine 530, tyrosine 385 (numérotation à partir de l'extrémité NH2 terminale) et un hème (jouant ici un rôle crucial dans la fonction hydroperoxydase de l'enzyme).

Le résidu sérine 350 est le site d'action de l'aspirine en ce que la fonction alcool primaire des résidus sérine est acétylée aux dépens de l'aspirine, qui est transformée, elle, en acide salicylique.



Il en résulte que le site actif est encombré par le groupement acétyle, ce qui en ferme l'accès à l'acide arachidonique. La prostaglandine H synthase est alors inactivée irréversiblement.

10.3. Élimination de l'aspirine au sein de l'organisme

70 à 80 % des molécules d'aspirine sont hydrolysées en acide salicylique et en acide acétique. Il y a alors combinaison de ces métabolites avec des molécules présentes dans le milieu de dégradation :

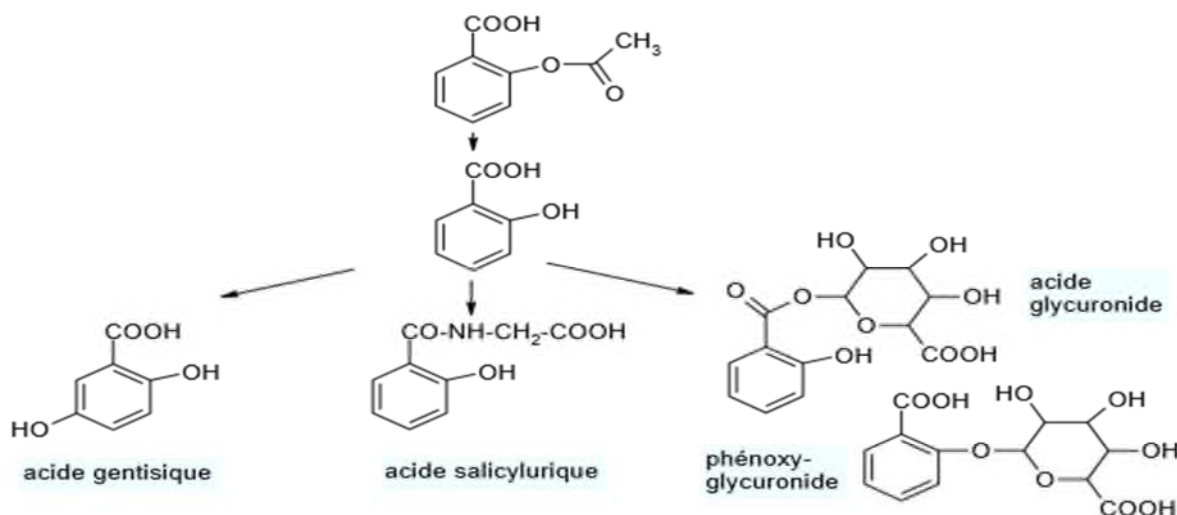


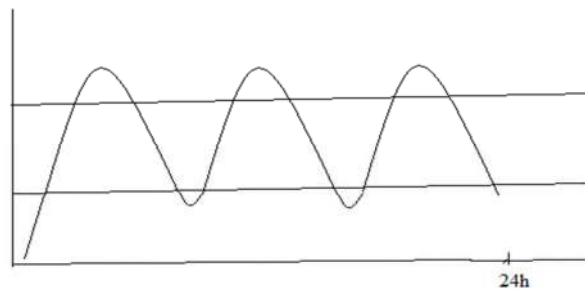
Figure : Dégradation de l'aspirine lors l'élimination.

11. Exercice : On cite ci-après quelques exercices sur les anti-inflammatoires non stéroïdiens :

Exercice 1 :

Une fille a eu une blessure. Quel type de médicaments sera donné par le médecin ? Quelle seront les conséquences de cette blessure ?

Lors du traitement, elle subira une toxication. La courbe de libération est la suivante :



1. Compléter les données de cette courbe,
2. Préciser le type de la forme de libération et justifier la raison de toxication.
3. Quelle est le nombre de prise donné.

Exercice 2 :

Un homme a un problème d'œdème. Le médecin a lui donné du Profénid.

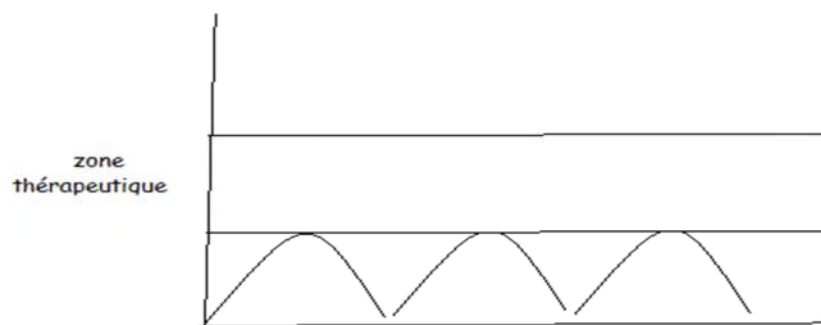
- Proposez un nombre de prise journalière. Si la dose est de 60mg/j. Donner la quantité de la dose dans chaque proposition.

- Si la dose consommée est de 90%. Donnez la dose éliminée à chaque prise

Exercice 3 :

Apranax® est un anti-inflammatoire (boîte de 24 comprimés), il a été donné à un homme de 60Kg sur 3 prises (20mg/p).

- 1- Précisez la posologie de ce médicament et la durée du traitement.
- 2- Une analyse sanguine de l'homme permet de déterminer la courbe de distribution de ce médicament. Complétez les coordonnées de cette courbe, interprétez les résultats en donnant des explications.

**Exercice 4 :**

Un enfant de 20 Kg a eu une fièvre. Le médecin lui a donné de l'ibuprofène (sirop) 3p/j de posologie 0,5 mL/Kg/p. La clairance des reins est de 10%.

- 1- A quelle catégorie appartient ce médicament ?
- 2- Donnez les familles chimiques de cette catégorie.
- 3- Définissez la posologie et donnez la dose de chaque prise.
- 4- Définissez la clairance d'un organe.
- 5- Calculez le débit d'élimination.

Exercice 5 :

La synthèse de l'aspirine a été réalisée en utilisant 3g de l'acide salicylique avec 17 mL d'acide acétique anhydre en présence d'acide sulfurique concentré (5gouttes). La réaction est maintenue, on chauffe au bain marie durant 15min à maximum 60°C.

1. Donnez le rendement théorique de cette synthèse ?
2. Donnez le mécanisme réactionnel de la formation d'aspirine ?
3. Préciser son mode d'action.

Références :

1. M.Moulin, A. Coquerel, Pharmacologie, 1998, 2eme ed, MASSON, Paris.
2. F. Pebert, Dictionnaire de pharmacologie générale, 2005, Ed Heures de France, Paris.
3. F. Goirand, M. Bardou, pharmacologie et thérapeutique, 2006, MASSON, Paris.
4. P. Beaulieu, Pharmacologie de la douleur, 2005, Les presses de l'Université de Montréal, Québec.
5. J.G. Hardman, L.E. Limbird, P.B. Molinoff, R.W. Ruddon, A. G. Gilman, The pharmacological basis of therapeutics, 2001, Ed. Mc Graw-Hill., New York.
6. R. Crowe, P. Sheskey , M. Equinn, handbook of pharmaceutical Excipients, 2009, Ed Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association.
7. M. Schorderet, Pharmacologie, des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques, 1998, Ed. FRISON-ROCHE - Goodman and Gilman's.
8. G. Bouvenot, C. Caulin, Guide du bon usage du médicament, 2011, 2eme ed, Medecine Science publications, Lavis, Italie.
9. M. Delvaux, Sensibilité viscérale, 2002, Springer, Verlag, France.
10. L. Afect, Traité de chimie thérapeutique Volume 7, 2011, ed Médicales internationales, Cachan cedex, Lavoisier, Paris.
11. B. Gay, J-N Beis, A. Trinh-Duc, J. Bouget, Thérapeutique en Médecine Générale, 2013.
12. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, Chimie organique : une approche orbitale, 2013, 2eme ed traduit par André posse, Boeck, Oxford university Press.
13. T. Hla, K. Neilson, Proc Natl Acad Sci, 1992, 89, 7384-7388.
14. J.R.Vane, Nature, 1994, 307, 2 15.
15. C.C. Mann, M.L. Plummer, medicine and 100 years of rampant competition, 1991, New York, NY: Alfred A Knoff Inc.
16. J.R. Vane, Nature 1971 ; 231 : 232-5.