

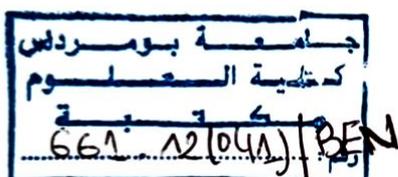
Code Bibliothèque FS : B.S. / 195 / 2024

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université M'Hamed BOUGARA Boumerdes



Faculté des Sciences
Département de Chimie

Domaine : Science de la Matière (SM)
Filière : Chimie



Polycopié de Cours de Chimie Pharmaceutique

Réalisé par:

Dr. BENOUDJIT Fouzia (Maitre de conférences classe A)

Ce polycopié est destiné aux étudiants inscrits en première année Master
(M1) spécialité Chimie Organique

2023/2024

Préambule

Le présent polycopié de cours, dédié au module de « Chimie Pharmaceutique », est destiné aux étudiants en 1^{ère} Master « Chimie Organique ». Ce document vise à fournir une base de connaissances essentielles pour comprendre les principes fondamentaux de la chimie appliquée au domaine pharmaceutique.

À travers les différents chapitres qui le composent, seront abordés les aspects clés de la chimie pharmaceutique, en commençant par des généralités sur le sujet, suivis par le processus de découverte et de développement des médicaments, en examinant en détail les étapes cruciales qui mènent à la mise sur le marché de nouvelles molécules thérapeutiques.

Des concepts avancés tels que l'étude des relations structure-activité, la stéréo-isomérisation, les mécanismes de la pharmacodynamie, les propriétés physicochimiques des médicaments et leur devenir dans l'organisme à travers l'étude de la pharmacocinétique seront également explorés.

Ce polycopié est conçu pour offrir à l'étudiant une compréhension approfondie et pratique des principes essentiels de la chimie pharmaceutique ; ce domaine passionnant et en constante évolution.

Dr. BENOUDJIT Fouzia
MCA, FS, Dpt. de Chimie, UMBB

Sommaire

Liste des tableaux	v
Liste des figures	vi

Chapitre I : Introduction à la chimie pharmaceutique

I.1. Introduction	1
I.2. Chimie pharmaceutique	1
I.2.1. Définition	1
I.2.2. Objectif	1
I.3. Rappels sur les médicaments	2
I.3.1. Définition	2
I.3.3. Composition	2
I.3.3.1. Principe actif (PA)	2
I.3.3.2. Excipient	3
I.3.3.3. Notions de placebo	4
I.3.4. Classification	5
I.3.4.1. Selon l'utilisation du médicament	5
I.3.4.2. Selon l'origine ou la nature du principe actif	5
I.3.4.3. Selon la méthode thérapeutique	7
I.3.4.4. Selon la préparation (ou le mode d'obtention)	7
I.3.5. Dénomination	9
I.3.5.1. Dénomination chimique (ou scientifique)	9
I.3.5.2. Dénomination Commune Internationale (DCI)	10
I.3.5.3. Dénomination commerciale (nom commercial ou nom de spécialité)	10
I.3.6. Mentions obligatoires sur l'emballage des spécialités pharmaceutiques	10

Chapitre II : Découverte et développement des médicaments : Etapes fondamentales

II.1. Introduction	12
II.2. Recherche et découverte du principe actif : étape créative	12
II.2.1. Découverte à partir des données empiriques	12
II.2.2. Découverte fortuite	13
II.2.3. Découverte par criblage (ou screening)	13
II.2.3.1. Criblage à haut débit	13
II.2.3.2. Approche combinatoire	14
II.2.4. Conception rationnelle (<i>relation drug design</i>)	15
II.2.5. Découverte à partir de connaissances d'un processus physiologique ou d'une cible moléculaire	16
II.2.5.1. Découverte à partir de connaissances d'un processus physiologique	16
II.2.5.2. Découverte à partir de la connaissance d'une cible moléculaire	16
II.2.6. Découverte à partir d'une molécule déjà existante	17
II.3. Etapes de développement du médicament	17
II.3.1. Essais précliniques	18
II.3.1.1. Etudes pharmacodynamiques	18
II.3.1.2. Etudes pharmacocinétiques	18
II.3.1.3. Etudes toxicologiques	18
II.3.2. Essais cliniques	18
II.3.2.1. Phase I : essais de tolérance	20
II.3.2.2. Phase II : essais d'efficacité	20

II.3.2.3. Phase III : expertise clinique (efficacité)	21
II.3.2.4. Phase IV : phase post-AMM	22
II.4. Durées des étapes de recherche et de développement d'un médicament	23

Chapitre III : Etude des relations structure – activité (RSA)

III.1. Introduction	24
III.2. Définition	24
III.3. Rôle et objectifs	24
III.4. Influence de quelques groupements fonctionnels dans la RSA	25
III.4.1. Rôle liant du groupement hydroxyle OH	25
III.4.2. Rôle liant du cycle aromatique	25
III.4.3. Rôle liant des amines et des amides	25
III.4.4. Rôle liant des acides carboxyliques	26
III.4.5. Rôle liant des aldéhydes et des cétones	27
III.4.5. Rôle liant des alcènes	27
III.5. Méthodes d'étude qualitatives des relations structure – activité	27
III.5.1. Analogues structuraux	28
III.5.1.1. Isostérie	29
III.5.1.2. Bio-isostérie	31
III.5.2. Homologation et vinylogation	32
III.5.2.1. Homologue	32
III.5.2.2. Vinylogue	33
III.5.3. Recherches initiées par les connaissances acquises sur les récepteurs	33
III.5.4. Précurseurs et métabolites	34
III.5.5. Inhibiteurs d'enzymes	35
III.5.5.1. Inhibition réversible	35
III.5.5.2. Inhibition irréversible	35
III.5.6. Modélisation moléculaire	35
III.6. Etude quantitative des relations structure – activité (QRSA)	36
III.6.1. Définition	36
III.6.2. Objectif	36
III.6.3. Principaux paramètres physico-chimiques utilisés dans les études QRSA	37
III.6.3.1. Paramètres lipophiles (ou hydrophobicité)	37
III.6.3.2. Paramètres électroniques : effets électroniques des substituants	40
III.6.3.3. Paramètres stériques	42
III.6.3.4. Méthode de Hansch	44
III.6.3.5. Méthode de Topliss	45

Chapitre IV : Stéréo-isomérisation et médicaments

IV.1. Introduction	47
IV.2. Isomérisation de conformation	47
IV.2.1. Définition	47
IV.2.2. Isomérisation conformationnelle et médicaments	48
IV.3. Isomérisation de configuration	48
IV.3.1. Définition, chiralité et stéréocentre	48
IV.3.2. Enantiomérisation	50
IV.3.2.1. Définition	50
IV.3.2.2. Propriétés	51
IV.3.2.3. Séparation des énantiomères	51
IV.3.2.4. Activité optique et pouvoir rotatoire spécifique	54

IV.3.2.5. Désignations des configurations des énantiomères	55
IV.3.3. Diastéréoisomérisation	58
IV.3.3.1. Définition	58
IV.3.3.2. Propriétés	58
IV.3.4. Isomérisation géométrique : isomérisation Z/E ou cis/trans	58
IV.3.4.1. Présentation	58
IV.3.4.2. Propriétés	58
IV.3.4.3. Détermination de l'isomérisation géométrique	59
IV.3.5. Isomérisation de configuration et médicaments	59
IV.3.5.1. Isomérisation géométrique et médicaments : exemples	59
IV.3.5.2. Enantiomérisation, diastéréoisomérisation, composé méso et médicaments	60

Chapitre V : Interactions médicament-récepteur : Pharmacodynamie

V.1. Introduction	68
V.2. Généralités et notions de base	68
V.2.1. Actions des médicaments	68
V.2.1.1. Action non spécifique	68
V.2.1.2. Action spécifique	68
V.2.2. Récepteurs et ligands	69
V.2.2.1. Récepteurs	69
V.2.2.2. Ligands	70
V.2.3. Stimulus et effet	70
V.2.4. Effets des médicaments	71
V.2.5. Effet pharmacologique et effet thérapeutique	71
V.3. Mécanismes de liaison aux cibles	71
V.3.1. Attraction chimique	71
V.3.1.1. Spécificité	71
V.3.1.2. Réversibilité	72
V.3.1.3. Saturation	72
V.3.2. Types de liaisons	72
V.3.2.1. Liaison covalente	72
V.3.2.2. Liaison non covalente	72
V.4. Interactions médicament – récepteur : aspect quantitatif	74
V.4.1. Relation dose-effet (ou dose-réponse)	74
V.4.1.1. Théorie de l'occupation des récepteurs	74
V.4.1.2. Courbe dose-effet (ou dose-réponse)	77
V.4.2. Actions agonistes et antagonistes	80
V.4.2.1. Actions agonistes	80
V.4.2.2. Action antagoniste	82

Chapitre VI : Propriétés physicochimiques des médicaments

VI.1. Introduction	86
VI.2. Propriétés physicochimiques	86
VI.2.1. Propriétés organoleptiques	86
VI.2.2. Propriétés physiques	86
VI.2.2.1. Forme galénique	86
VI.2.2.2. Solubilité	87
VI.2.3. Propriétés chimiques	91
VI.2.3.1. Masse molaire	91
VI.2.3.2. Stabilité chimique	91

VI.2.3.3. Etat d'ionisation	94
Chapitre VII : Devenir du médicament dans l'organisme : Pharmacocinétique	
VII.1. Introduction	98
VII.2. Définition	98
VII.3. But	98
VII.4. Etapes	99
VII.4.1. Absorption (ou résorption)	99
VII.4.1.1. Définition	99
VII.4.1.2. Facteurs influençant l'absorption d'un médicament	100
VII.4.1.4. Paramètres pharmacocinétiques de l'absorption	101
VII.4.1.5. Notion de biodisponibilité	102
VII.4.1.6. Notion de premier passage hépatique	103
VII.4.2. Distribution	104
VII.4.2.1. Définition	104
VII.4.2.2. Etapes de distribution	104
VII.4.2.3. Paramètres pharmacocinétiques de la distribution	105
VII.4.3. Métabolisme (ou biotransformation)	106
VII.4.3.1. Définition	106
VII.4.3.2. But	106
VII.4.3.3. Types de métabolites	106
VII.4.3.4. Lieu	107
VII.4.3.5. Facteurs susceptibles d'affecter le métabolisme des médicaments	107
VII.4.3.6. Mécanisme	107
VII.4.4. Elimination	114
VII.4.4.1. Définition	114
VII.4.4.2. Types d'élimination	114
VII.4.4.4. Paramètres pharmacocinétiques de l'élimination	115
Références bibliographiques	
Références bibliographiques	118

Liste des tableaux

Chapitre III : Etude des relations structure – activité (RSA)

Tableau III.1 : Groupes d'isostères obtenus en appliquant la règle de Grimm	30
Tableau III.2 : Isosères classiques	

Chapitre VI : Propriétés physicochimiques des médicaments

Tableau VI.1: Constantes d'hydrophobicité de quelques fragments organiques	89
Tableau VI.2 : Groupements fonctionnels acides et basiques	96

Liste des figures

Chapitre I : Introduction à la chimie pharmaceutique

Figure I.1 : Pénicilline G (benzylpénicilline) et ampicilline respectivement	6
Figure I.2 : Schéma d'obtention de l'insuline humaine par biotechnologie	7

Chapitre II : Découverte et développement des médicaments : Etapes fondamentales

Figure II.1 : Réaction de synthèse de l'aspirine	13
Figure II.2 : Pénicilline G (benzylpénicilline)	13
Figure II.3 : Rosuvastatine	14
Figure II.4 : Principe de la chimie combinatoire	14
Figure II.5 : Plaque « deep well » de 96 puits	15
Figure II.6 : Obtention du Tromexane par modulation simple	16
Figure II. 7 : Indinavir (Crixivan®)	16

Chapitre III : Etude des relations structure – activité (RSA)

Figure III.1 : Interactions possibles de liaisons hydrogènes dans les alcools et les phénols	25
Figure III.2 : Interactions du cycle aromatique et du cyclohexane	25
Figure III.3 : Liaisons hydrogènes possibles des amines et des amides	26
Figure III.4 : Interactions possibles de l'acide carboxylique et de l'ion carboxylate	26
Figure III.5 : Interactions possibles des groupements carbonyles	27
Figure III.6 : Comparaison des interactions des alcanes et des alcènes	27
Figure III.7 : Exemples d'analogues structuraux agonistes et antagonistes	28
Figure III.8 : Exemples d'isomères non-classiques du groupement carboxyle et de la thiourée respectivement	31
Figure III.9 : Exemple de bio-isostères classiques	32
Figure III.10 : Exemple de bio-isostères non-classiques	32
Figure III.11 : Exemple d'homologues	33
Figure III.12 : Exemple d'homologues agonistes	33
Figure III.13 : Exemples de PA anti-H1 et anti-H2 respectivement	34
Figure III.14 : Précurseurs et métabolites	34
Figure III.15 : Exemple de précurseur et de métabolite actif	34
Figure III.16 : Réactions d'une enzyme en absence et en présence d'inhibiteur	35
Figure III.17 : Allure du graphe $\log(1/C) = \log P$ pour des valeurs de $\log P$ relativement étroites	38
Figure III.18 : Courbe parabolique $\log(1/C) = \log P$ (cas général)	39
Figure III.19 : Ionisation de l'acide benzoïque substitué dans l'eau	41
Figure III.20 : Hydrolyse de l'éthanoate de méthyle substitué	42
Figure III.21: Paramètres de Verloop dans le cas d'un groupe acide carboxylique	44

Chapitre IV : Stéréo-isomérisation et médicaments

Figure IV.1 : Rotation autour de la liaison C-C dans la molécule d'éthane	47
Figure IV.2 : Conformations trans et gauche de l'acétylcholine respectivement	48
Figure IV.3 : Chiralité moléculaire autour d'un atome de carbone	49
Figure IV.4 : Exemples de molécules achirale et chirale respectivement	49
Figure IV.5 : Exemples de chiralité autour d'un atome de soufre et de phosphore respectivement	49
Figure IV.6 : Stéréo-isomères de l'acide tartrique	50

Figure IV.7 : Enantiomères du butan-2-ol et du 3-méthyl cyclohexène respectivement	50
Figure IV.8 : Arômes des énantiomères du limonène et de la carvone respectivement	51
Figure IV.9 : Dédoublment (résolution) d'un mélange racémique	52
Figure IV.10 : Exemple d'une résolution d'un mélange racémique	52
Figure IV.11 : Séparation d'un mélange racémique (hydrolyse des esters) par la lipase	53
Figure IV.12 : Séparation d'un mélange racémique par chromatographie sur colonne chirale	53
Figure IV.13 : Composantes d'un polarimètre	54
Figure IV.14 : Sens de rotation de la lumière polarisée avant et après l'avoir fait passer à travers une solution d'énantiomères	54
Figure IV.15 : Configurations absolues R et S	56
Figure IV.16 : Représentations du glycéraldéhyde selon la règle des séquences	56
Figure IV.17 : Représentations de l'alanine selon la convention de Fischer	57
Figure IV.18 : Représentations du glycéraldéhyde selon la convention de Fischer	57
Figure IV.19 : Schémas des interactions des isomères géométriques avec la cible	59
Figures IV.20 : Exemples d'isomères géométriques	59
Figures I.21 : Exemples de médicaments isomères géométriques (Clopenthixol et Tripolidine respectivement)	60
Figure IV.22 : Schéma des interactions de deux énantiomères avec la cible	60
Figure IV.23 : Sites de fixation des énantiomères de l'adrénaline	61
Figure IV.24 : Prométhazines R(+) et S(-) respectivement	63
Figure IV.25 : Citalopram (R) et (S) respectivement	64
Figure IV.26 : Propanolol (R) et (S) respectivement	64
Figure IV.27 : Enantiomères (R) et (S) de la Cétirizine respectivement	65
Figure IV.28 : Dextrométhorphan	65
Figure IV.29 : Lévodopa et son distomere toxique	65
Figure IV.30 : Stéréo-isomères de l'éthambutol	66
Figure IV.31 : Oméprazol (S) et (R) respectivement	66
Figure IV.32 : Dextrométhorphan	67

Chapitre V : Interactions médicament-récepteur : Pharmacodynamie

Figure V.1 : Canaux ioniques	69
Figure V.2 : Récepteurs couplés aux protéines G	69
Figure V.3 : Récepteur nucléaire	70
Figure V.4 : Fonctionnement des transporteurs	70
Figure V.5 : Interactions électrostatiques	73
Figure V.6 : Interactions de van der Waals	73
Figure V.7 : Interactions hydrophobes	74
Figure V.8 : Courbe de liaison	75
Figure V.9 : Courbe dose-effet, hyperbole de LANGMUIR	78
Figure V.10 : Courbe dose-effet en coordonnées semi-logarithmiques	78
Figure V.11 : Courbes dose-effet pour deux médicaments agissant sur les mêmes récepteurs (à gauche) et sur des récepteurs différents (à droite)	79
Figure V.12 : Action d'un agoniste	80
Figure V.13 : Processus d'obtention d'une réponse par un agoniste	80
Figure V.14 : Efficacité et puissance des agonistes complets et partiels	81
Figure V.15 : Effets et efficacités des agonistes entier et partiel, et de l'antagoniste	81
Figure V.16 : Récepteur de l'histamine, histamine et antihistaminiques	82

Figure V.17 : Courbes dose-réponse des antagonistes et des potentialisateurs	83
Figure V.18 : Action d'un antagoniste compétitif	83
Figure V.19 : Action d'un antagoniste non compétitif	84

Chapitre VI : Propriétés physicochimiques des médicaments

Figure VI.1 : Chloramphénicol (amère) et son ester chloramphénicol palmitate (sans goût) respectivement	86
Figure VI.2 : Sels de dexaméthasone solubles dans l'eau	89
Figure VI.3 : Formation de liaisons hydrogène avec les groupements alcool et ester respectivement	90
Figure VI.4 : Exemple d'une forte interaction intramoléculaire	90
Figure VI.5 : Structures des prostaglandines naturelles et du misoprostol	92
Figure VI.6 : Procaïne (anesthésique local) et procaïnamide respectivement	92
Figure VI.7 : Testostérone et un de ses esters (enantate de testostérone) à effet retard respectivement	93
Figure VI.8 : Noradrénaline et terbutaline	93
Figure VI.9 : Réaction de dégradation de Hofmann	94
Figure VI.10 : Voies 1 et 2 de la dégradation de l'atracurium	94
Figure VI.11 : Passage et non passage de molécules non ionisée et ionisée à travers la membrane cellulaire respectivement	95
Figure VI.12 : Degré d'ionisation et clairance du médicament en fonction de l'écart du pH par rapport au pKa	95

Chapitre VII : Devenir du médicament dans l'organisme : Pharmacocinétique

Figure VII.1 : Représentation schématique des étapes du devenir du médicament dans l'organisme	99
Figure VII.2 : Courbe de concentration plasmatique en fonction du temps	102
Figure VII.3: Aire sous la courbe pour un bolus intraveineux et des doses extravasculaires	103
Figure VII.4 : Biodisponibilité et métabolisme de premier passage	103
Figure VII.5 : Oxydation par les enzymes cytochromes P450	108
Figure VII.6 : Réactions d'oxydation sur des centres carbonés saturés catalysées par des enzymes cytochromes P450	109
Figure VII.7 : Réactions d'oxydation catalysées par des enzymes micellaires	109
Figure VII.8 : Réactions d'oxydation sur des hétéroatomes et centres carbonés insaturés catalysées par des enzymes cytochromes P450	111
Figure VII.9 : Réactions de réduction de phase I	111
Figure VII.10 : Hydrolyse des esters et des amides	112
Figure VII.11 : Glucuroconjugaison des alcools, des phénols et des acides	112
Figure VII.12 : Glucuroconjugaison de groupements fonctionnels	113
Figure VII.13 : Exemples de sulfoconjugaison	113
Figure VII.14 : Méthylation et acétylation	114
Figure VII.15 : Clairance rénale d'un médicament	116
Figure VII.16 : Courbe concertation plasmatique/temps après administration orale d'une dose unique d'un médicament	117

Chapitre I : Introduction à la chimie pharmaceutique

I.1. Introduction

Les produits de la nature ont, très tôt, été utilisés par l'homme pour traiter différentes maladies auxquelles il était confronté. Les premiers recueils de chimie pharmaceutique ou thérapeutique moderne, datent maintenant de plusieurs siècles. La chimie pharmaceutique n'a commencé à progresser qu'à partir du 19^{ème} siècle, et ce avec l'évolution rapide de la chimie moléculaire et de la microbiologie. Cette évolution a conduit aux premiers antibiotiques (production à grande échelle de la pénicilline aux Etats-Unis entre 1943 et 1945). A partir des années 1980-1990, de nouveaux médicaments ont commencé à être élaborés par synthèse chimique.

Cette avancée scientifique a permis de faire régresser les maladies et d'augmenter l'espérance de vie. Néanmoins, beaucoup reste à faire.

I.2. Chimie pharmaceutique

I.2.1. Définition

La chimie pharmaceutique appelée également chimie médicinale ou thérapeutique est une science à l'intersection de la chimie (structure chimique des composés) et de la pharmacologie (effet thérapeutique, substance active/cible). Le terme de chimie médicinale a été introduit par l'IUPAC. Elle s'intéresse aux propriétés médicinales des composés chimiques par l'étude des relations entre les structures des corps chimiques et leurs propriétés thérapeutiques. La chimie pharmaceutique consiste à chercher, concevoir, identifier, synthétiser, analyser et participer au développement de nouvelles molécules (i.e. entités moléculaires) ayant une activité biologique ou thérapeutique.

I.2.2. Objectif

La chimie médicinale a pour objectif de découvrir de nouvelles molécules biologiquement actives (i.e. principes actifs) possédant des propriétés biologiques intéressantes à de nouvelles applications thérapeutiques et à la mise sur le marché de nouveaux médicaments.

***Notes importantes : Terminologie**

- **Pharmacologie** : du grec « *pharmakon* » qui désigne le médicament, la pharmacologie est une science qui étudie les mécanismes d'interaction entre un médicament (substance

biologiquement active) et un organisme (les tissus du corps humain) dans lequel il évolue en vue d'utiliser les résultats obtenus à des fins thérapeutiques. La pharmacologie intervient de la naissance à la mort du médicament.

- **Effet thérapeutique :** c'est l'amélioration mesurable, immédiate ou retardée, transitoire ou définitive, de l'état de santé ou du bien-être d'un sujet en rapport avec l'utilisation du médicament et qui est à priori explicable par une ou plusieurs de ses propriétés pharmacologiques.

I.3. Rappels sur les médicaments

I.3.1. Définition

Du latin « *medicamentum* » signifiant « qui guérit », un médicament est toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives (ex : antibiotiques) ou préventives (ex : vaccins) à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques.

Le médicament a des effets bénéfiques suffisamment importants par rapport aux effets indésirables et possède des propriétés pharmacologiques qu'il exerce sur une ou plusieurs cibles organiques ou fonctionnelles.

I.3.3. Composition

Les médicaments se composent d'un ou de plusieurs principes actifs et d'excipients.

I.3.3.1. Principe actif (PA)

C'est la partie active du médicament ayant un effet pharmacologique et un intérêt thérapeutique. Le principe actif est présent dans le médicament à concentration donnée appelée « dose » ou « dosage », et est, la plupart du temps, en faible proportion par rapport aux excipients. Un médicament peut contenir un ou plusieurs principes actifs. Ex : EFFERALGAN® (PA : paracétamol) ; ACTRON® (PAs : acide salicylique, paracétamol et caféine).

I.3.3.2. Excipient

a) Définition

Du latin « *excipere* » signifiant « recevoir », l'excipient est la partie inactive du médicament. C'est une substance auxiliaire pharmacologiquement inerte qui sert à la formulation et confère des caractéristiques particulières au produit final (i.e. médicament). Ex : amidon, bicarbonate de sodium, arômes, silice, etc.

Les excipients constituent le plus souvent les composants majoritaires dans la formule des médicaments et peuvent entraîner des effets indésirables. Ex : troubles digestifs, réactions allergiques, éruption cutanée, choc anaphylactique, etc.

b) Propriétés

- Inertie vis-à-vis du principe actif : l'excipient ne doit ni l'inhiber, ni augmenter son activité, ni le modifier, ni le dégrader, ni être toxique.
- Inertie vis-à-vis du matériau de conditionnement : le problème se pose surtout avec les excipients liquides ou pâteux. Ceux-ci ne doivent ni dissoudre des éléments des articles de conditionnement, ni inversement être absorbés par ceux-ci.
- Inertie vis-à-vis de l'organisme : l'excipient ne doit avoir aucune activité propre.

c) Rôle

- Assurer la conservation et la stabilité du médicament.
- Faciliter la fabrication du médicament.
- Faciliter l'emploi du médicament : obtenir une forme pharmaceutique administrable et acceptable par le patient en lui donnant un volume, une présentation utilisable par le malade et permettent son identification.
- Masquer le goût ou l'odeur du médicament.
- Adapter le médicament à la voie d'administration à laquelle il est destiné. Ex : protéger le principe actif avec un enrobage gastro-résistant.
- Moduler la vitesse de libération du principe actif dans l'organisme.

d) Origine : les excipients peuvent être d'origines minérale ou organique

- **Origine minérale :** ex : eau, NaCl (agent isotonisant), SiO₂ (lubrifiant d'écoulement des poudres et granulés), talc Mg₃Si₄O₁₀(OH)₂ (lubrifiant anti collage lors de la fabrication des comprimés), etc.

➤ **Origine organique** : ex : glycérol, alcool éthylique, paraffine, vaseline, etc.

e) Classification

Les excipients sont classés selon leur fonction comme suit :

e.1) Agrégants : excipients qui assurent la cohésion d'un mélange de poudres et permettent la réalisation de comprimés.

e.2) Diluants ou véhicules : phase continue qui permet la solution ou la dispersion des constituants du médicament dans un volume suffisant.

e.3) Intermèdes : substances permettant la réalisation physique du médicament ou assurant sa stabilité (ex : émulsionnant).

e.4) Colorants : substances colorées servant de témoin d'homogénéité d'un mélange de poudres ou à identifier le médicament fini.

e.5) Edulcorants ou correctifs : modificateurs du goût permettant de rendre une préparation agréable ou de masquer le mauvais goût d'un principe actif.

e.6) Conservateurs : substances destinées à empêcher la dégradation chimique ou l'altération microbiologique d'un médicament.

I.3.3.3. Notions de placebo

a) Définition

Le placebo est toute préparation dépourvue de principe actif. Le placebo ne contient que l'excipient et possède la même forme galénique que le médicament. Le placebo est utilisé surtout pour son action psychologique, on parle « d'effet placebo ».

Il ne possède aucun effet pharmacologique réel. Lors des essais cliniques, pour le développement du futur médicament, le placebo est utilisé comme témoin, pour vérifier que l'excipient n'a pas d'influence sur les résultats de l'expérimentation.

b) Effet placebo

Modification de l'état de santé ou de bien être d'un sujet non explicable par une propriété pharmacologique connue du médicament, a priori en rapport avec le contexte psychologique lié à la prescription, son environnement ou la confiance du malade dans l'efficacité du médicament.

I.3.4. Classification

I.3.4.1. Selon l'utilisation du médicament

- **Médicaments curatifs** : ex : antihypertenseurs, antibiotiques, etc.
- **Médicaments préventifs** : ex : vaccins, contraceptifs, etc.
- **Médicaments substitutifs** : ex : insuline, vitamines, etc.
- **Médicaments symptomatologiques (ou symptomatiques)** : ex : anti-inflammatoires, antalgique, antipyrétique, etc.
- **Médicaments diagnostiques** : ex : produits de contrastes radiologique tel que le BaSO₄ pour l'exploration radiologique gastro-intestinale, etc.

I.3.4.2. Selon l'origine ou la nature du principe actif

a) Médicaments d'origine naturelle

Les principes actifs de ces médicaments sont extraits à partir de produit naturels (criblage de source naturelle). Ils peuvent être de 04 origines :

a.1) Origine minérale : ces médicaments sont utilisés en qualité de principe actif ou d'excipient des médicaments. Ex : argiles, NaCl, CuSO₄ et ZnSO₄ (antiseptiques), bicarbonate de Na (correcteur de l'acidité gastrique), etc.

a.2) Origine végétale : l'utilisation des plantes en thérapeutique est très ancienne (phytothérapie) et connaît actuellement un regain d'intérêt. Il est possible d'utiliser des plantes entières ou des parties de plantes (racines, feuilles, écorces, fleurs, etc.) surtout en tisane (ex : feuille de menthe (sédatif), racines de réglisse (diurétique), feuilles d'eucalyptus (antiseptique, etc.) ainsi que leurs extraits (ex : huiles essentielles, alcaloïdes, etc.) à des fins thérapeutiques grâce à leurs richesses en molécules biologiquement actives.

De nombreux principes actifs sont initialement extraits des plantes puis obtenus par synthèse complète ou partielle (i.e. hémisynthèse) à des fins d'industrialisation (ex : la morphine extraite de la capsule du pavot à opium, la quinine extraite de l'écorce de quinquina, etc.).

a.3) Origine animale : l'emploi des principes actifs d'origine animale est aussi ancien que celui des plantes. Il s'agit d'organes, glandes (ex : poudre de glande thyroïde) ou tissus humains ou animaux, dont l'emploi est en régression, ainsi que des principes actifs obtenus par extraction (ex : les hormones tel que l'insuline extraite du pancréas de porc, les enzymes tels que la trypsine extraite du pancréas, les extraits de sang humain tel que le fibrinogène).

a.4) Origine microbiologique : les médicaments sont élaborés à partir de milieux de cultures (microorganismes) obtenus par fermentation. Ex : bactéries (antibiotiques), virus (vaccins), etc.

***Note importante :** les vaccins sont obtenus à partir de bactéries ou de virus atténués ou tués. Ils confèrent après injection une immunité contre les infections correspondantes.

b) Médicaments synthétiques : on distingue 03 types :

b.1) Médicament hémi-synthétique : la molécule active est isolée et purifiée à partir d'une source naturelle puis transformée chimiquement par l'homme en principe actif. Ex : l'ampicilline obtenue par hémi-synthèse de la pénicilline G (Figure I.1). Cette dernière est un antibiotique extrait à partir de moisissures.

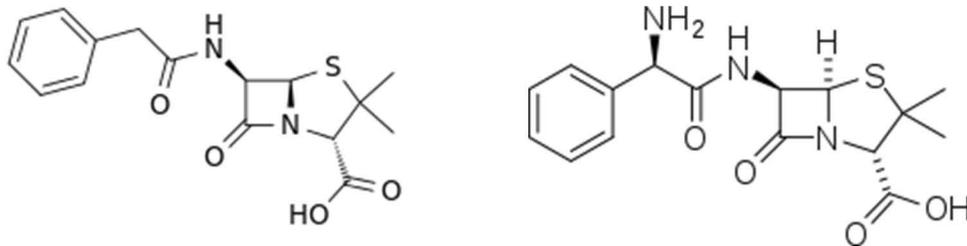


Figure I.1 : Pénicilline G (benzylpénicilline) et ampicilline respectivement.

b.2) Médicament synthétique : il est issu totalement de la synthèse chimique (ex : acide acétylsalicylique). C'est un principe actif dont la molécule est identique au principe actif naturel, dérivé du naturel ou sans équivalent naturel.

b.3) Médicament issu de la biotechnologie : la biotechnologie est une méthode de synthèse très élaborée faisant intervenir des techniques de génie génétique. Cette méthode consiste à isoler des cellules vivantes (microorganismes) et de leur faire produire des produits d'intérêt thérapeutique qu'elles ne synthétiseraient pas en temps normal (ex : l'insuline humaine (Figure I.2), vaccin contre l'hépatite B, etc.). Les « ordres » sont donnés à la cellule productive sous la forme d'ADN recombiné et injecté. Les médicaments issus de la biotechnologie prennent une importance grandissante.

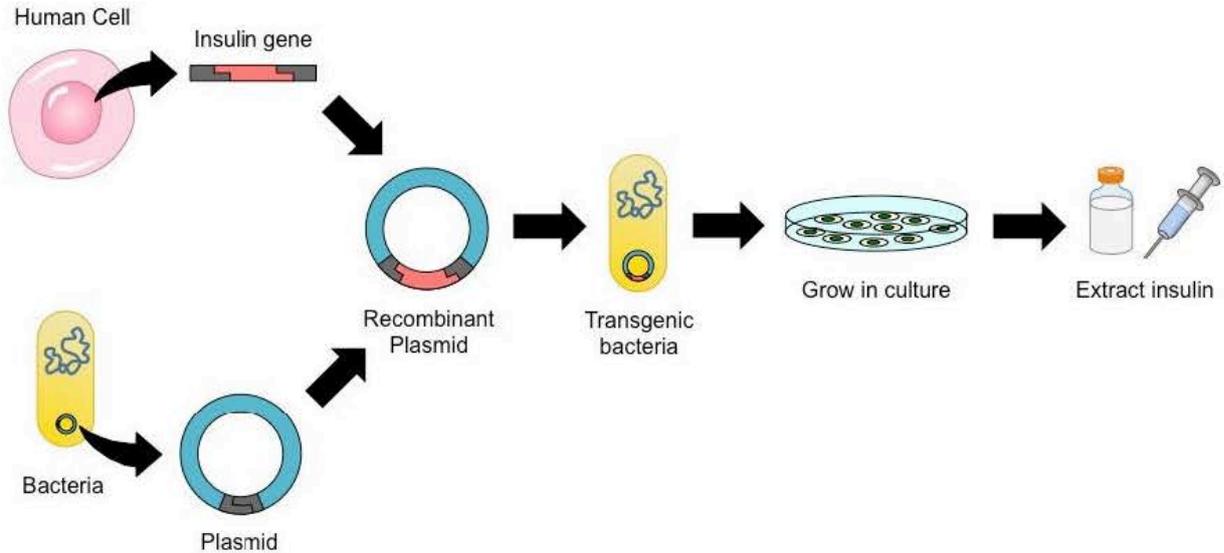


Figure I.2 : Schéma d'obtention de l'insuline humaine par biotechnologie.

***Note importante :** la plupart des médicaments (i.e. principes actifs) utilisés actuellement sont soit des copies ou dérivés de copies de substances existantes ou entièrement synthétiques.

I.3.4.3. Selon la méthode thérapeutique

a) Médicament allopathique

L'allopathie, du grec « *allos* » signifiant « autre » et « *pathos* » signifiant « souffrance », est le traitement de la maladie par administration d'une substance active, à quantité mesurable, qui provoque chez le malade des symptômes contraires à ceux de la maladie. Ex : le paracétamol est un antalgique et un antipyrétique.

b) Médicament homéopathique

L'homéopathie, du grec « *momois* » signifiant « semblable » et « *pathos* » signifiant « souffrance », est le traitement de la maladie par administration d'une substance active qui provoque ou déclenche dans un organisme sain, et à faible dose, des symptômes semblables à ceux de la maladie. Ex : les vaccins.

I.3.4.4. Selon la préparation (ou le mode d'obtention)

a) Spécialité pharmaceutique

Elle représente 98% des médicaments sur le marché. La spécialité pharmaceutique est un médicament préparé à l'avance dans une entreprise (un laboratoire) pharmaceutique et mis sur

le marché sous une dénomination spéciale et un conditionnement particulier. Ex : DOLYC®
1g : comprimés de paracétamol.

La spécialité pharmaceutique est caractérisée par un nom commercial et l'obligation d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). On distingue deux (02) types :

a.1) Spécialité de référence ou spécialité princeps : le médicament princeps est une spécialité contenant un principe actif innovant mis au point par un laboratoire pharmaceutique qui en garde l'exclusivité jusqu'à expiration du brevet. A l'expiration du brevet, une copie du produit original peut ensuite être développée et commercialisée par d'autres laboratoires. On parle alors de médicament générique.

a.2) Spécialité générique : un médicament générique désigne la copie d'un médicament princeps dont le brevet d'invention est tombé dans le domaine public (20 à 25 ans après son dépôt). Il n'est pas issu de la recherche pharmaceutique. C'est une opportunité commerciale qui coûte moins cher que le princeps et ne contribue ni à la recherche ni au développement de nouveaux médicaments. De plus, le générique n'a pas les frais relatifs à la découverte, aux études précliniques et cliniques, et au brevet. Néanmoins, il reste, comme tout médicament, soumis à la procédure de demande d'AMM.

Le nom commercial du médicament générique peut être un nom fantaisie ou la dénomination commune internationale (voir I.3.5.2) suivie du nom du laboratoire.

Un médicament générique, destinée à se substituer au médicament original (le droit de substitution permet au pharmacien de remplacer un princeps par un générique), se caractérise par :

- la même composition qualitative et quantitative en principe actif ;
- une forme pharmaceutique similaire à celle de la spécialité de référence ;
- une bioéquivalence avec la spécialité de référence qui a été démontrée par des études de biodisponibilité appropriées (la vitesse et l'intensité d'absorption du principe actif ne doivent pas différer de plus de 20% c'est-à-dire [- 10%, +10%]).
- la même voie d'administration ;
- des excipients éventuellement différents ;
- un prix inférieur au princeps correspondant à l'absence d'investissement de recherche.

***Note importante :** la bioéquivalence est l'égalité des biodisponibilités. La biodisponibilité est la quantité de substance active disponible au niveau des sites d'action.

b) Préparation magistrale

Un médicament magistral est un médicament préparé extemporanément (i.e. juste avant d'être utilisé), à la pharmacie sous le contrôle du pharmacien, à la demande du patient (un malade particulier) en cas de besoin au moment de son utilisation. La formule détaillée du médicament est composée par le médecin prescripteur. Ex : certaines crèmes à base de corticoïdes pour des traitements dermatologiques.

La durée de vie d'une préparation magistrale est courte. De plus, ce type de médicament est en nette régression depuis l'apparition des spécialités pharmaceutiques préparées par l'industrie pharmaceutique.

c) Préparation officinale

Un médicament officinal est tout médicament préparé en pharmacie, par le pharmacien, ou par l'industrie pharmaceutique. Sa composition, son mode de préparation et ses caractéristiques sont définis par un ensemble de règles contenus dans des recueils officiels de référence (Pharmacopée ou formulaire national). Ces derniers sont des recueils de préparations dont l'appellation et les formules ont un caractère officiel. Ex : éosine, teinture d'iode.

d) Préparations hospitalières

Il s'agit de médicaments préparés sur prescription médicale hospitalière, à l'avance ou extemporanément, selon les indications de la Pharmacopée et en conformité avec les bonnes pratiques mentionnées dans le code de la santé publique, dans le cas où il n'existe pas de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée. Ces médicaments sont préparés dans la pharmacie sous le contrôle du pharmacien de l'établissement de santé et sont uniquement destinés à être délivrés dans cet établissement à un ou plusieurs malades, qu'ils soient hospitalisés ou non (ex : les anticancéreux).

I.3.5. Dénomination

Toute spécialité pharmaceutique fait l'objet de trois (03) dénominations :

I.3.5.1. Dénomination chimique (ou scientifique)

Il s'agit de la nomenclature internationale du principe actif qui est élaborée en tenant compte des règles de nomenclature très strictes édictées par l'IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry). Cette dénomination est souvent trop compliquée, souvent longue, et difficile à retenir pour être utilisée en pratique courante.

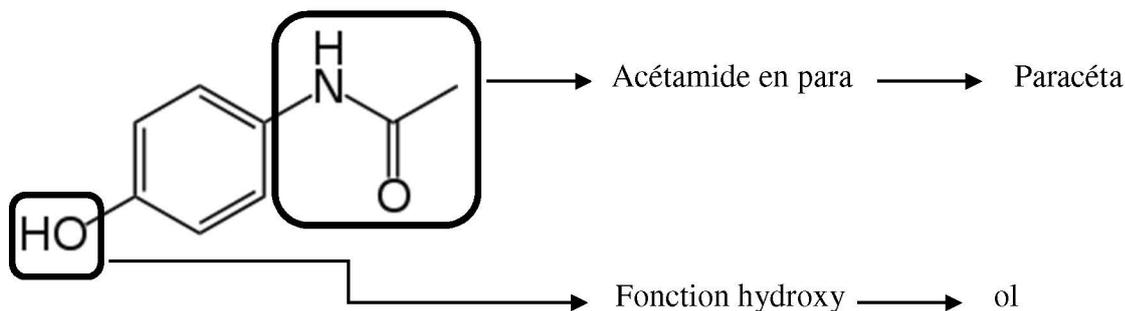
I.3.5.2. Dénomination Commune Internationale (DCI)

Chaque DCI est une appellation simple, unique et reconnue au niveau mondiale. Elle est attribuée et officialisée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). La DCI identifie précisément un principe actif quel que soit le laboratoire qui le commercialise. Cette dénomination est importante pour identifier clairement, prescrire et délivrer en toute sécurité les médicaments aux patients, et pour permettre aux professionnels de la santé et aux chercheurs du monde entier de communiquer entre eux et d'échanger des informations.

I.3.5.3. Dénomination commerciale (nom commercial ou nom de spécialité)

Elle est définie lors de la mise sur le marché du médicament. C'est un nom « fantaisie » qui diffère selon les pays et selon les laboratoires fabricants. La dénomination commerciale est écrite en grand et en gras sur l'emballage avec ® ou ™, en exposant, symbole de marque déposée par le laboratoire pharmaceutique qui commercialise le médicament. Elle est généralement rédigée en lettres majuscules.

- Ex : le paracétamol $C_8H_9NO_2$



- Dénominations chimiques : acétaminophène ; N-(4-hydroxyphenyl) acétamide, p-acétaminophénol
- DCI : paracétamol.
- Dénominations commerciales : DOLIPRANE® ; DAFALGAN® ; BIOGARAN® ; EFFERALGAN® ; PANADOL®, etc.

I.3.6. Mentions obligatoires sur l'emballage des spécialités pharmaceutiques

L'emballage des spécialités pharmaceutiques doit contenir les mentions suivantes :

- Le nom commercial du médicament.
- La DCI du ou des principe(s) actif(s).
- Le dosage unitaire du principe actif (quantité / unité).
- Le nombre d'unités.

- Le numéro du lot de fabrication.
- Le nom et l'adresse du fabricant (i.e. laboratoire pharmaceutique).
- La date de péremption.
- La forme pharmaceutique (ex : gélule, comprimé, suspension, etc.).
- L'indication thérapeutique ou l'action pharmacologique.
- Le mode d'administration.
- Le prix de vente au public.
- Le numéro de l'autorisation de mise sur le marché.
- Les noms des excipients (dans certains cas).
- Les précautions particulières de conservation s'il y a lieu.
- Les précautions particulières d'élimination s'il y a lieu.

* **Exemple d'application** : indiquer les mentions figurant sur l'emballage de la spécialité pharmaceutique ci-dessous :

The image shows the packaging for CoDoliprane Adulte. The main text reads "CoDoliprane®" in large blue letters, with "PARACÉTAMOL + CODÉINE" in smaller blue letters below it. To the left, "Adulte" is written in large blue letters. Below "Adulte", there is a blue arrow pointing right with "dès 15 ans" written inside. To the right of the arrow, "Douleurs modérées à intenses" is written in white. Below the arrow, "16 comprimés sécables" is written in blue, followed by "Parapharmacie-chezmoi" in a smaller font. On the far right, the "SANOFI" logo is displayed in blue.

Chapitre II : Découverte et développement des médicaments : Etapas fondamentales

II.1. Introduction

La découverte, le développement ainsi que la commercialisation de nouveaux médicaments sont des processus longs et difficiles. Ils font appel à plusieurs disciplines (chimie, biologie, économie, etc.) et nécessitent de nombreuses années de recherche. Le cycle de vie d'un médicament passe par plusieurs étapes notamment le développement chimique, les essais cliniques sur les animaux puis sur l'homme ainsi que la pharmacovigilance. De ce fait, la phase de recherche et développement couvrent l'ensemble des étapes qui amènent la molécule choisie au stade du médicament autorisé et commercialisé.

II.2. Recherche et découverte du principe actif : étape créative

Étape consistant en la mise en évidence de propriétés biologiques intéressantes d'un principe actif, préparé par synthèse ou d'origine naturelle et constituant un chef de file (tête de série). Il existe de multiples approches :

- Découverte à partir des données empiriques.
- Découverte fortuite (i.e. par hasard).
- Découverte par criblage (ou screening).
- Découverte par conception rationnelle.
- Découverte à partir de connaissances d'un processus physiologique ou d'une cible moléculaire.
- Découverte à partir d'une molécule déjà existante.

II.2.1. Découverte à partir des données empiriques

Ex : découverte de l'aspirine (acide acétylsalicylique) qui est synthétisée (Figure II.1) à partir de l'acide salicylique qui est extrait de feuilles de saules. Ces dernières ont été utilisées en décoction par les Sumériens comme antidouleur (5000 à 1750 avant J.C.).

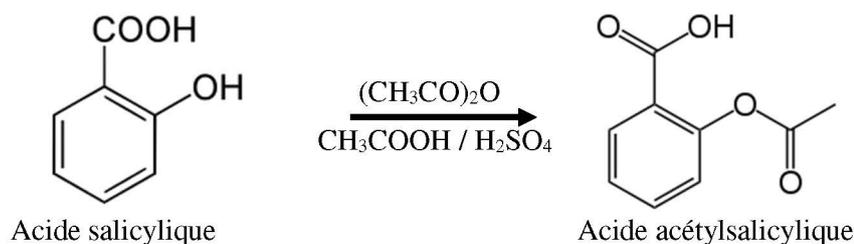


Figure II.1 : Réaction de synthèse de l'aspirine.

II.2.2. Découverte fortuite

Beaucoup de médicaments ont été découverts grâce à des observations de faits dus au hasard. Ex : découverte fortuite de l'antibiotique pénicilline G (Figure II.2), produit par une moisissure « *Penicillium notatum* », par Alexandre Fleming en 1928. Elle contamina accidentellement une boîte adjacente de culture de la bactérie pathogène « *staphylococcus aureus* », responsable de d'intoxications alimentaires, d'infections localisées suppurées et, dans certains cas extrêmes, d'infections potentiellement mortelles, et les tua.

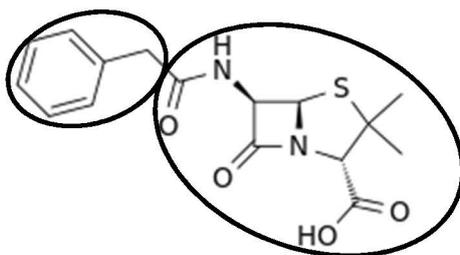


Figure II.2 : Pénicilline G (benzylpénicilline).

II.2.3. Découverte par criblage (ou screening)

Elle peut se faire selon 02 approches : par criblage à haut débit ou par approche combinatoire (chimie combinatoire).

II.2.3.1. Criblage à haut débit

Appelé également criblage à haute capacité de composés (*High Throughput Screening* : HTS). Dans cette approche, les médicaments sont découverts en passant au crible des bibliothèques de plus en plus étendues pouvant contenir plusieurs dizaines à plusieurs millions de composés chimiques (i.e. chimiothèques), aussi bien naturels que synthétiques, préparés au cours de nombreux programmes de développement de médicaments dans le but d'identifier des composés ayant des propriétés médicinales intéressantes. Ces composés peuvent fournir des médicaments ou des points de départ (i.e. lead) pour des médicaments. Actuellement, des centaines de milliers, voire des millions, de composés peuvent être testés dans ce processus de

screening à haut débit grâce à l'outils informatiques (*in silico* ou virtuel). Ex : découverte des statines (ex : Rosuvastatine (Figure II.3)), médicaments hypocholestérolémiants.

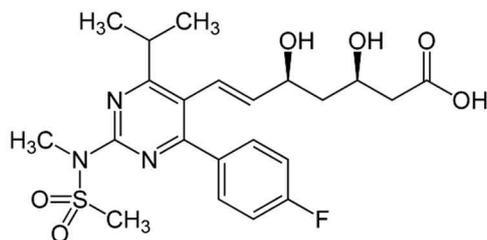


Figure II.3 : Rosuvastatine.

II.2.3.2. Approche combinatoire

Cette approche, développée à des fins de screening, consiste à synthétiser un grand nombre de composés apparentés qui diffèrent les uns des autres par une ou peu de positions à la fois. Les composés sont synthétisés au cours des mêmes réactions chimiques avec des ensembles variables de réactifs constituant ainsi une banque ou une chimiothèque de composés. Grâce à la chimie combinatoire (synthèse automatisées à haut débit) (Figure II.4), sur laquelle repose cette approche, la capacité de synthèse d'un chercheur passe d'une centaine de composés par an à quelques dizaines de milliers. La synthèse peut être en mélange ou en parallèle.

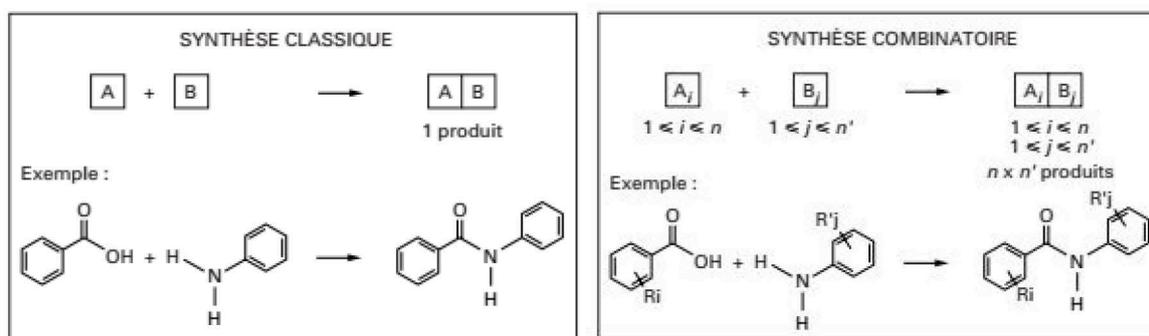


Figure II.4 : Principe de la chimie combinatoire.

a) Synthèse en mélange

Il s'agit de mettre en réaction dans un même réacteur deux familles de monomères, chaque monomère étant présent dans des quantités stœchiométriques. La probabilité de rencontre de chaque couple de monomères étant en principe la même, on espère synthétiser un mélange homogène de toutes les combinaisons possibles de dimères.

Le mélange obtenu est soumis au criblage tel quel et ce n'est que s'il s'avère actif que l'on cherche à identifier au sein du mélange la molécule responsable de l'activité. Le processus d'identification est appelé « déconvolution », par analogie au traitement du signal en électricité.

b) Synthèse parallèle

Elle consiste à mener chaque réaction individuellement dans de petits réacteurs séparés. Il peut s'agir de tubes indépendants ou plus couramment de plaques de microtitration de 96 puits (Figure II.5), qui rendent le format de synthèse directement compatible avec celui du criblage. Chaque réacteur est suivi en général de manière informatique pour connaître le composé qu'il contient. Il existe aussi des microréacteurs équipés de petits émetteurs de radiofréquences, qui permettent de tracer par signaux électriques l'historique de la synthèse.

La synthèse parallèle implique l'utilisation d'automates de synthèse et un système de gestion de données.



Figure II.5 : Plaque « deep well » de 96 puits.

***Note importante :** actuellement, les sociétés développent des synthèses en mélange principalement pour engendrer des têtes de série en interne, alors que l'optimisation se fait plutôt au moyen de banques synthétisées en parallèle.

II.2.4. Conception rationnelle (*relation drug design*)

Elle repose sur l'établissement de relations entre la structure de molécules connues ayant des activités biologiques comparables. Dans le *drug design*, le chimiste cherche, soit à optimiser par des modification appropriée (i.e. modulation) les propriétés de molécules dont on connaît déjà l'activité, quelle qu'en soit l'origine (criblage, observation ou renommée), soit à conférer une propriété nouvelle à une molécule. Ex : modulation chimique simple du dicoumarol (anticoagulant naturel) transformé, par Rosicky en 1944, en Tromexane® (éthylbiscoumacétate), un autre anticoagulant plus maniable car il est mieux éliminé et son action est plus rapide (Figure II.6).

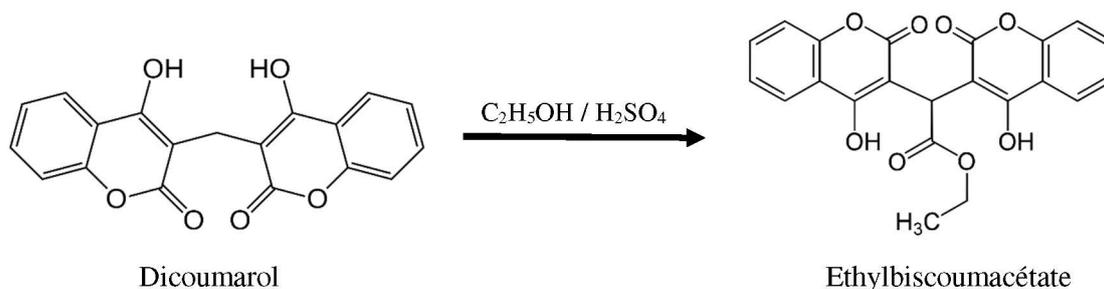


Figure II.6 : Obtention du Tromexane par modulation simple.

II.2.5. Découverte à partir de connaissances d'un processus physiologique ou d'une cible moléculaire

II.2.5.1. Découverte à partir de connaissances d'un processus physiologique

C'est le cas des inhibiteurs de l'enzyme de conversion qui ont été développés à partir de la caractérisation de l'enzyme de conversion, enzyme clé du système rénine-angiotensine.

II.2.5.2. Découverte à partir de la connaissance d'une cible moléculaire

L'identification d'une cible biologique, et de sa structure tridimensionnelle, associée à une pathologie déterminée permet une mise au point d'un test de criblage approprié pouvant conduire à la sélection d'un chef de file (cette approche est la voie principale de la découverte de nouvelles têtes de série). Ce dernier devrait présenter une bonne activité puis être optimisé en vue d'améliorer ses propriétés biologiques. L'optimisation fait appel aux méthodes qualitatives et quantitatives d'études de relations structure-activité (RSA) (voir chapitre III).
Ex : Indinavir (Figure II.7), médicament qui inhibe les protéases du virus « VIH ».

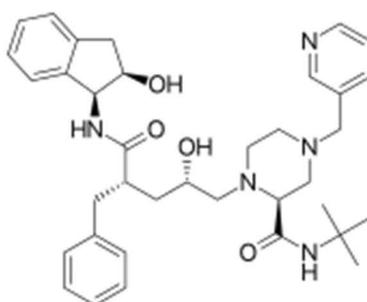


Figure II. 7 : Indinavir (Crixivan®).

*** Notes importantes :** le « lead » (têtes de série ou chef de file) est une molécule dont la structure chimique est déterminée ayant un potentiel thérapeutique (une activité biologique) et qui peut être développée et optimisée par modifications structurales. Certaines molécules peuvent être découverte sans tête de série. Ex : la pénicilline a été découverte sans tête de série mais a servi de lead pour d'autres molécules telles que l'ampicilline et l'amoxicilline.

II.2.6. Découverte à partir d'une molécule déjà existante

La mise au point de nouveaux médicaments peut également faire appel à l'optimisation des activités secondaires de principes actifs déjà connus. Cette approche SOSA (*Selective Optimization of Side Activities*) constitue une nouvelle voie de recherche. Elle prend en considération le fait qu'un médicament puisse agir sur différents récepteurs ou cibles biologiques. L'optimisation, via l'étude des relations structure-activité, va consister à améliorer l'activité secondaire du principe actif pour une cible différente de celle pour laquelle elle a été initialement destinée. Elle va ainsi permettre de développer sélectivement l'effet secondaire pour conduire à un nouveau médicament induisant un nouvel effet thérapeutique pour une nouvelle indication thérapeutique.

Cette stratégie a 02 avantages majeurs :

- Elle se limite à des molécules excessivement bien caractérisées dont les études cliniques initiales ne sont plus à faire.
- Elle permet de prolonger la vie d'une molécule déjà développée au-delà de son brevet d'application initial.

*** Note importante :** une fois une molécule ou une série de molécule est optimisée le brevet est déposé (durée de validité 20 ans).

II.3. Etapes de développement du médicament

Le développement d'un médicament correspond à l'ensemble des expérimentations, des essais cliniques et des études physico-chimiques et analytiques nécessaires pour déposer un dossier de demande d'AMM (autorisation de mise sur le marché) auprès des instances de régulation. Ce développement se déroule sur plusieurs années (10 à 15 ans en moyenne), et permet d'aboutir à un médicament commercialisé alors que plusieurs milliers de molécules auront été testées initialement.

Les étapes de développement ont pour objectifs de :

- établir la valeur thérapeutique d'un nouveau médicament ;
- éliminer les substances les plus dangereuses ;
- détecter les effets indésirables très fréquents.

***Note importante :** un effet indésirable est une réaction nocive et non voulue se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme, pour la prophylaxie, le diagnostic, ou résultant du mésusage du médicament.

II.3.1. Essais précliniques

Ce sont des essais effectués sur l'animal entier, sur des organismes isolés ou sur des cellules isolées animales réalisés *in vivo* et *in vitro* (20 – 100 molécules).

Les essais précliniques ont pour objectifs de :

- s'assurer de l'effet pharmacologique et de la non toxicité du produit (i.e. candidat-médicament) chez l'animal ;
- positionner le produit en comparaison avec ceux (i.e. les médicaments) déjà existants ;
- avoir une première approche du comportement du produit dans l'organisme afin de définir les doses initiales humaines ;
- déterminer les paramètres biopharmaceutiques (impact de la forme galénique sur l'absorption du principe actif qui dépend principalement de la solubilité) de la forme pharmaceutique élaborée.

II.3.1.1. Etudes pharmacodynamiques

Elles précisent les propriétés et les mécanismes d'action du produit. Les études pharmacodynamiques sont effectuées afin de définir la relation dose-effet et d'identifier le mécanisme d'action et les éventuelles interactions de la molécule.

II.3.1.2. Etudes pharmacocinétiques

Il s'agit de l'étude du devenir du candidat-médicament chez l'animal. Les études pharmacocinétiques permettent la caractérisation de l'absorption, de la distribution, de la métabolisation et de l'élimination du produit sur trois espèces animales différentes.

II.3.1.3. Etudes toxicologiques

Elles permettent d'éliminer les substances (molécules) trop toxiques et de prévoir les effets secondaires du futur médicament.

II.3.2. Essais cliniques

Un essai clinique est un essai thérapeutique réalisé sur l'être humain (volontaire malade ou sain qui doit donner son consentement). Il est destiné à évaluer un candidat-médicament.

Les essais cliniques sont effectués avec des protocoles répondant à une rigueur suffisante pour aboutir au but fixé sans nuire à l'état de santé des volontaires qui y participent, et être conformes à l'éthique.

Les essais cliniques ont pour objectifs d' :

- évaluer les propriétés du produit de recherche, très souvent chez l'homme sain et toujours chez le malade, afin de mettre en évidence son innocuité, sa tolérance et son efficacité face à une pathologie ;
- identifier tout effet indésirable ;
- évaluer le médicament après sa mise sur le marché.

Les essais cliniques s'opèrent en 04 phases :

- 03 phases avant la commercialisation du produit.
- 01 phase après la commercialisation du médicament.

Il existe différents types d'études cliniques comme suit :

- **Étude contrôlée** : comparaison du candidat médicament à un autre traitement (autre principe actif ou placebo). Le placebo est une forme pharmaceutique identique au candidat médicament (forme, couleur, goût, etc.) mais ne contenant pas de principe actif.
- **Étude randomisée** : les groupes de patients soumis aux différents traitements sont constitués par tirage au sort.
- **Étude ouverte** : traitement connu du patient et du médecin.
- **Étude en simple aveugle** : traitement connu du médecin uniquement.
- **Étude en double aveugle** : traitement n'est connu ni du médecin ni du patient.
- **Étude en triple aveugle** : traitement n'est connu ni du médecin ni du patient ni du statisticien.
- **Étude unicentrique** : l'étude clinique est effectuée dans un seul centre / une seule équipe de recherche.
- **Étude multicentrique** : l'étude clinique est effectuée dans deux ou plusieurs centres hospitaliers généralement de pays différents avec un même protocole.
- **Étude séquentielle** : le traitement subi change au cours du temps.

***Note importante** : de nombreuses molécules, qui semblaient être des médicaments prometteurs, échouent en effet lors des essais cliniques. Dans ce cas, d'autres analogues doivent être synthétisés avant d'aboutir à un médicament cliniquement acceptable.

II.3.2.1. Phase I : essais de tolérance

Il s'agit de la première administration de la molécule testée chez l'homme. Les essais, généralement menés pendant des périodes courtes (quelques jours), s'effectuent sur des volontaires sains (lorsque la toxicité attendue est limitée), dont le nombre varie habituellement entre 20 et 100. Il s'agit de l'administration de quantités croissantes, à doses uniques ou multiples, de la nouvelle molécule.

En moyennes, 1 à 3 molécules sur 5 progressent en phase II.

Les objectifs de la phase I sont :

- Etudes préliminaires des paramètres pharmacocinétiques du candidat-médicament chez l'homme.
- Détermination de la puissance du produit par la détermination de la dose minimale active et de la dose maximale tolérée. Le choix de la dose initiale s'appuie sur les données connues à partir d'expérimentations animales ou de médicaments appartenant à la même famille thérapeutique.
- Détermination de la posologie qui entraîne les premiers effets secondaires et les premiers effets pharmacodynamiques souhaités.

Si le médicament se montre plus toxique que prévu, ou encore est mal toléré, les essais sont immédiatement arrêtés. Le composé est retiré du programme.

II.3.2.2. Phase II : essais d'efficacité

Il s'agit de l'administration du candidat-médicament à des malades volontaires, dont le nombre est compris entre 100 et 500 individus. Une seule molécule progresse en phase III.

Les objectifs de la phase II sont :

- Déterminer les conditions de l'efficacité du produit et définir les modalités thérapeutiques. Elle doit permettre d'identifier la dose optimale à tester dans la phase suivante (rapport optimal efficacité/tolérance (effets indésirables)).
- Déterminer les paramètres pharmacocinétiques en vue de déterminer la vitesse d'absorption du principe actif, d'établir son taux de fixation aux protéines plasmatiques, sa distribution dans divers tissus, son métabolisme éventuel, son élimination et sa demi-vie, permettant d'établir le mode d'emploi (optimisation de la posologie et de la durée du traitement).

II.3.2.3. Phase III : expertise clinique (efficacité)

Cette étape est indispensable et décisive avant l'obtention de l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) en raison de la variabilité de la réponse donnée par un sujet déterminé, en particulier selon son génome. Les essais sont effectués sur un plus grand nombre de patients volontaires (1000 à 5000 individus) tels qu'à l'issue de cette phase, le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché est déposé.

Cette phase comporte des études comparatives (par rapport à un placebo ou à un traitement de référence s'il existe). Le protocole fera, de préférence, appel aux études en double aveugle avec tirage au sort (randomisation), bien que d'autres types d'essais puissent être acceptables, notamment pour l'étude de la sécurité d'emploi à long terme.

Les objectifs de la phase III sont :

- Préciser l'efficacité dans les indications revendiquées et valider la sécurité du candidat-médicament.
- Ajuster la posologie à sa valeur optimale (i.e. recherche du mode d'emploi le plus simple).
- Tester les différentes formulations pour la prise de médicaments (comprimé, sirop, vaporisateur, etc.).
- Evaluer les effets indésirables les plus fréquents et les interactions médicamenteuses ayant une importance clinique.
- Déterminer le profil thérapeutique et le devenir pharmacocinétique du médicament.

***Note importante : Autorisation de mise sur le marché du médicament (AMM)**

- Le dossier de demande d'AMM, établi par le fabricant, pour une spécialité de référence contient 03 parties : pharmaceutique (études galéniques et analytiques du principe actif : composition qualitative et quantitative, description du procédé de fabrication, contrôles des matières premières et des articles de conditionnement, contrôles effectués sur les produits semi-finis, contrôles des produits finis, description des conditions de conservation et du mode d'administration), toxicologique (études chez l'animal) et clinique (études chez l'homme : phases I, II, III). Pour un générique, la commission d'AMM n'exige du laboratoire génériqueur que le dossier pharmaceutique concernant la qualité et l'origine de la matière première ainsi que les procédés de fabrication. Ce dossier est complété par une étude de bioéquivalence en comparaison avec le produit de référence.

- L'AMM est indispensable pour la commercialisation du médicament et est accordée pour une durée de cinq 05 ans renouvelable par période quinquennale. Elle est délivrée par un organisme public (instances de régulation) après l'examen approfondi du dossier et sur la base de plusieurs critères dont la qualité, l'efficacité et l'innocuité dans les conditions normales d'utilisation.
- Après l'obtention de l'AMM, le produit devient médicament.

II.3.2.4. Phase IV : phase post-AMM

Il s'agit du suivi sur le long terme du médicament. C'est une phase naturaliste qui débute après la mise sur le marché du médicament (post-commercialisation). Elle se caractérise par des études à grande échelle en vue de confirmer les propriétés thérapeutiques du médicament, son efficacité, son innocuité et de détecter d'éventuels effets secondaires, non détectés auparavant, dans des conditions réelles d'utilisation (un grand nombre de patients peu homogène : différents âges, origines, etc.). Ces études peuvent entraîner dans certains cas le retrait du médicament.

Elle correspond notamment à la pharmacovigilance et à la pharmaco-épidémiologie.

Les objectifs de la phase IV sont :

- Evaluer la pharmacovigilance en repérant et en contrôlant les effets secondaires, les interactions médicamenteuses ainsi que la tolérance du médicament en vue d'améliorer la stratégie d'utilisation du médicament. A noter que la pharmacovigilance est l'ensemble d'actions effectuées en vue de repérer et de classer les effets secondaires ou indésirables dus à un traitement médicamenteux afin de sécuriser l'utilisation du médicament.
- Améliorer le médicament.
- Affiner la connaissance de l'action thérapeutique.
- Découvrir de nouvelles indications du médicament.
- Adapter la posologie pour des cas différents.
- Vérifier l'absence d'interactions médicamenteuses.

****Note importante :*** les études préclinique et clinique (i.e. phases I, II et III) sont insuffisantes pour définir le profil définitif des effets indésirables. La pharmacovigilance est une nécessité après la mise sur le marché du médicament. En effet, des complications peuvent se produire sur le long terme. De plus, dans le cas des maladies infectieuses et des cancers, les patients peuvent acquérir une résistance à un médicament après un certain temps d'administration,

parce que des variant de l'agent causal de la maladie plus résistants aux médicaments apparaissent et se répliquent, même en présence du médicament.

II.4. Durées des étapes de recherche et de développement d'un médicament

- Durée du développement : 10 à 15 ans en moyenne
 - Durée du développement préclinique : 4 à 6 ans
 - Durée du développement clinique (phases I, II et III) : 6 à 7 ans (les phases I, II et III se chevauchent le plus souvent)
 - Phase I** : 1 à 2 ans
 - Phase 2** : 2 à 4 ans
 - Phase III** : 3 à 6 ans
 - Phase IV** : illimitée
- Durée de la mise sur le marché du médicament : 6 mois à 2 ans
- Durée de validité du brevet : 20 ans
- Durée de validité du certificat complémentaire de protection (CCP) : 5 ans

Après une durée maximale de 25 ans le médicament tombe dans le domaine public. La production du médicament générique est possible.

Chapitre III : Etude des relations structure – activité (RSA)

III.1. Introduction

La théorie des relations structure – activité (RSA) enseigne que la structure moléculaire porte les informations nécessaires pour prévoir ses propriétés physiques, chimiques pharmacologiques ou toxicologiques.

Une fois que la structure du composé «lead» est connue, le chimiste spécialiste en médicaments étudie ses RSA étant donné que les interactions du médicament avec la cible biologique s'opèrent à l'échelle moléculaire. En effet, reconnaître les groupes fonctionnels et le type de liens intermoléculaires entre un principe actif (PA) et sa cible permettent une meilleure compréhension des interactions médicament – récepteurs afin de les optimiser.

III.2. Définition

Les RSA constituent les relations entre la structure moléculaire (structure spatiale) d'une substance chimique et son activité biologique (bioactivité).

L'étude des RSA, qui peut être qualitative (qRSA) ou quantitative (QRSA), s'opère lors de la détermination de la molécule chef de file (lead) au cours de l'étape de recherche et de découverte du PA (voir Chapitre II).

III.3. Rôle et objectifs

L'étude des RSA a pour rôle d'optimiser les interactions de liaison entre le lead et la cible biologique (i.e. récepteur) en modifiant ses propriétés physico-chimiques afin d' :

- améliorer l'activité biologique (i.e. améliorer sa fixation sur sa cible biologique) et réduire les doses du futur médicament ;
- améliorer la pharmacocinétique et la stabilité du futur médicament ;
- améliorer la pharmacodynamie (puissance et sélectivité) du futur médicament ;
- diminuer la toxicité et réduire les effets secondaires du futur médicament ;
- acquérir de nouvelles propriétés intellectuelles (composés lead brevetés) par le développement de médicaments originaux ;

L'objectif ultime de l'étude des RSA est de sélectionner un candidat médicament facile à synthétiser, sélectif et ayant le moins d'effets secondaires.

III.4. Influence de quelques groupements fonctionnels dans la RSA

III.4.1. Rôle liant du groupement hydroxyle OH

L'oxygène peut agir comme accepteur de liaison hydrogène alors que l'hydrogène peut agir comme donneur de liaison hydrogène (Figure III.1).

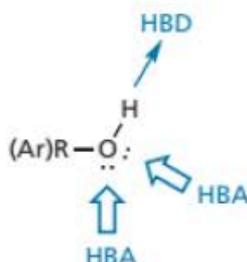


Figure III.1 : Interactions possibles de liaisons hydrogènes dans les alcools et les phénols (*HBA* : hydrogen bond acceptor ; *HBD* : hydrogen bond donor).

III.4.2. Rôle liant du cycle aromatique

Les cycles aromatiques sont des structures planes et hydrophobes, généralement impliquées dans les interactions de Van der Waals avec les régions hydrophobes planes du site de liaison (Figure III.2). Un analogue contenant un cyclohexane à la place du cycle aromatique est moins susceptible de se lier aussi bien, car le cycle n'est pas plat. Les hydrogènes axiaux peuvent interagir faiblement.

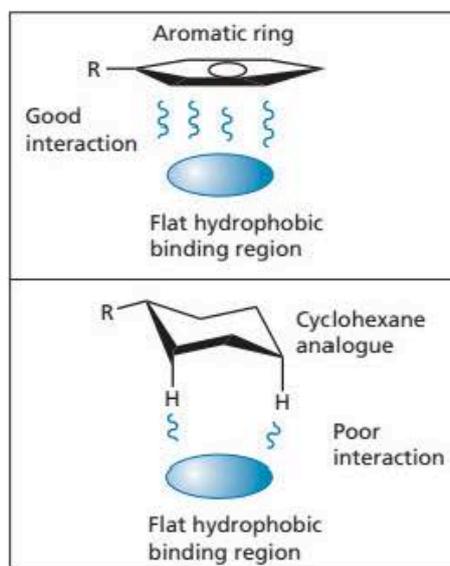


Figure III.2 : Interactions du cycle aromatique et du cyclohexane.

III.4.3. Rôle liant des amines et des amides

Les amines et les amides peuvent être impliqués dans les liaisons hydrogène, soit en tant qu'accepteur ou donneur (Figure III.3). Les amines aromatiques et hétéroaromatiques agissent

uniquement comme donneurs de liaisons hydrogène car le doublet isolé est conjugué avec le cycle aromatique ou hétéroaromatique.

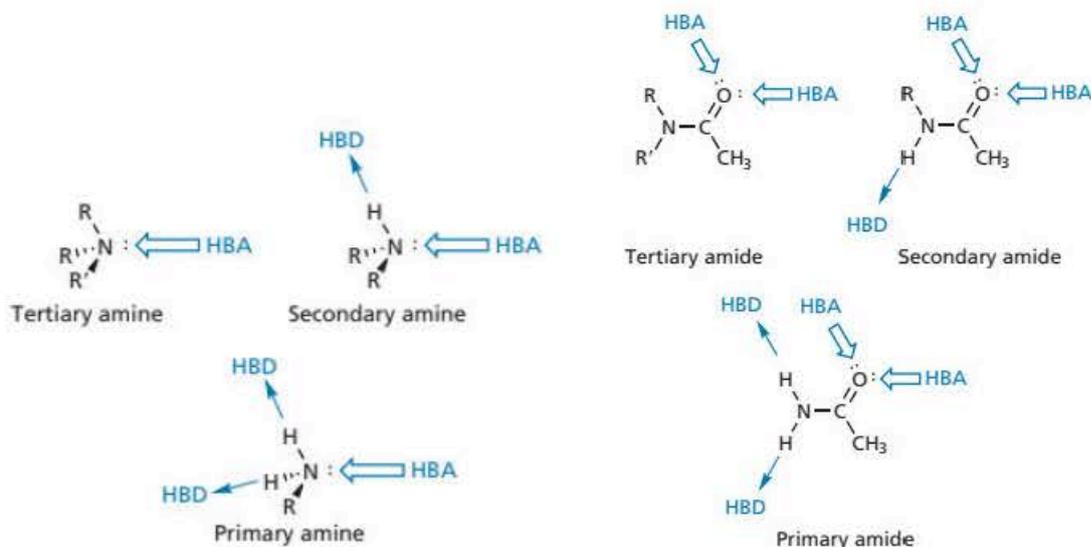


Figure III.3 : Liaisons hydrogènes possibles des amines et des amides (HBA : hydrogen bond acceptor ; HBD : hydrogen bond donor).

III.4.4. Rôle liant des acides carboxyliques

Les acides carboxyliques peuvent agir comme accepteur ou donneur de liaison hydrogène (Figure III.4). Alternativement, cette fonction peut exister sous forme d'ion carboxylate. Ceci entraîne la possibilité d'une interaction ionique et/ou d'une forte liaison hydrogène où l'ion carboxylate agit comme accepteur de liaison hydrogène.

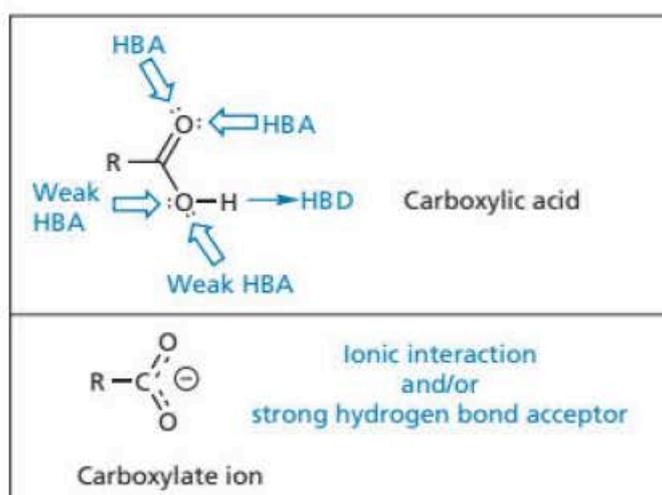


Figure III.4 : Interactions possibles de l'acide carboxylique et de l'ion carboxylate (HBA : hydrogen bond acceptor ; HBD : hydrogen bond donor).

III.4.5. Rôle liant des aldéhydes et des cétones

Les aldéhydes et les cétones sont des groupement planaires qui peuvent interagir avec un site de la cible via une liaison hydrogène où l'oxygène du carbonyle agit comme accepteur de liaison hydrogène (Figure III.5). Le groupement carbonyle a également un moment dipolaire important et peut donc avoir une interaction dipôle-dipôle avec le site de liaison.



Figure III.5 : Interactions possibles des groupements carbonyles (HBA : *hydrogen bond acceptor*).

III.4.5. Rôle liant des alcènes

Les alcènes sont plans et hydrophobes. Ils peuvent, comme les cycles aromatiques, interagir avec les régions hydrophobes du site de liaison via les interactions de Van der Waals. L'activité de l'analogie saturé équivalent devrait être testée, car la région alkyle saturée est plus volumineuse et ne peut pas s'approcher aussi près de la région pertinente du site de liaison (Figure III.6).



Figure III.6 : Comparaison des interactions des alcanes et des alcènes.

III.5. Méthodes d'étude qualitatives des relations structure – activité

Ce sont des approches qualitatives qui consistent en de simples considérations de similarité ou de diversité de structure des molécules. Ces approches sont basées sur la relation suivante : activité biologique = f (structure).

L'activité biologique est quantifiée, alors que la structure chimique se définit par la présence de certains substituants ajoutés au groupe fonctionnel ou au squelette de base, responsable de l'activité biologique et comportant certains substituants.

L'étude qualitative des RSA (qRSA) consiste à identifier les parties pharmacologiquement actives du lead (i.e. pharmacophores) permettant de maintenir l'activité biologique, et à éliminer ou modifier les toxicophores en vue d'optimiser le futur médicament.

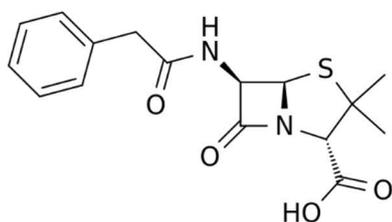
L'étude qRSA s'opère de différentes manières.

III.5.1. Analogues structuraux

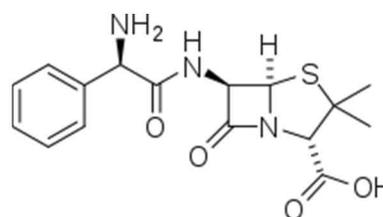
La synthèse d'analogues structuraux permet de déterminer les groupes essentiels de ceux qui ne le sont pas en testant l'activité biologique de tous les analogues et les comparer avec le composé d'origine.

Les analogues structuraux sont des dérivés obtenus par modification, apportées au pharmacophore de référence d'un PA, dans la structure (changement de substituant, de groupement fonctionnel, de cycle ou son ouverture). Cette modification permet d'obtenir :

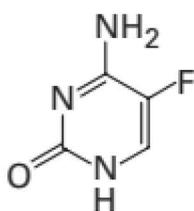
- des composés ayant des propriétés biologiques similaires ou améliorées (action agoniste) (Figure III.7) ;
- des composés ayant des propriétés biologiques différentes ou inverses (effet antagoniste) (Figure III.7).



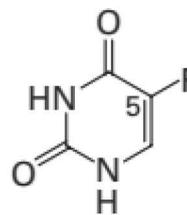
Pénicilline G
(antibiotique)



Ampicilline
(antibiotique hémi-synthétique à spectre plus étendu)



Flucytosine
(antifongique)

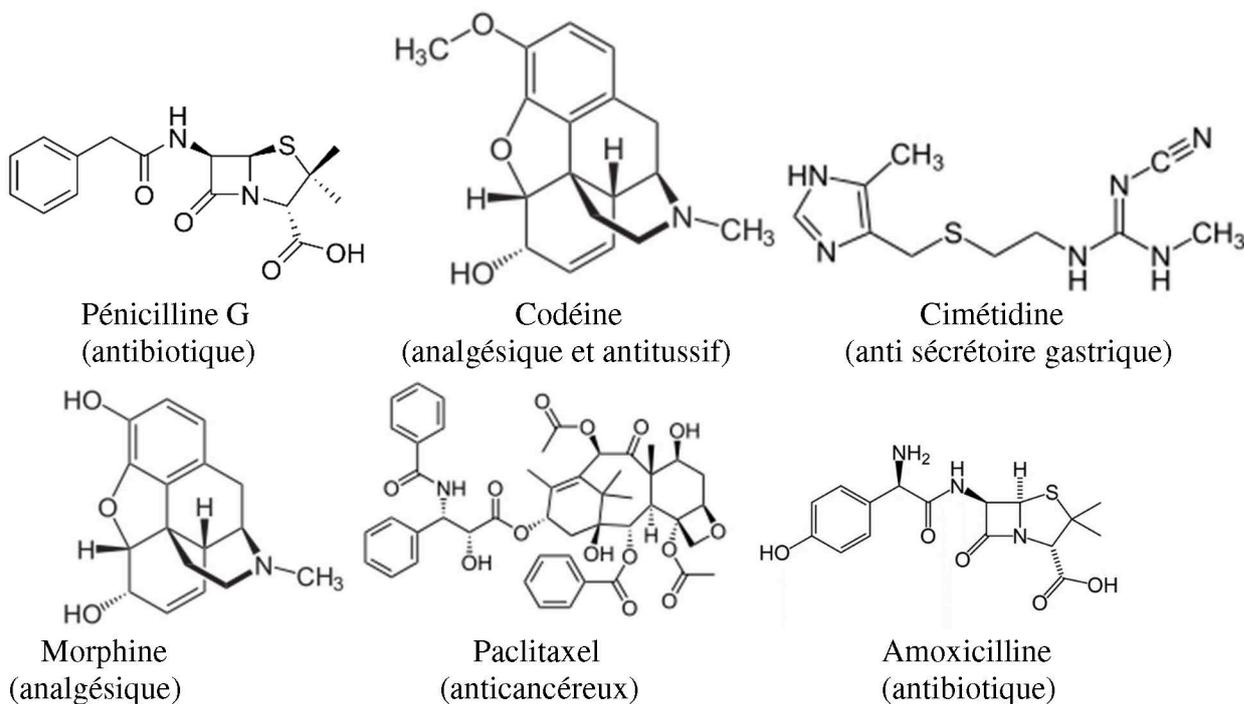


Fluorouracile
(antitumoral)

Figure III.7 : Exemples d'analogues structuraux agonistes et antagonistes.

La synthèse d'analogues structuraux a été également développée grâce aux apports de l'isostérie, de la bio-isostérie et de la règle de Grimm (règle de déplacement des hydrures).

* **Exercice d'application :** regrouper les analogues structuraux parmi les molécules biologiquement actives ci-dessous. Ces groupes d'analogues structuraux ont-ils des actions agonistes ou antagonistes sur leurs cibles ?



III.5.1.1. Isostérie

La notion d'isostérie, introduite par Langmuir en 1919 et étendue par Grimm en 1925, stipule que les composés (atomes, groupes d'atomes, ions ou molécules) ayant le même nombre d'électrons de valence et la même disposition d'électrons (similitudes d'arrangement électroniques et stériques) ont des propriétés physico-chimiques similaires.

Langmuir a étendu la similarité des propriétés physico-chimiques des colonnes verticales du tableau périodique aux ions (ex : O²⁻, F⁻, Na⁺ et Mg²⁺ ; ClO₄⁻ et SO₄²⁻) ayant le même nombre et la même disposition des électrons. Grimm a encore étendu cette analogie à des groupes d'atomes (groupes isostères) présentant le même nombre d'électrons de valence. Ces groupes sont alors placés dans des colonnes et une simple addition d'un atome d'hydrogène, appelé improprement hydrure (H⁻), d'une colonne à l'autre en descendant en diagonale de gauche à droite dans le tableau (Tableau III.1), conduit à des groupes remplaçables les uns par les autres (i.e. interchangeables), d'où le nom de « règle de déplacement des hydrures ».

Tableau III.1 : Groupes d'isostères obtenus en appliquant la règle de Grimm.

Nombre d'électrons				
6	7	8	9	10
C	N CH	O NH CH ₂	F OH NH ₂ CH ₃	Ne FH OH ₂ NH ₃ CH ₄

L'isostérie a par la suite été étendue aux cycles saturés et insaturés rendant ainsi possible de multiples remplacements. Cette approche peut être classique ou non-classique :

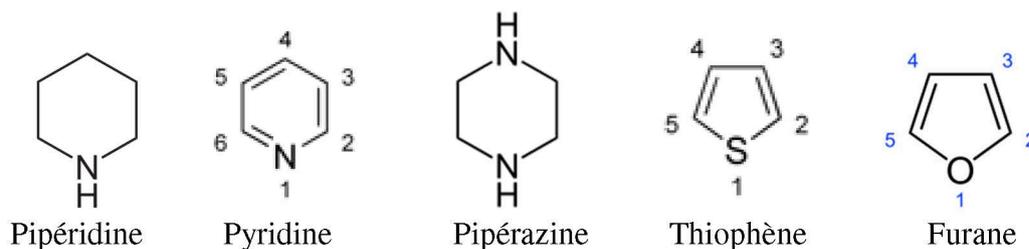
a) Isostérie classique

L'isostérie classique comprends les tomes, groupe d'atomes, ions ou molécules obéissant à la règle de Grimm (même nombre d'élections de valence) ainsi que des cycles saturés et insaturés équivalents et interchangeables (Tableau III.2).

Tableau III.2 : Isosères classiques.

Isostères monovalents
a) -CH ₃ , -NH ₂ , -OH, -F, -Cl
b) -Cl, -PH ₂ , -SH
c) -Br, -i-Propyle
d) -I, -t-Butyle
Isostères bivalents
a) -CH ₂ -, -NH-, -O-, -S-, -Se-
b) -COCH ₂ R, -CONHR, -COOR, -COSR
Isostères trivalents
a) -CH=, -N=
b) -P=, -As=
Isostères tétravalents
a)
$\begin{array}{c} \\ -\text{C}- \\ \end{array} \quad \begin{array}{c} \\ -\text{Si}- \\ \end{array}$
b) =C=, =N ⁺ =, =P ⁺ =
Isostères équivalents dans les cycles
a) -CH=CH-, -S-
b) -CH=, -N=
c) -O-, -S-, -CH ₂ -, -NH-

* **Exercice d'application** : regrouper les isostères classiques parmi les composés cycliques suivants :



b) Isostérie non-classique

Elle englobe des tomes, groupes d'atomes, molécules ou cycles qui n'obéissent pas aux règles d'isostérie classique mais qui peuvent être remplacés les uns par les autres. Ces composés n'ont généralement pas d'aussi fortes similarités électroniques et stériques mais leurs propriétés physico-chimiques sont similaires (Figure III.8).

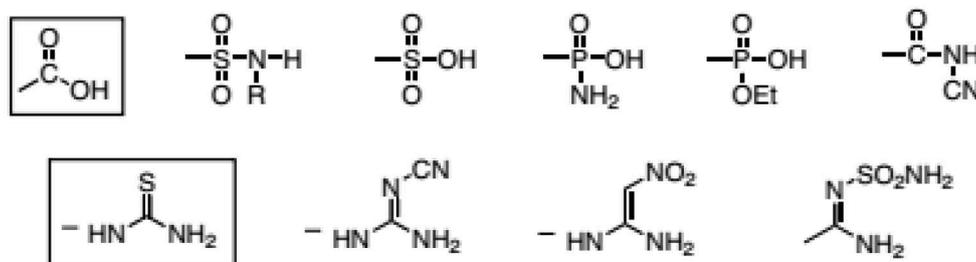


Figure III.8 : Exemples d'isostères non-classiques du groupement carboxyle et de la thiourée respectivement.

***Note importante** : l'isostérie ne permet pas de prédire la similitude d'action de la molécule obtenue par rapport au modèle de référence.

III.5.1.2. Bio-isostérie

La bio-isostérie est le remplacement, dans un candidat-médicament, d'un atome, groupe d'atomes ou d'un cycle par un isostère correspondant, permettant ainsi d'accéder à de nouveaux dérivés ayant des propriétés biologiques agonistes, antagonistes ou totalement différentes. Les bio-isostères ont ainsi des propriétés physico-chimiques similaires et produisent des activités biologiques.

L'objectif de la bio-isostérie est d'améliorer les propriétés biologiques ou physiques souhaitées d'un composé sans modifier de manière significative la structure chimique.

Les bio-isostères peuvent être classés en 02 catégories : classiques et non-classiques.

a) Bio-isostères classiques

Ce sont des composés couverts par la définition de l'isostérie classique (règle de Grimm et son extension) (Figure III.9).

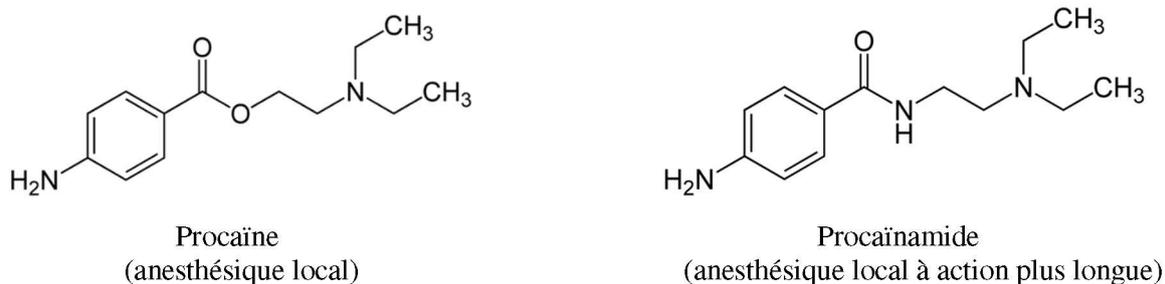


Figure III.9 : Exemple de bio-isostères classiques.

b) Bio-isostères non-classiques

Les bio-isostères non classiques sont des composés structurellement distincts non définis par la définition classique des isostères (voir isostérie non-classique) et dotés d'activités biologiques (Figure III.10).

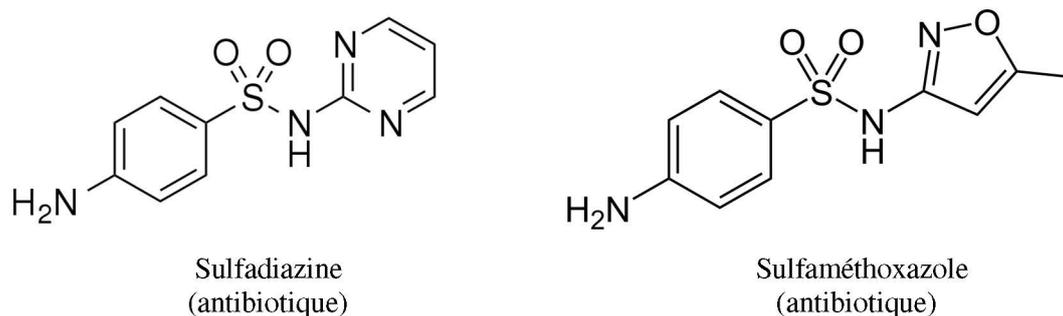


Figure III.10 : Exemple de bio-isostères non-classiques.

***Note importante :** l'isostérie et la bio-isostérie sont des termes souvent utilisés par les firmes pharmaceutiques lors de la conception des médicaments.

III.5.2. Homologation et vinyloguation

La préparation d'homologues et de vinylogues consiste à modifier la structure d'un PA en vue d'obtenir de nouveaux dérivés biologiquement actifs.

III.5.2.1. Homologue

L'homologue est obtenu par ajout d'un groupement méthylène (CH_2) au PA de départ (Figure III.11). Cette ajout entraîne une augmentation de la longueur de la chaîne carbonée et un

accroissement de la lipophile de la molécule dont il peut résulter une amélioration des propriétés pharmacocinétiques et de l'activité.

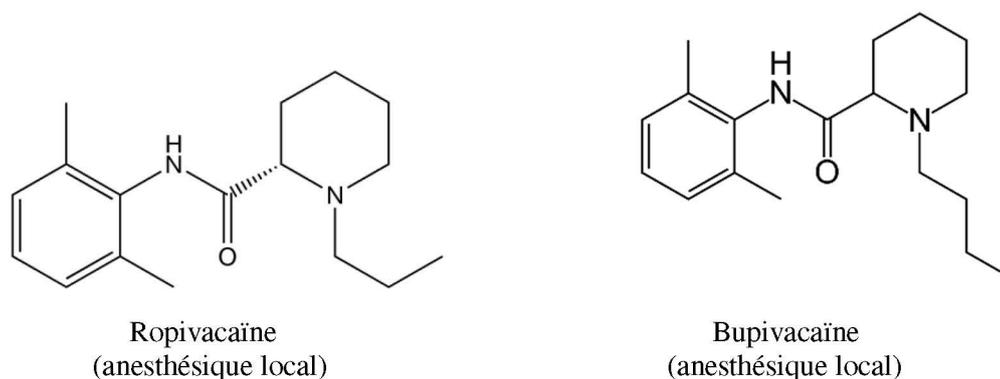


Figure III.11 : Exemple d'homologues.

III.5.2.2. Vinylogue

Le vinylogue est obtenu par ajout, à la structure du PA, d'un groupement vinyle (CH=CH) à un groupe CH₃ pour former un nouveau dérivé –CH₂–CH=CH–H (Figure III.12) qui peut présenter des propriétés agonistes ou antagonistes.

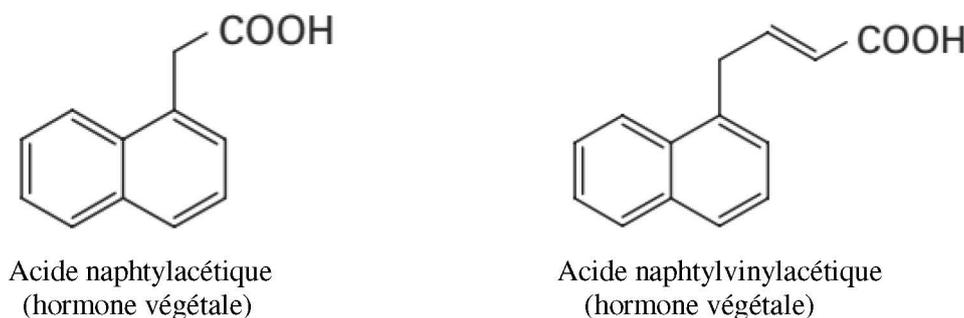


Figure III.12 : Exemple d'homologues agonistes.

III.5.3. Recherches initiées par les connaissances acquises sur les récepteurs

Souvent, un PA ne peut agir qu'en se fixant sur sa cible biologique (récepteur, enzyme, canaux ioniques, ADN, etc.). Ainsi, la connaissance des structures chimiques des cibles biologiques permet la synthèse de ligands de ces mêmes cibles. Ceci conduit à des substances présentant des propriétés biologiques ou thérapeutiques intéressantes et permet ainsi une meilleure optimisation du futur médicament. Ex : la connaissance des récepteurs membranaires histaminiques H1 et H2 a permis la découverte des anti-H1 (antihistaminiques anti-allergiques. Ex : mépyramine) et des anti-H2 (antihistaminiques anti-ulcéreux. Ex : cimétidine) (Figure III.13).

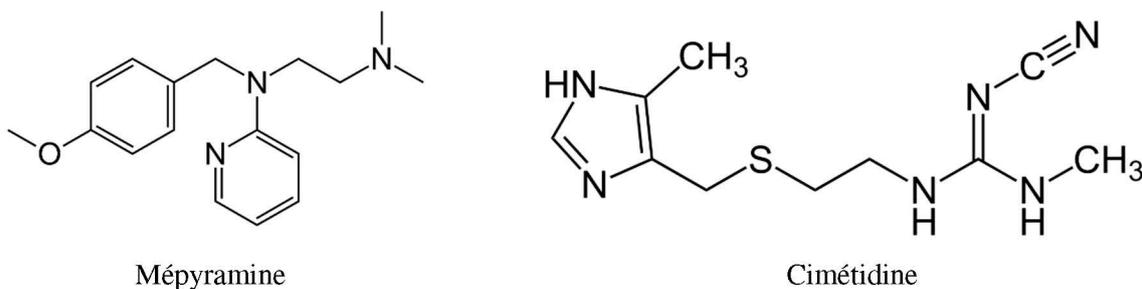


Figure III.13 : Exemples de PA anti-H1 et anti-H2 respectivement.

III.5.4. Précurseurs et métabolites

Un précurseur (M-P), nommé également prodrogue ou promédicament, est un composé préparé à partir d'un médicament actif (M) auquel on fixe un produit (P), *in vitro*, en vue de modifier ses caractéristiques physicochimiques (stabilité, solubilité, lipophilie, etc.) et d'améliorer ses propriétés pharmacocinétiques. Après son administration, la bioconversion du précurseur, *in vivo*, conduit à la régénération, des constituants de départ, suite à une transformation chimique ou enzymatique (Figure III.14). Les métabolites formés à partir d'un médicament peuvent présenter ou pas le ou les mêmes propriétés pharmacologiques que ce dernier (Figure III.15).

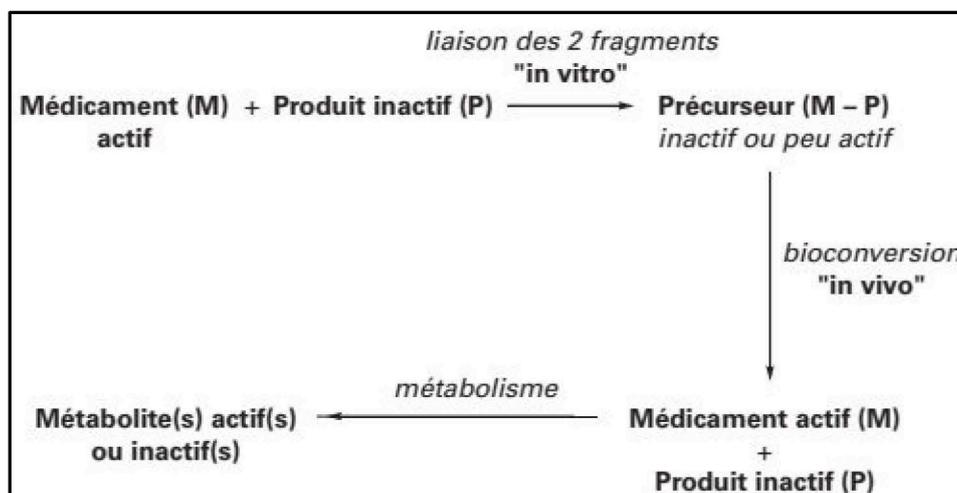


Figure III.14 : Précurseurs et métabolites.

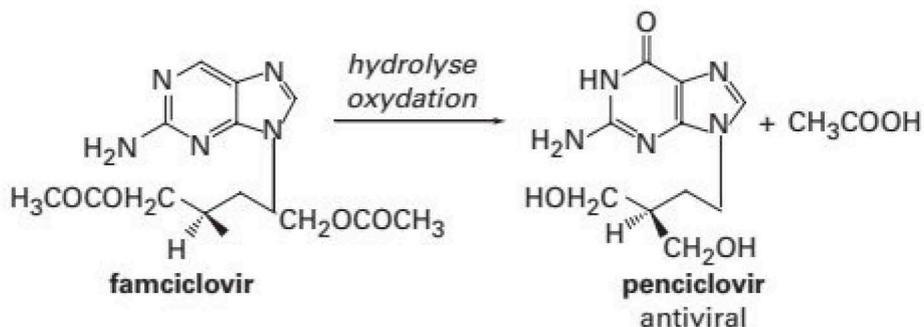


Figure III.15 : Exemple de précurseur et de métabolite actif.

***Note importante :** le métabolite actif doit être un composé présentant des propriétés pharmacologiques propres. Il se distingue d'un précurseur, dont l'activité ou la réactivité se révèle à la suite d'une réaction chimique ou enzymatique conduisant au médicament ou PA d'origine.

III.5.5. Inhibiteurs d'enzymes

Les enzymes sont des substances élaborées par les cellules. Elles interviennent comme catalyseurs au cours de nombreuses réactions biologiques (Figure III.16). L'inhibition d'une enzyme (E), à l'aide de ligand (inhibiteur (I)), peut contribuer à l'apparition d'une activité thérapeutique et à la création de nouveaux médicaments. Ex : rénine (enzyme), aliskiren (inhibiteur), antihypertenseur (activité).

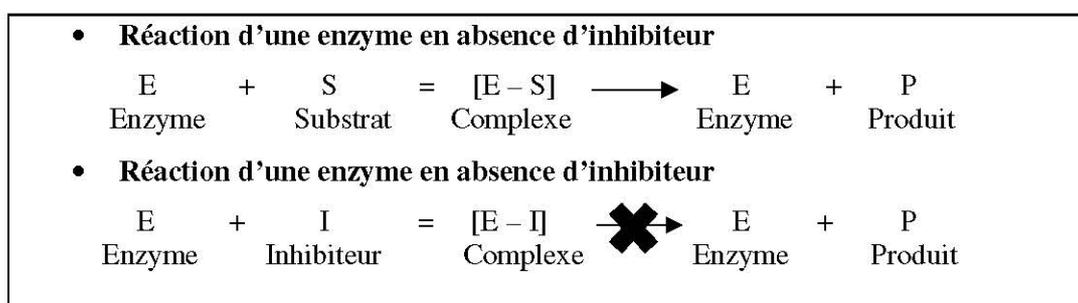


Figure III.16 : Réactions d'une enzyme en absence et en présence d'inhibiteur.

L'inhibition d'une enzyme (E) par un inhibiteur (I) peut être réversible ou irréversible. Le choix du type d'inhibiteur dépendra de l'objectif thérapeutique poursuivi.

III.5.5.1. Inhibition réversible

Lorsque l'inhibition est réversible, la liaison (E-I) est faible (liaisons de type hydrogène, électrostatique, Van der Waals ou hydrophobe) et permet à l'enzyme de recouvrir son activité après un délai plus ou moins prolongé.

III.5.5.2. Inhibition irréversible

Dans ce cas, l'inhibition est irréversible et forte, de type covalent et concerne le site catalytique de l'enzyme, dont l'activité n'est retrouvée qu'après une durée prolongée, indispensable à l'élaboration par l'organisme d'une nouvelle biosynthèse.

III.5.6. Modélisation moléculaire

La modélisation moléculaire regroupe les différentes techniques de visualisation, de manipulation, d'analyse et de calcul des structures moléculaires assistées par ordinateur. Cette

méthode a été développée dans le cas de cibles biologiques et plus particulièrement d'enzymes, de récepteurs et des protéines cibles, dont la structure et la conformation (structures tertiaire et quaternaire) ont pu être établies par diverses méthodes appropriées (cristallographie aux rayons X, résonance magnétique nucléaire, etc.). La modélisation moléculaire permet d'affiner la forme et les propriétés des molécules actives ainsi que de les ajuster à leurs cibles biologiques *in silico*.

La connaissance de la structure spatiale d'une cible rend ainsi possible la réalisation de criblages virtuels et les études des RSA sans avoir à synthétiser le ou les dérivés sélectionnés. D'autre part, en prenant en considération le pharmacophore responsable de l'activité, des criblages virtuels peuvent également conduire à la mise en évidence d'un chef de file et à son optimisation. Ex : la structure spatiale de la protéase du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et en particulier de celle de son site actif, a permis l'élaboration de ligands capables de s'y fixer exerçant une action inhibitrice, le saquinavir et par la suite d'autres analogues, ayant stoppé de façon spectaculaire la progression de la maladie, bien que le problème de la résistance virale ne soit pas résolu et que le virus ne soit pas définitivement éliminé de l'organisme.

De plus, la modélisation moléculaire permet la création de chimiothèques.

III.6. Etude quantitative des relations structure – activité (QRSA)

III.6.1. Définition

L'étude QRSA est une approche qui consiste généralement à établir des relations, ou formules mathématiques, entre l'activité biologique mesurable, qui peut être quantifiée, d'un système moléculaire ou d'un groupe de composés et des paramètres physicochimiques mesurables qui ont une influence majeure sur l'activité du médicament.

La forme générale de l'équation QRSA est la suivante : activité biologique = f (paramètres) tel qu'un paramètre est la mesure de la contribution potentielle d'un groupement à une propriété particulière du médicament mère. Il est de ce fait possible de calculer à l'avance l'activité biologique d'un nouvel analogue.

III.6.2. Objectif

L'étude QRSA permet d'évaluer l'activité de nouveaux composés en identifiant les substituants (i.e. pharmacophore) à introduire dans une molécule pour avoir la meilleure activité biologique quantifiable.

III.6.3. Principaux paramètres physico-chimiques utilisés dans les études QRSA

Les paramètres les plus courants dans les études QRSA ont trait à l'hydrophobicité, aux densités électroniques et aux caractéristiques stériques

III.6.3.1. Paramètres lipophiles (ou hydrophobicité)

Ils définissent le partage du composé entre la phase aqueuse et la phase non aqueuse. 02 paramètres sont couramment utilisés pour représenter la lipophilie :

- Le coefficient de partage (P) qui se réfère à la molécule entière.
- La constante d'hydrophobicité d'un substituant (π) qui se réfère au groupement.

L'hydrophobicité permet d'évaluer la facilité qu'a un médicament à traverser la membrane cellulaire pour atteindre sa cible et ses interactions au niveau de cette dernière. La lipophilie intervient également au cours de divers processus biologiques : passage des membranes cellulaires, affinité de fixation à des récepteurs ou à des enzymes, activité biologique, biodisponibilité, paramètres pharmacocinétiques, etc.

a) Hydrophobicité de la molécule : coefficient de partage

L'activité d'un médicament est souvent liée à son coefficient de partage (P). Ce dernier peut être mesuré expérimentalement en analysant la distribution relative d'un médicament dans un mélange biphasique (octanol/eau) à l'équilibre. Le P est ainsi le rapport des concentrations, à l'équilibre, du médicament dans ce système composé de deux solvants largement non miscibles qui se calcul selon l'équation (1) :

$$P = \frac{[\text{Médicament en solution dans l'octanol}]}{[\text{Médicament en solution dans l'eau}]} \quad (1)$$

Les composés hydrophobes sont caractérisés par une valeur élevée du P alors que les composés hydrophiles ont un P petit.

En mettant en graphique les P d'une série d'analogues en fonction de l'activité biologique, il est possible de savoir s'il existe une relation logique entre ces deux paramètres.

*** Notes importantes :**

- le n-octanol est utilisé en raison de sa similitude avec le système de membrane cellulaire biologique.
- Si $P > 1 \rightarrow \log P > 0 \rightarrow$ molécule plus soluble dans l'octanol \rightarrow molécule lipophile.

- Si $P \leq 1 \rightarrow \log P \leq 0 \rightarrow$ molécule plus soluble dans l'eau \rightarrow molécule hydrophile.

a.1) Cas d'études où la fourchette des valeurs de $\log P$ est relativement étroite

Dans ce cas une ligne droite (Figure III.17) est obtenue indiquant l'existence d'une corrélation entre l'hydrophobicité et l'activité biologique et se traduisant par l'équation (2) :

$$\log (1/C) = K_1 \log P + K_2 \quad (2)$$

$1/C$: activité biologique.

C : concentration molaire en médicament minimale requise pour donner lieu à un niveau définit d'activité biologique.

P : coefficient de partage.

K_1, K_2 : constantes.

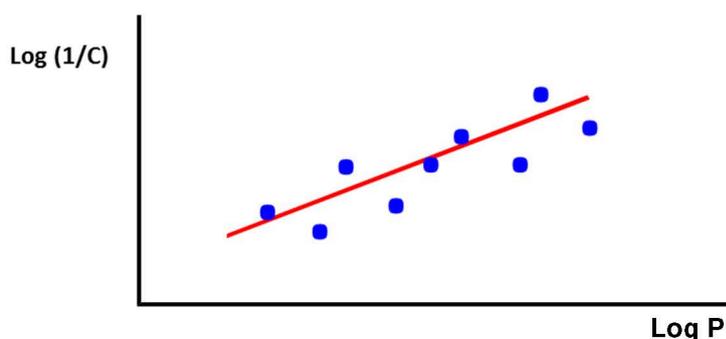


Figure III.17 : Allure du graphe $\log (1/C) = \log P$ pour des valeurs de $\log P$ relativement étroites.

Ex : la liaison des médicaments à l'albumine sérique est régie par leur caractère hydrophobe.

Une étude portant sur 40 composés a donné l'équation suivante : $\log (1/C) = 0,75 \log P + 2,30$.

* Notes importantes :

- La fourchette des nombres concernés par la mesure de la C et du P s'étend le plus souvent sur plusieurs puissances de dix. Ainsi, l'emploi du logarithme permet d'obtenir des nombres plus maniables.
- L'inverse de la concentration ($1/C$) est employé car les médicaments les plus actifs produiront l'activité biologique voulue à une concentration faible.
- Pour le coefficient de régression (r), lorsque $r^2 \geq 0,95$ cela signifie une bonne corrélation entre l'hydrophobicité et l'activité biologique.

a.2) Cas général : fourchette des valeurs de log P plus étendue

Dans ce cas une courbe parabolique (Figure III.18) ayant pour formule l'équation (3) est obtenue.

$$\log (1/C) = -K_1(\log P)^2 + K_2(\log P) + K_3 \quad (3)$$

K_1, K_2, K_3 : constantes.

Si le P est petit, $(\log P)^2$ est très petit de sorte que l'équation est dominé par $\log P$. Ce qui correspond à la première partie du graphe (Figure III.18) où l'activité augmente avec l'augmentation de $\log P$. Par contre, lorsque le P est grand, $(\log P)^2$ devient important et l'emporte sur $\log P$. Ceci correspond à la deuxième partie du graphe où l'activité diminue avec l'augmentation de $\log P$.

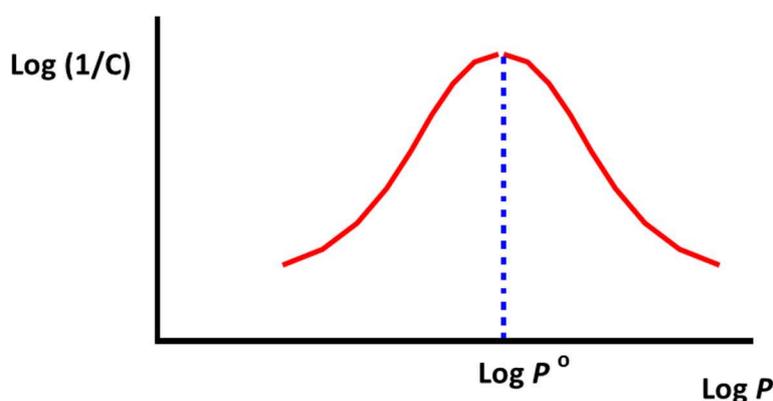


Figure III.18 : Courbe parabolique $\log (1/C) = \log P$ (cas général).

Ex : il a pu être établi que l'activité d'une gamme d'éthers (analogues) en tant qu'anesthésiques généraux obéit à l'équation : $\log (1/C) = -0,22 (\log P)^2 + 1,04 \log P + 2,16$.

* **Note importante** : seul un nombre restreint de médicament dépend d'un seul paramètre physicochimique à la fois.

b) Constante d'hydrophobicité (π) d'un substituant

La constante d'hydrophobicité (π) exprime la contribution de chaque substituant dans une molécule à l'hydrophobicité. C'est la mesure de l'intensité hydrophobe du substituant par rapport à celle de l'hydrogène. La π est obtenue expérimentalement en calculant le coefficient de partage d'un composé donné avec et sans substituant X à évaluer. Elle a été définie par Hansch et ses collaborateurs par l'équation (3) suivante :

$$\pi_X = \log P_X - \log P_H \quad (3)$$

π_X : constante d'hydrophobicité du substituant X.

P_X : coefficient de partage de la molécule portant le substituant X.

P_H : coefficient de partage du composé de référence non substitué (H : hydrogène).

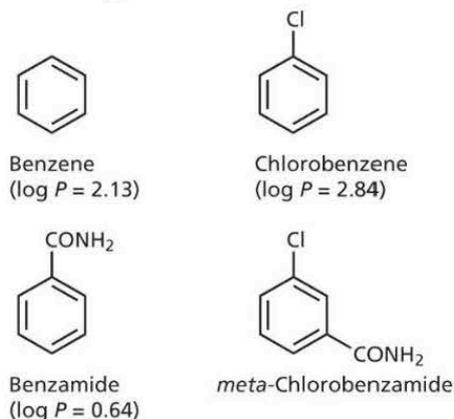
Si la π_X est positive, le substituant X est plus hydrophobe que l'H ; alors que si la π_X est négative, le substituant X est moins hydrophobe que l'H. A noter que $\pi_H = 0$.

L'équation (3) permet de calculer le P théoriquement. En effet, il suffit de mesurer expérimentalement le P d'un composé tête de série pour calculer les P des divers analogues.

*** Notes importantes :**

- Les valeurs des π pour les différents substituants, aliphatiques et aromatiques, figurent sur des tables tels que la valeur de la π pour un composé est la somme des valeurs des π de chacun des substituants séparés.
- La π est caractéristique de chaque substituant. Elle varie en fonction de l'environnement structural du substituant et dépend fortement de sa position, de sorte que la π d'un substituant dans une chaîne aliphatique est différente de celle du même substituant sur un cycle, et que la π est différente pour différentes positions d'un même substituant sur un cycle (*ortho*, *méta* ou *para*).

*** Exercice d'application :** calculer log P du méta-chlorobenzamide tel que :



III.6.3.2. Paramètres électroniques : effets électroniques des substituants

Les effets électroniques des substituants influent sur la tendance de la molécule à s'ioniser ou à devenir polaire, ce qui influent sur la force de liaison avec son récepteur et peut aussi influencer sur la facilité du médicament à traverser les membranes plasmiques. La constante de substitution de Hammett (σ) est une évaluation du caractère électroattracteur ou électrodonneur d'un substituant. Les valeurs des σ des substituants sont mesurées expérimentalement.

a) Substituants portés par des cycles aromatiques

La constante de substitution de Hammett (σ) est obtenue en comparant le degré d'ionisation (constantes de dissociation) d'une série d'acide benzoïque substitué avec celui de l'acide benzoïque non-substitué. L'acide benzoïque est un acide faible qui s'ionise partiellement dans l'eau (Figure III.19).



Figure III.19 : Ionisation de l'acide benzoïque substitué dans l'eau.

A l'équilibre, si X = H :

$$K_H = \frac{[C_6H_5CO_2^-]}{[C_6H_5CO_2H]} \quad (4)$$

K_H : constante de dissociation de l'acide benzoïque non substitué.

H : indice signifiant qu'il n'y a aucun substituant sur le cycle (acide benzoïque de référence).

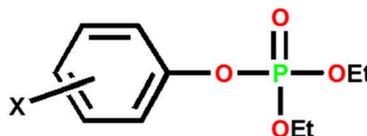
X : substituant sur le cycle aromatique.

La σ_X est obtenue par la formule (5) suivante :

$$\sigma_X = \log \frac{K_X}{K_H} = \log K_X - \log K_H \quad (5)$$

Si X est électroattracteur (ex : NO₂), la dissociation de l'acide benzoïque est favorisée et l'équilibre de la réaction est déplacé vers la droite. La σ_X est donc positive. Par contre, si X est électrodonneur (ex : CH₃), dans ce cas la dissociation de l'acide benzoïque est défavorisée et l'équilibre de la réaction est déplacé vers la gauche. D'où la σ_X est négative.

Ex : l'équation QRSA des diéthylphénylphosphates (insecticides) est : $\log (1/C) = 2,282 \sigma - 0,348$.



* Notes importantes :

- La constante de Hammett du substituant H (hydrogène) est nulle.
- Les valeurs de la σ figurent sur des tables.
- La σ tient compte des effets inductif et mésomère. La σ pour un substituant donné dépendra de sa position *mé*ta ou *para* sur le cycle aromatique (ex : pour OH : $\sigma_p = -0,37$; $\sigma_m = 0,12$).

En effet, en *méta* l'influence électronique est due à l'effet inductif uniquement, alors qu'en *para* les deux effets inductifs et mésomères s'additionnent. La σ en *ortho* ne peut pas être mesurée à cause des effets stériques importants.

b) Substituants portés par des composés aliphatiques : σ_I

Dans ce cas, σ_I est une constante qui exprime l'effet électronique d'un substituant X porté par un composé aliphatique. Elle exerce un effet inductif pur.

Cette constante σ_I est obtenue expérimentalement en mesurant la vitesse d'hydrolyse des esters aliphatiques. L'esters choisi comme référence a été l'éthanoate de méthyle dans lequel la présence d'un substituant modifie l'hydrolyse (Figure III.20). Les groupes électrodonneurs diminuent la vitesse d'hydrolyse et sont caractérisés par des valeurs négatives de σ_I et inversement.

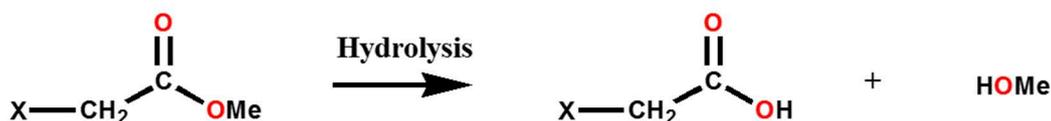


Figure III.20 : Hydrolyse de l'éthanoate de méthyle substitué.

La vitesse d'hydrolyse est mesurée en milieu basique puis dans des conditions acides. En milieu basique, la vitesse dépend de l'effet électronique et de l'effet stérique qui sont tous les deux importants. Alors qu'en milieu acide, seuls les facteurs stériques entrent en compte (voir E_s ci-après). D'où, en mesurant les vitesses d'hydrolyse en milieux acide et basique, il est possible de déterminer distinctement les effets électroniques et stériques (σ_I et E_s).

III.6.3.3. Paramètres stériques

Les caractéristiques stériques du médicament (gabarit, taille et conformation) influent sur les interactions médicament-récepteur. Ceci peut avoir un impact sur le début et la durée de l'action biologique. Un substituant volumineux peut empêcher un nombre d'interaction entre le médicament et sa cible ou obliger la molécule à adopter une conformation favorable lui permettant de mieux s'emboîter sur son récepteur entraînant ainsi une amélioration ou une augmentation de son activité. Ce qui peut retarder l'apparition mais prolonge l'effet du médicament.

Il existe divers paramètres stériques dans les études QRSA parmi eux les suivants :

a) Constante ou facteur stérique de Taft (E_s)

Taft a quantifié les effets stériques en utilisant l'hydrolyse d'esters. La constante de Taft (E_s) est une valeur expérimentale, figurant dans des tables, basée sur les constantes de vitesse. Son expression est analogue à l'équation de Hammett et est ainsi mesurée en comparant la vitesse d'hydrolyse des esters aliphatiques substitués avec un ester standard dans des conditions acides (voir III.6.3.2.b). L'hydrogène est généralement utilisé comme substituant de référence dans l'équation de Taft ($E_s(H)=0$).

$$E_s = \log \frac{K_X}{K_H} = \log K_X - \log K_H \quad (6)$$

K_X : constante de vitesse d'hydrolyse de l'ester substitué.

K_H : constante de vitesse d'hydrolyse de l'ester standard.

* Notes importantes :

- Le nombre de substituants pouvant être étudiés par cette méthode est relativement restreint.
- La E_s mesure l'effet stérique intramoléculaire, alors que les médicaments interagissent avec leurs cibles par un processus intermoléculaire. La E_s peut ainsi sous-évaluer l'effet stérique de groupes dans un processus intermoléculaire.

b) Réfractivité molaire (RM)

C'est un autre moyen d'évaluer le facteur stérique. La RM mesure le volume occupé par un substituant (i.e. atome ou groupe d'atomes). Elle s'obtient par l'équation (7) suivante :

$$RM = \frac{(n^2 - 1)}{(n^2 + 2)} \times \frac{MM}{\rho} \quad (7)$$

n : indice de refraction.

MM : masse molaire moléculaire.

ρ : densité.

Le terme MM/d définit un volume alors que le rapport $(n^2-1)/(n^2+2)$ représente un facteur de correction qui prend en considération la capacité du substituant à être polarisé. Ceci est particulièrement important si le substituant possède des électrons π ou des paires électroniques libres.

c) Paramètre stérique de Verloop

Un programme informatique faisant appel à un logiciel (STERIMOL) constitue une autre approche dans l'évaluation du facteur stérique. Il permet de calculer les paramètres stériques de Verloop propres aux divers substituants (i.e. les dimensions des substituants) à partir des angles standards des liaisons, des longueurs de liaison et des conformations que le substituant étudié peut adopter. Cette méthode peut être utilisée pour n'importe quel substituant.

Les paramètres stériques de Verloop d'un groupe acide carboxylique sont représentés sur la Figure III.21 comme exemple. (L) est la longueur du substituant, alors que B₁ – B₄ sont les divers rayons de ce groupe.

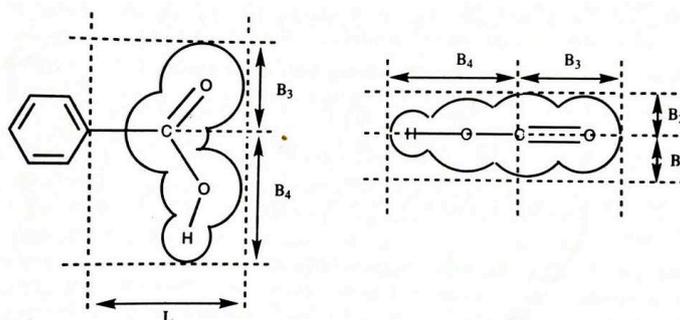


Figure III.21: Paramètres de Verloop dans le cas d'un groupe acide carboxylique.

III.6.3.4. Méthode de Hansch

Cette méthode étudie les rapports entre les propriétés physico-chimiques d'une série de molécules existantes et leurs propriétés biologiques, en vue de permettre la prédiction de l'activité d'autres molécules de la même famille, sans avoir à les synthétiser. En effet, l'activité biologique de la plupart des médicaments dépend généralement de plusieurs paramètres physico-chimiques à la fois.

Le modèle de Hansch, suppose que les molécules étudiées appartiennent à une même série chimique ayant le même mécanisme d'action (molécules isoactives) permettant d'établir par le calcul une relation quantitative entre la structure et l'activité.

Les équations de Hansch décrivent habituellement la relation qui existe entre l'activité biologique et les propriétés physicochimiques les plus courantes (P et/ou π , σ ainsi qu'un facteur stérique). L'équation de Hansch s'écrit, globalement, sous la forme suivante :

$$\log(1/C) = f(\text{propriétés physicochimiques}) + \text{constantes} \quad (8)$$

a) Cas d'études où les valeurs d'hydrophobicité se situent dans une fourchette étroite

Dans ce cas une équation linéaire est obtenue :

$$\log(1/C) = K_1 \log P + K_2 \sigma + K_3 E_S + K_4 \quad (9)$$

b) Cas où les valeurs de P sont étalées

Dans ce cas l'équation sera de type parabolique :

$$\log(1/C) = -K_1(\log P)^2 + K_2(\log P) + K_3 \sigma + K_4 E_S + K_5 \quad (10)$$

K_1, K_2, K_3, K_4, K_5 : constantes déterminées, en général, par ordinateur (par un calcul de régression).

Bien que l'analyse de Hansch soit à la fois rapide et facile, elle présente des inconvénients dont la nécessité d'un grand nombre de composés. De plus les descripteurs (P, π, σ, E_S , etc.) sont requis pour les substituants à l'étude.

*** Note importante :** étant donné qu'il n'y a pas nécessairement une corrélation entre la valeur de (P) et la constante (π), il est possible de se trouver en présence d'équations de Hansch qui contiennent les deux paramètres à la fois.

*** Exercice d'application :** il a pu être établi que l'activité biologique d'une série de molécules variait en fonction de (π) et de (σ) comme suit : $\log(1/C) = 1,22 \pi - 1,59 \sigma + 7,89$

Cette équation révèle que l'activité biologique augmente si les substituants sont caractérisés par une valeur de « π » et de « σ ». En d'autres termes. Les substituants devraient idéalement être et

III.6.3.5. Méthode de Topliss

Dans certains cas, il n'est pas évident de synthétiser la vaste panoplie de structures qu'exige le modèle de Hansch (ex : synthèse difficile et seul un nombre limité de molécule peut être obtenu dans le laps de temps imparti). Cette méthode nécessite la synthèse de certains composés dont on modifie la substitution étape après étape en fonction des résultats biologiques obtenus (arbre de décision de Topliss). Dans ce cas, il est plus pratique d'analyser l'activité biologique des divers composés obtenus, au fur et à mesure qu'ils sont synthétisés, et de mettre à profit les résultats qui émergent pour déterminer quel analogue serait opportun de synthétiser. Ex : remplacement d'un atome d'hydrogène par un Cl, un F, un CF_3 , un OCH_3 , etc. En fonction du

résultat biologique obtenu, on oriente la recherche vers la préparation de nouveaux composés comportant d'autres substituants prédéterminés.

* **Note importante** : la méthode de Topliss n'est pas destinée à remplacer l'analyse exhaustive de Hansch. Cette dernière devrait être effectuée en temps utile, dès que les chimistes auront pu synthétiser un nombre suffisant de structures différentes.

Chapitre IV : Stéréo-isomérisation et médicaments

IV.1. Introduction

La stéréo-isomérisation représente des composés ayant des structures identiques mais un arrangement spatial de leurs atomes différents. C'est un concept central en chimie organique qui a un rôle déterminant en pharmacologie. Elle permet une meilleure compréhension des interactions médicament-cible. En effet, les médicaments sont pour la plupart des molécules organiques qui existent sous forme de stéréo-isomères et leurs interactions sont souvent spécifiques aux cibles biologiques qui sont également des stéréo-isomères. L'action biologique dépend, de ce fait, de la structure tridimensionnelle, de la configuration et de la liberté conformationnelle de la molécule de médicament qui sont des éléments clés du contrôle de son interaction avec sa cible et, par conséquent, des réponses biologiques et thérapeutiques qui peuvent en résulter.

Il existe deux grands types de stéréo-isomères : les isomères de conformation et les isomères de configuration. Ces derniers comprennent les isomères optiques, les isomères géométriques, les énantiomères et les diastéréoisomères.

IV.2. Isomérisation de conformation

IV.2.1. Définition

Les isomères de conformation sont des molécules ayant des arrangements non-identiques d'atomes dans l'espace, et ce par la rotation autour d'une ou plusieurs liaisons simples. Cette rotation des liaisons covalentes donne lieu à différentes conformations d'un composé. Chaque structure est appelée conformère ou isomère de conformation. En général, les conformères s'intervertissent rapidement à température ambiante. Ex : l'éthane (C_2H_6) peut exister sous un nombre infini de conformères par la rotation autour de la liaison σ (C-C) (Figure IV.1). Les conformères les plus significatifs de l'éthane sont les conformères éclipsés et décalés. La conformation décalée est la plus stable car elle possède l'énergie la plus faible.

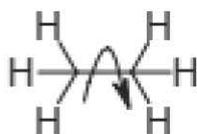


Figure IV.1 : Rotation autour de la liaison C-C dans la molécule d'éthane.

IV.2.2. Isomérisie conformationnelle et médicaments

La plupart des médicaments peuvent exister dans plus d'une conformation et peuvent ainsi se lier à plusieurs récepteurs (i.e. interagir avec plusieurs cibles). Néanmoins, un site récepteur spécifique se lie uniquement à l'une des nombreuses conformations de cette molécule de médicament. Ex : la conformation *trans* de l'acétylcholine se lie au récepteur muscarinique (intervient dans plusieurs capacités cognitives comme la mémoire et l'apprentissage), alors que la conformation *gauche* se lie au récepteur nicotinique (intervient dans le contrôle des mouvements volontaires, la mémoire et l'attention, le sommeil et la veille, la douleur et l'anxiété) (Figure IV.2).

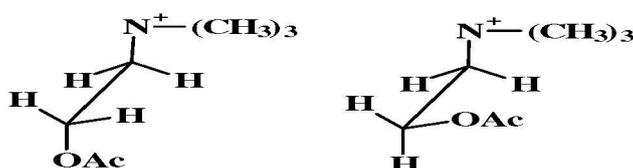


Figure IV.2 : Conformations *trans* et *gauche* de l'acétylcholine respectivement.

IV.3. Isomérisie de configuration

IV.3.1. Définition, chiralité et stéréocentre

Les isomères de configuration sont des molécules qui diffèrent les uns des autres par la disposition de leurs atomes dans l'espace mais ne peuvent pas être convertis des uns aux autres par rotation autour des liaisons simples. Avant d'aborder les différents isomères de configuration, il est nécessaire d'introduire le concept de chiralité et de stéréocentre.

➤ Chiralité

De nombreux objets qui nous entourent sont chiraux. Par exemple, nos mains gauche et droite sont des images l'une de l'autre dans un miroir (i.e. images spéculaires) mais ne peuvent pas être superposées (Figure IV.3). Par analogie, quand deux molécules en trois dimensions, symétriques par rapport à un axe sont dites chiraux, cela se traduit par une absence d'axe ou de plan de symétrie (Figure IV.4). Dans le cas contraire elles sont achiraux (Figure IV.4).

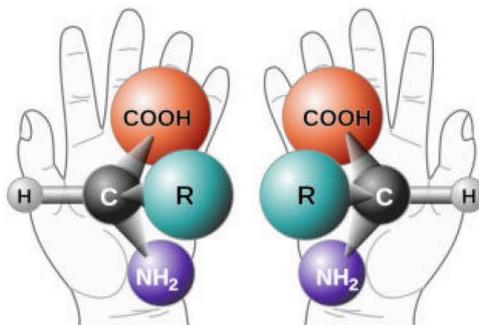


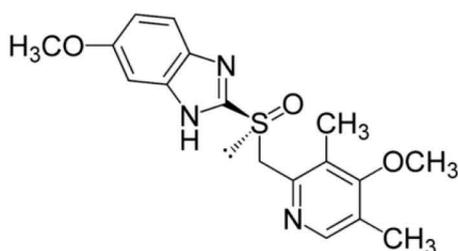
Figure IV.3 : Chiralité moléculaire autour d'un atome de carbone.



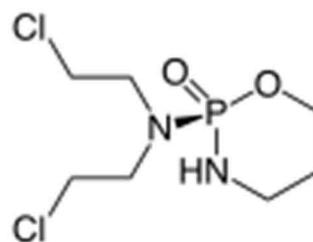
Figure IV.4 : Exemples de molécules achirale et chirale respectivement.

➤ Stéréocentre

Il s'agit d'un atome dont les substituants sont différents. Ça peut être un atome de carbone, dans ce cas il est dit carbone asymétrique (C*) (Figure IV.3), ou un hétéroatome (N, S ou P) (Figure IV.5). La caractéristique la plus courante des molécules chirales est un atome de carbone tétraédrique (hybridé sp^3) auquel sont attachés quatre atomes ou groupes d'atomes différents (Figure IV.3).



Oméprazol (antiacide gastrique)



Cyclophosphamide (anticancéreux)

Figure IV.5 : Exemples de chiralité autour d'un atome de soufre et de phosphore respectivement.

*Notes importantes :

- Une molécule peut posséder plusieurs centres d'asymétrie, dans ce cas le nombre de stéréoisomères que peut avoir une molécule ayant n C* est 2^n isomères stériques, nommés stéréoisomères, ou moins lorsque cette molécule présente un plan de symétrie (Figure IV.6).
- Un composé méso se caractérise par la présence de deux ou plusieurs carbones asymétriques et la présence d'un plan de symétrie (molécule achirale). Ex : les travaux de

Pasteur a permis de séparer et d'établir la structure de l'acide méso-tartrique (acide D,L-tartrique) ou (2R,3S)-tartrique, isomère des acides (2R,3R) et (2S,3S) tartriques, comportant un plan de symétrie et inactif sur la lumière polarisée par compensation interne (Figure IV.6).

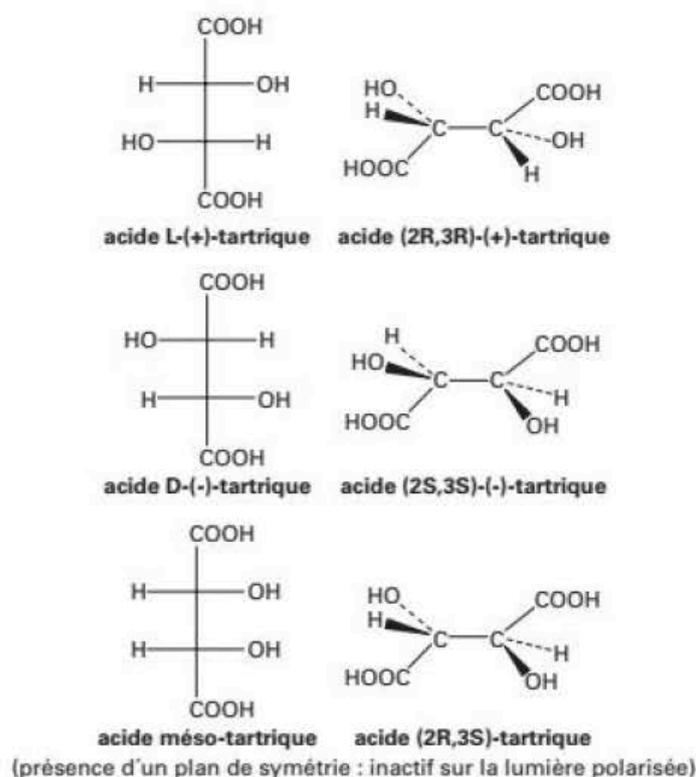


Figure IV.6 : Stéréo-isomères de l'acide tartrique.

IV.3.2. Enantiomérisie

IV.3.2.1. Définition

Le mot grec *enantio* signifie « opposé ». Les énantiomères sont deux stéréo-isomères qui sont des images spéculaires mais ne sont pas superposables. L'énantiomérisie est caractérisée par la présence d'un centre de chiralité (i.e. molécule présentant un atome de carbone ou hétéroatome asymétrique) (Figure IV.7). Ainsi, deux molécules énantiomères sont chirales.



Figure IV.7 : Enantiomères du butan-2-ol et du 3-méthyl cyclohexène respectivement.

IV.3.2.2. Propriétés

a) Propriétés physiques : les énantiomères ont les mêmes propriétés physiques (ex : points de fusion, points d'ébullition, solubilités, densités, etc.) à l'exception de leurs interactions avec la lumière polarisée, ce qui donne lieu à l'isométrie optique.

b) Propriétés chimiques : les énantiomères ont également les mêmes propriétés chimiques (ex : spectres IR, RMN et UV, etc.) mais diffèrent par leurs réactions avec une autre molécule chirale (ex : la réaction d'un mélange racémique (R/S) avec un énantiomère R_1 donne un mélange ($RR_1 + SR_1$)).

c) Propriétés biologiques : les énantiomères ont des affinités différentes avec les récepteurs qui sont généralement des molécules chirales. Ils diffèrent ainsi dans leurs actions qui déclenchent des réponses physiologiques très différentes (odeurs, goûts, actions pharmacologiques lorsqu'il s'agit de médicaments, etc.) (Figure IV.8).

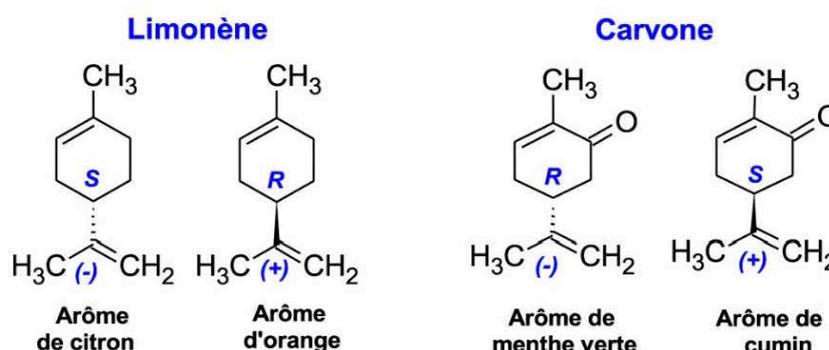


Figure IV.8 : Arômes des énantiomères du limonène et de la carvone respectivement.

*** Note importante :** les mécanismes de reconnaissance enzyme-substrat, ligand-récepteur, médicament-cible se font selon le mode « clé-serrure »

IV.3.2.3. Séparation des énantiomères

La séparation des énantiomères nécessite l'utilisation d'une méthode de résolution appropriée. Celle-ci est achevée par chromatographie sur colonne chirale ou par formation de diastéréoisomères (voir IV.3.3.) intermédiaires, qui ont des points d'ébullition, des points de fusion et des solubilités différentes, à l'aide d'un réactif chiral, suivie de leur séparation par cristallisation fractionnée ou par chromatographie. Les diastéréoisomères permettent ensuite la régénération des énantiomères. La résolution peut également se faire par voie enzymatique.

a) Résolution par formation de diastéréoisomères

Dans ce cas, il suffit de fait réagir un mélange d'énantiomères A (mélange racémique) avec un seul énantiomère de B afin d'obtenir deux diastéréoisomères aux propriétés différentes qui peuvent être séparés (Figure IV.9). La réaction inverse permet d'isoler chaque énantiomère de A à l'état pur. La liaison entre A et B peut être covalente donc de forte énergie ou, au contraire, mettre en jeu de simples interactions de faible énergie (liaison hydrogène ou force de Van der Waals) ouvrant ainsi la voie aux techniques chromatographiques.

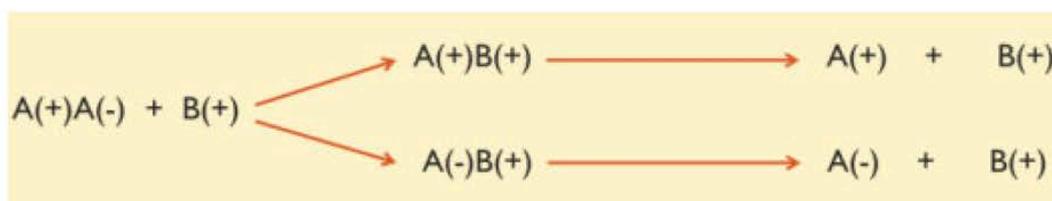


Figure IV.9 : Dédoublment (résolution) d'un mélange racémique.

La Figure IV.10 ci-dessous est un exemple d'une résolution d'un mélange racémique.

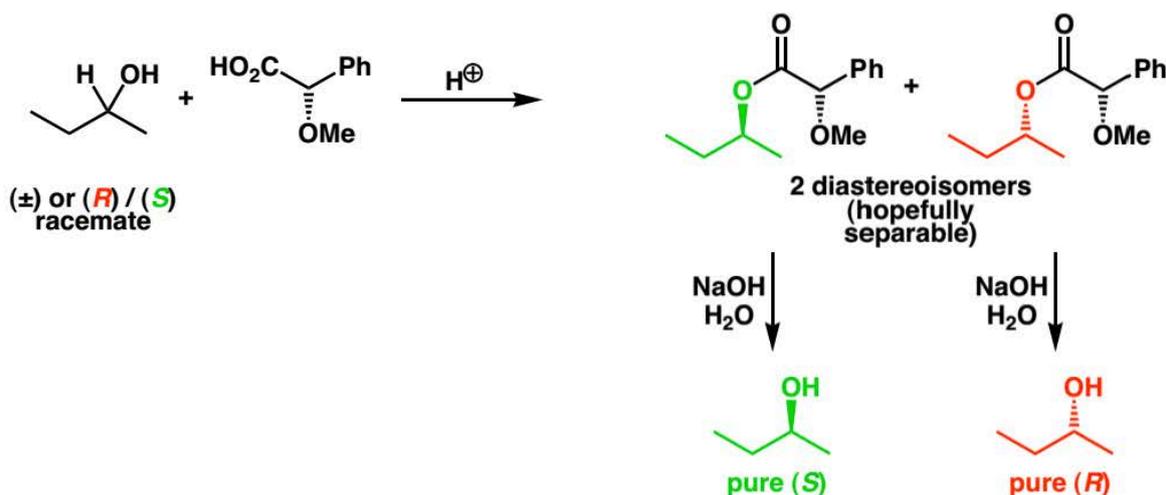


Figure IV.10 : Exemple d'une résolution d'un mélange racémique.

b) Résolution par voie enzymatique

Une réaction qui produit une prédominance d'un énantiomère par rapport à l'autre est connue sous le nom de « synthèse énantiosélective ». Pour réaliser une réaction énantiosélective, un réactif, un solvant ou un catalyseur chiral doit exercer une influence sur le déroulement de la réaction. Dans la nature, la plupart des réactions organiques ou bioorganiques sont énantiosélectives et l'influence chirale provient généralement de diverses enzymes. Ces dernières sont des molécules chirales (le site actif de toute enzyme est chiral) et sont largement utilisées pour réaliser des réactions énantiosélectives en laboratoire.

La résolution d'un mélange racémique en utilisant une enzyme est possible. L'enzyme converti sélectivement un des deux énantiomère en un autre composé. L'énantiomère n'ayant pas réagi peut ainsi être séparé. Ex : la lipase catalyse la réaction d'hydrolyse, au cours de laquelle les esters chiraux réagissent avec une molécule d'eau et sont transformés en acide carboxylique et en alcool (Figure IV.11). La lipase permet d'utiliser l'hydrolyse pour préparer des énantiomères presque purs.

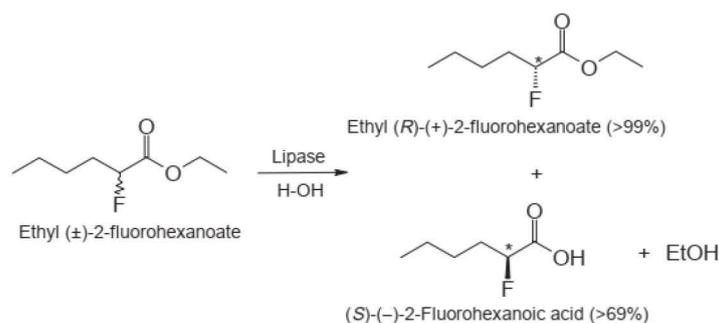


Figure IV.11 : Séparation d'un mélange racémique (hydrolyse des esters) par la lipase.

c) Résolution par chromatographie chirale (ou chromatographie énantiosélective)

Cette méthode instrumentale peut être employée pour séparer les énantiomères. La technique chromatographique la plus couramment utilisée est la chromatographie liquide à haute performance (HPLC) chirale. L'interaction diastéréoisomérique entre les molécules du mélange racémique et la phase stationnaire chirale entraîne la séparation des énantiomères. En effet, les énantiomères du racémate se déplacent à travers la phase stationnaire à des vitesses différentes ce qui permet de les séparer (Figure IV.12).

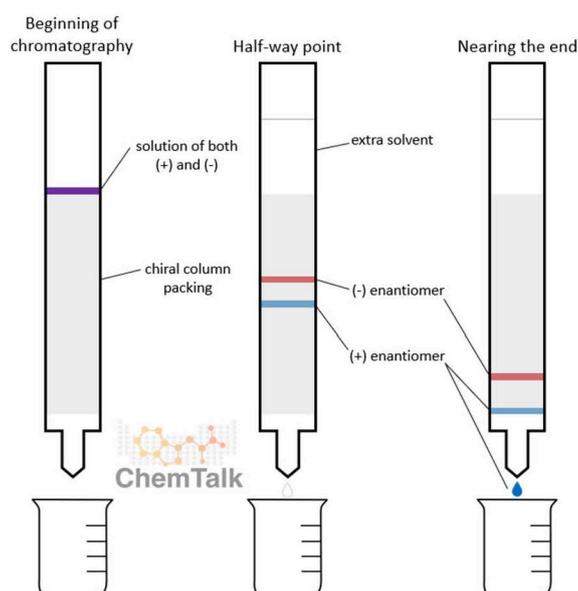


Figure IV.12 : Séparation d'un mélange racémique par chromatographie sur colonne chirale.

IV.3.2.4. Activité optique et pouvoir rotatoire spécifique

a) Activité optique

La lumière est constituée d'ondes qui oscillent dans toutes les directions. Lorsque l'on fait passer un faisceau de lumière ordinaire à travers un polariseur, celui-ci interagit avec le vecteur électrique de telle sorte que la lumière qui en sort oscille dans une seule direction (i.e. dans un seul plan) (Figure IV.13). C'est ce qu'on appelle la lumière polarisée plane.

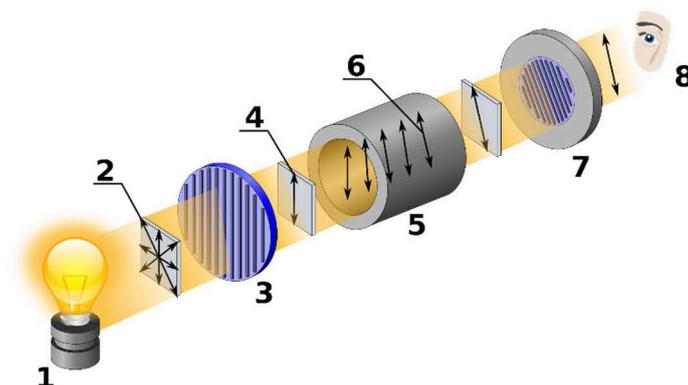


Figure IV.13 : Composantes d'un polarimètre (1. source de lumière, 2. lumière non polarisée, 3. polariseur linéaire, 4. lumière polarisée linéairement, 5. tube échantillon contenant les molécules à étudier, 6. rotation optique due aux molécules, 7. analyseur linéaire rotatif, 8. détecteur).

L'activité optique est une propriété physique qui permet la distinction entre deux énantiomères. Lorsque la lumière polarisée plane traverse une solution d'un énantiomère, le plan de la lumière est dévié d'un angle $(+\alpha)$ ou $(-\alpha)$ et sont ainsi dits optiquement actifs (Figure IV.14) :

- Si la rotation du plan de polarisation est orientée vers la droite, la molécule est dite « dextrogyre » (d). Elle a un pouvoir rotatoire positif (+).
- Si la rotation du plan de polarisation est orientée vers la gauche, la molécule est dite « lévogyre » (l). Elle a un pouvoir rotatoire négatif (-).

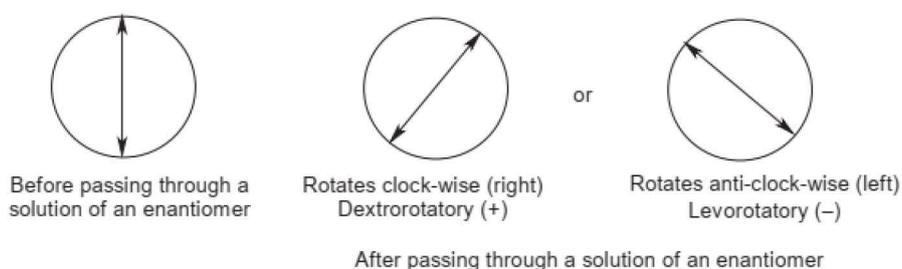


Figure IV.14 : Sens de rotation de la lumière polarisée avant et après l'avoir fait passer à travers une solution d'énantiomères.

L'angle de rotation est mesuré à l'aide d'un polarimètre (Figure IV.13). Une solution de molécule optiquement active (énantiomère) est placée dans un tube à échantillon. La lumière

polarisée plane passe à travers le tube et une rotation du plan de polarisation se produit. La lumière passe ensuite à travers un second polariseur appelé analyseur. En tournant l'analyseur jusqu'à ce que la lumière le traverse, le nouveau plan de polarisation peut être trouvé et l'angle de rotation peut être mesuré.

***Notes importantes :**

- Les énantiomères sont optiquement actifs et sont isomères optiques. Ils dévient la lumière polarisée avec la même valeur mais avec des signes opposés.
- Un mélange équimolaire de deux énantiomères est dit racémique. Les mélanges racémiques sont optiquement inactifs (i.e. activité optique nulle) et sont désignés par (\pm).
- Le pouvoir rotatoire dépend de la concentration de l'échantillon, de la longueur de la cuve dans laquelle il se trouve, de la température et de la longueur d'onde de la lumière utilisée. C'est pourquoi, il faut effectuer les mesures dans des conditions standards.

b) Pouvoir rotatoire spécifique

La pouvoir rotatoire spécifique d'un composé, désignée par $[\alpha]_D$, est définie comme l'angle de rotation (en degrés) observée (α) lorsque la longueur du trajet de la cuve dans laquelle se trouve l'échantillon (l) est de 1 dm, la concentration de l'échantillon (C) est de 1g/mL et qu'une lumière d'une longueur d'onde de 599,6 nm (la raie D d'une lampe à sodium, qui est la lumière jaune émise par les lampes à sodium courantes) est utilisée.

$$[\alpha]_D = \frac{\alpha}{l \times C} \quad (1)$$

Puisque le pouvoir rotatoire spécifique dépend également de la température à laquelle la mesure est effectuée, cette dernière est également précisée. Un pouvoir rotatoire spécifique mesurée à 25 °C est désignée précisément par : $[\alpha]_D^{25}$. Ex : le pouvoir rotatoire de la morphine est de -132°, i.e. $[\alpha]_D^{25} = -132^\circ$.

IV.3.2.5. Désignations des configurations des énantiomères

a) Dextrogyre (d ou +) et lévogyre (l ou -)

Ces désignations indiquent l'activité optique de l'énantiomère (voir IV.3.2.4.a)

b) Configurations absolues : configurations R et S

Les configurations R et S distinguent deux énantiomères d'un carbone asymétrique selon la « règle des séquences » de Cahn, Ingold et Prelog (CIP). La détermination de la configuration absolue s'opère comme suit :

1. Classer les premiers atomes des substituants par ordre décroissant de numéro atomique Z.
2. Comparer les Z des atomes en second, troisième, quatrième ... rang si nécessaire.
3. Les liaisons multiples sont assimilées comme étant équivalentes au même nombre de liaisons simples.

Si la séquence a-b-c s'enchaîne dans le sens des aiguilles d'une montre, la configuration absolue est R « *Rectus* ». Cependant, si la séquence a-b-c s'enchaîne dans le sens inverse des aiguilles d'une montre, la configuration absolue est S « *Sinister* » (Figure IV.15).

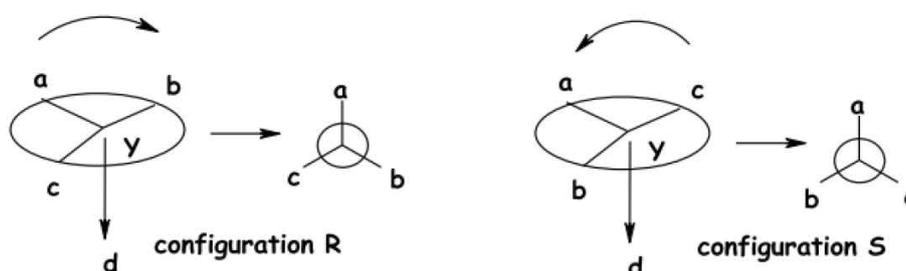
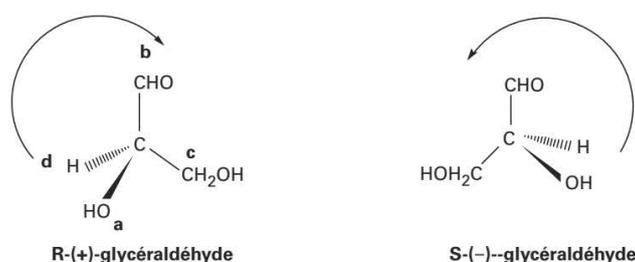


Figure IV.15 : Configurations absolues R et S.

La Figure IV.16 ci-dessous illustre la représentation du glycéraldéhyde selon la règle CIP.



d) Convention de Fischer : formes D et L

La représentation de Fischer s'établit en mettant en verticale la chaîne la plus longue tel qu'au sommet de la représentation figure le groupement le plus oxydé. Les liaisons verticales contiennent les substituants qui sont en-dessous du plan (i.e. vers l'arrière). Les liaisons horizontales contiennent les substituants qui sont au-dessus du plan (i.e. vers l'avant).

Il s'agit d'une notation ancienne abandonnée depuis 1960 qui n'est utilisée à l'heure actuelle que par les biochimistes, essentiellement pour définir la configuration d'un acide aminé ou d'un sucre.

d.1) Cas des acides aminés : la formule dans l'espace est projetée sur un plan de façon que la fonction acide (élément le plus oxydé) soit en haut et la chaîne verticale. Si dans cette projection le groupe NH_2 se projette à droite, la configuration sera D, s'il se projette à gauche, elle sera L (Figure IV.17).

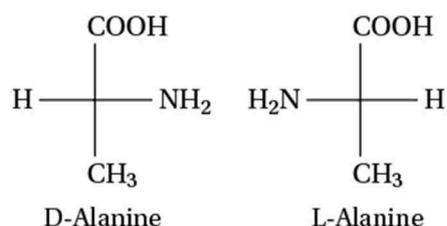


Figure IV.17 : Représentations de l'alanine selon la convention de Fischer.

d.2) Cas des sucres : il s'agit toujours de projeter la formule dans l'espace sur un plan de telle façon que la chaîne soit verticale et que l'atome le plus oxydé soit en haut. La chiralité est donnée par l'atome de carbone asymétrique se trouvant en bas de la chaîne : si le OH est projeté à droite, la configuration sera D, s'il est projeté à gauche, elle sera L (Figure IV.18).



Figure IV.18 : Représentations du glycéraldéhyde selon la convention de Fischer.

***Notes importantes :**

- Il ne faut pas confondre la notion de configuration et la notion de conformation, la première concerne la disposition des atomes dans l'espace, les uns par rapport aux autres, la seconde concerne les différentes formes que peut prendre une molécule en fonction des libres rotations autour des liaisons simples.
- Il n'y a pas de rapport entre la configuration D ou L et R ou S d'un composé et son pouvoir rotatoire. Ce dernier est déterminé expérimentalement à l'aide d'un polarimètre et peut être dextrogyre ou lévogyre.

IV.3.3. Diastéréoisomérisie

IV.3.3.1. Définition

Les diastéréoisomères sont des stéréo-isomères qui ne sont pas des images spéculaires et ne sont pas superposables.

IV.3.3.2. Propriétés

Contrairement aux énantiomères, les diastéréoisomères ont des propriétés physiques et chimiques différentes (points de fusion, points d'ébullition, solubilité, indice de réfraction, moment dipolaire, etc.). Ex : l'acide (2S,3S) tartrique et l'acide méso-tartrique sont des diastéréoisomères (Figure IV.6) dont les points de fusions respectifs sont 168-170 °C et 145-148 °C.

Les diastéréoisomères ont également des pouvoirs rotatoires différents.

IV.3.4. Isomérisie géométrique : isomérisie Z/E ou *cis/trans*

IV.3.4.1. Présentation

L'isomérisie géométrique se produit en présence d'une double liaison carbone-carbone ou d'un système cyclique rigide dans la molécule tel que les substituants portés par chaque carbone sont différents.

Les isomères géométriques Z/E ou *cis/trans* ne sont pas interconvertibles par simple rotation autour de la liaison carbone-carbone. En effet, les substituants autour de cette dernière sont rigides et sans liberté de rotation. Ce sont des diastéréoisomères (ni images spéculaires, ni superposables).

IV.3.4.2. Propriétés

Les isomères géométriques sont des diastéréoisomères et ont ainsi des propriétés physiques et chimiques différentes (voir IV.3.3.2).

Sur le plan biologique, l'isomérisie géométrique intervient dans l'établissement de la structure spatiale des protéines, des récepteurs et des enzymes ainsi que sur leur activité. Dans ces conditions, un isomère *cis* ou *trans* peut présenter des interactions différentes avec une cible biologique (Figure IV.19), en l'occurrence, des actions pharmacologiques lorsqu'il s'agit de médicaments.

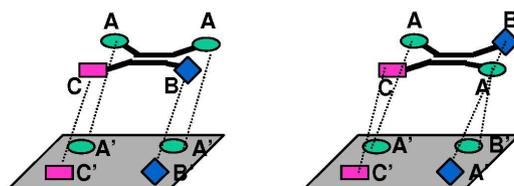
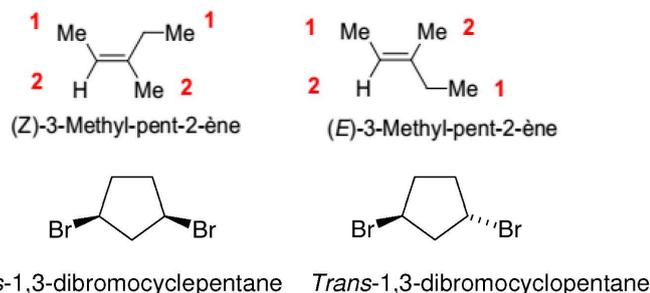


Figure IV.19 : Schémas des interactions des isomères géométriques avec la cible.

***Note importante :** lorsque le même substituant est lié à chacun des carbones de la double liaison C=C, la désignation *cis* ou *trans* peut être employée. En règle général, c'est la désignation Z/E qui est utilisée selon les étapes décrites dans la partie ci-dessous (IV.3.4.3).

IV.3.4.3. Détermination de l'isomérisie géométrique

Pour déterminer la configuration autour de la double liaison ou du cycle, il faut numéroter par ordre de priorité selon la règle des séquences CIP, (1) puis (2), les substituants de chaque carbone tels que si les substituants prioritaires (1) sont du même côté de la double liaison la configuration est Z ou *cis*. En revanche, si les substituants prioritaires (1) sont opposés de part et d'autre de la double liaison la configuration est E ou *trans*. La Figure IV.20 illustre deux exemples d'isomères géométrique.



Figures IV.20 : Exemples d'isomères géométriques.

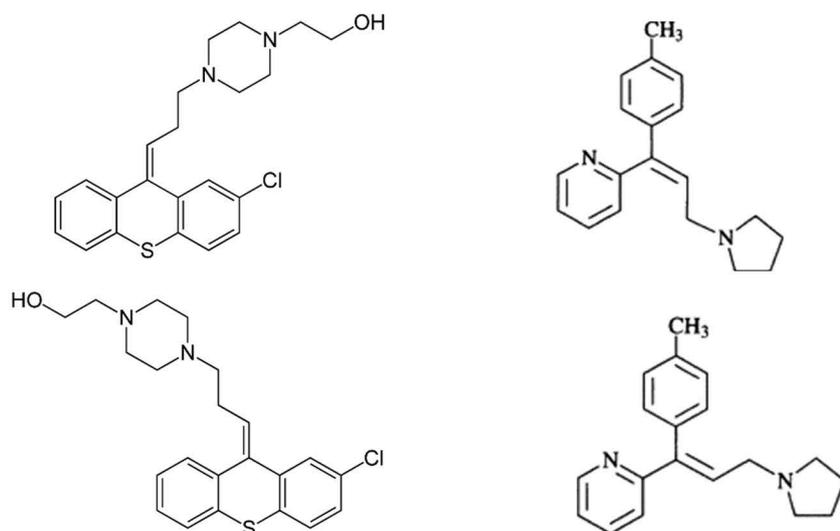
IV.3.5. Isomérisie de configuration et médicaments

Sur le plan thérapeutique, l'activité souhaitée peut être présente chez les deux isomères. Elle peut parfois être présente chez l'un des isomères, l'autre étant moins actif, inactif voire toxique.

IV.3.5.1. Isomérisie géométrique et médicaments : exemples

- **Clopentixol :** seul l'isomère Z de cette molécule, le Zuclopentixol possède une activité antipsychotique (neuroleptique). C'est un médicament psychotrope qui a un effet tranquillisant anti-délirant ; alors que l'isomères E correspondant est inactif (Figure IV.21). Cette situation conduit le plus souvent à la séparation des deux isomères en vue de

l'usage thérapeutique du seul isomère actif (obtention d'un nouveau brevet (voir IV.3.5.2.d)).



Figures I.21 : Exemples de médicaments isomères géométriques (Clopenthixol et Tripolidine respectivement).

- **Tripolidine** : c'est un médicament antihistaminique H1 qui combat les symptômes de l'allergie. L'isomère *trans* (E) est 1000 fois plus actif que le *cis* (Z) (Figure IV.21).

IV.3.5.2. Enantiométrie, diastéréoisométrie, composé méso et médicaments

a) Explication de la différence d'activité entre deux énantiomères

Les cibles des médicaments ayant une topologie spatiale tridimensionnelle bien définie et asymétrique, il est évident que les interactions des médicaments chiraux avec ces systèmes biologiques asymétriques peuvent se dérouler plus favorablement avec l'un des deux énantiomères (Figure IV.22).

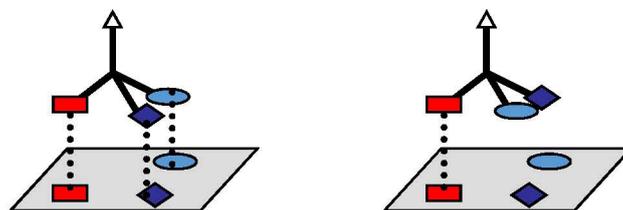


Figure IV.22 : Schéma des interactions de deux énantiomères avec la cible.

La différence d'activité entre deux énantiomères a été interprétée par la théorie de Esson et Stedman proposant en 1933 un modèle comportant trois points de contact dans le cas de l'énantiomère (molécule chirale) le plus actif avec sa cible (Figure IV.22). La plus forte activité de la (R)-(-)-adrénaline s'expliquant par une meilleure fixation de celle-ci au récepteur avec

trois sites de fixation (liaison hydrophobe de Van der Waals et liaisons hydrogène des deux groupes hydroxyle pour le noyau benzénique, liaison hydrogène pour l'hydroxyle alcoolique et liaison hétéropolaire de la fonction amine ionisée) par rapport à l'énantiomère correspondant à la (S)-(+)-adrénaline (deux sites de fixation), selon le schéma hypothétique de la Figure IV.23 ci-dessous. Cette situation se retrouve dans le cas de nombreux médicaments.

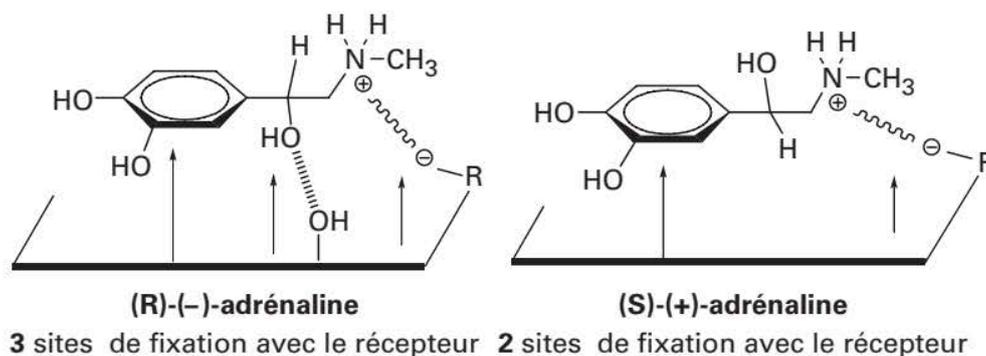


Figure IV.23 : Sites de fixation des énantiomères de l'adrénaline.

b) Eutomère et distomère

Ces appellations permettent de différencier entre des énantiomères ayant des activités différentes car elles peuvent interagir avec les mêmes récepteurs avec des intensités différentes ou avec des récepteurs différents.

b.1) Eutomère (E) : il définit un énantiomère dont l'activité biologique recherchée est la plus forte ou dont l'affinité relative de liaison à un récepteur biologique ou une enzyme est la meilleure.

b.2) Distomère (D) : il représente l'énantiomère dont l'activité biologique est moins forte ou dont l'affinité relative de liaison pour un récepteur ou une enzyme est plus faible. Ainsi un distomère peut être un énantiomère inactif, moins actif, ou possédant une activité tout autre que l'activité recherchée et/ou pouvant s'avérer porteur d'une toxicité. Ces divers cas amènent des situations variées pour les substances concernées.

c) Rapport eudismique et index eudismique

L'activité relative de deux énantiomères doit être prise en considération lors de la prise de décision de développer ou non un médicament en tant que mélange racémique ou en tant que l'un des deux énantiomères. Ceci peut se faire par la détermination du rapport eudismique et de l'index eudismique

c.1) Rapport eudismique (RE) : il se calcule selon la formule ci-dessous.

$$RE = \frac{\text{Activité E}}{\text{Activité D}} \quad (2)$$

L'obtention d'un RE très élevé indique que la posologie de l'énantiomère actif par rapport au racémate sera plus faible et intéressante sur le plan thérapeutique. Elle permet d'établir la validité de la règle de Pfeiffer indiquant que plus l'affinité relative de fixation d'un médicament chiral avec son récepteur est élevée (RE élevé), plus son activité sera importante.

c.2) Index eudismique (IE) : il se calcule selon la formule ci-dessous.

$$IE = \frac{\log E}{\log D} \quad (3)$$

La détermination de IE permet de tracer une droite de corrélation de l'IE en fonction du logarithme de la dose de l'eutomère dont l'utilisation est envisagée chez l'homme. Au cas où cette relation est vérifiée, la règle de Pfeiffer se trouve confirmée et indique que l'emploi de l'énantiomère pur présente un intérêt thérapeutique ; dans le cas contraire et si cette règle n'est pas applicable, elle indique qu'il n'y a pas de corrélation entre l'énantiomère et l'activité biologique concernée, la chiralité n'ayant pas d'influence sur celle-ci.

d) Intérêt de la commercialisation d'un énantiomère au lieu du mélange racémique

Environ la moitié des médicaments disponibles sur le marché sont des mélanges racémiques. Cependant, la commercialisation d'un énantiomère seul présente plusieurs intérêts :

- Obtention d'un dérivé plus actif utilisé avec une posologie plus faible.
- Gain pour le patient dont l'organisme métabolise un seul énantiomère et non les deux.
- Baisse des risques d'interactions médicamenteuses dues à la présence de l'énantiomère inactif.
- Possibilité d'aboutir à deux énantiomères présentant des propriétés thérapeutiques propres pouvant conduire à la mise sur le marché de deux médicaments différents.
- Possibilité de prise d'un nouveau brevet pour l'énantiomère actif (i.e. eutomère) seul même lorsque le distomère ne présente aucun effet indésirable, en se basant sur le fait qu'il faudra toujours une quantité moindre de l'eutomère pur, pour avoir la même activité que le racémique. Ceci prolonge la durée de vie du brevet d'exploitation. Ce type de comportement a reçu le nom imagé de « *chiral switch* » ou glissement chiral. En effet, les firmes introduisent l'énantiomère sur le marché peu de temps avant l'échéance du brevet du racémate évitant ainsi la compétition avec les génériques. Ex : l'Oméprazole (Antra®)

enregistré fin 1980. Les firmes attendent la fin du brevet afin de pouvoir développer les génériques. Anticipation de l'entreprise en introduisant avant l'expiration du brevet, l'ésoméprazole (Nexium®), énantiomère (S) de l'oméprazole.

- Exigences des agences du médicament délivrant l'autorisation de mise sur le marché.

e) Différentes propriétés des énantiomères dans le cas des médicaments

Différentes situations peuvent se présenter quant aux propriétés pharmacologiques, pharmacocinétiques et aux toxicités de deux énantiomères.

e.1) Enantiomères présentant qualitativement et quantitativement la même activité biologique :

Ex : prométhazines (+) et (-) qui sont des antihistaminiques H1 (Figure IV.24).

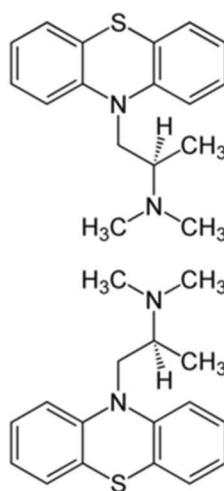


Figure IV.24 : Prométhazines R(+) et S(-) respectivement.

e.2) Enantiomères possédant qualitativement le même type d'activité mais d'intensités

différentes : dans ce cas, le composé le plus actif qui correspond à celui dont l'affinité de fixation sur sa cible est la plus forte, implique une interaction stéréosélective. Il ainsi est possible de différencier les énantiomères par les appellations eutomère et distomère tel que, le distomère est moins actif que l'eutomère.

- **Exemple 1** : Citalopram, antidépresseur. L'énantiomère (S) est environ 100 fois plus actif que l'énantiomère (R) (Figure IV.25). L'eutomère a, par la suite, été mis sur le marché sous le nom Escitalopram.

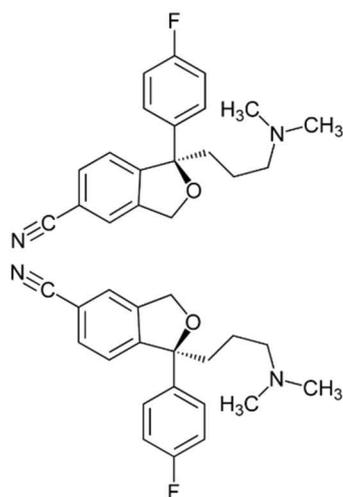


Figure IV.25 : Citalopram (R) et (S) respectivement.

- **Exemple 2 :** Propranolol (Figure IV.26), composé à activité β -bloquante et antihypertensive, utilisé en tant que racémique, dont l'énantiomère (S)-(-) est plus actif que (R)-(+) pour le traitement de l'angine de poitrine. Toutefois, l'effet stabilisant de membrane, caractérisant les substances à action anti-arythmisanse est identique pour les deux énantiomères. Cet exemple montre que l'activité thérapeutique d'un énantiomère peut être plus importante pour une propriété déterminée (activité antihypertensive) et s'avérer identique voire très voisine pour une autre (effet anti-arythmisanse).

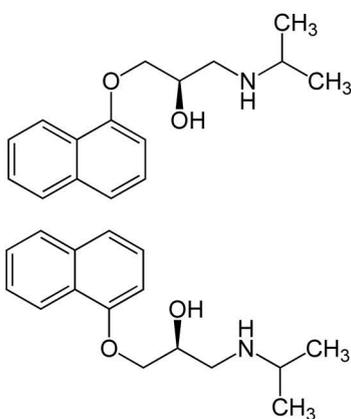


Figure IV.26 : Propranolol (R) et (S) respectivement.

e.3) **Distomère dépourvu de l'activité recherchée :** plusieurs cas peuvent se présenter :

- **Distomère inactif :** Ex : Zyrtec® Cétirizine (Figure IV.27) : antihistaminique H₁ utilisé dans le traitement des symptômes nasaux et oculaire de la rhinite allergique. Seul l'énantiomère (R) est porteur de l'activité. Ce dernier a été mis sur le marché sous le nom de Lévocétirizine.

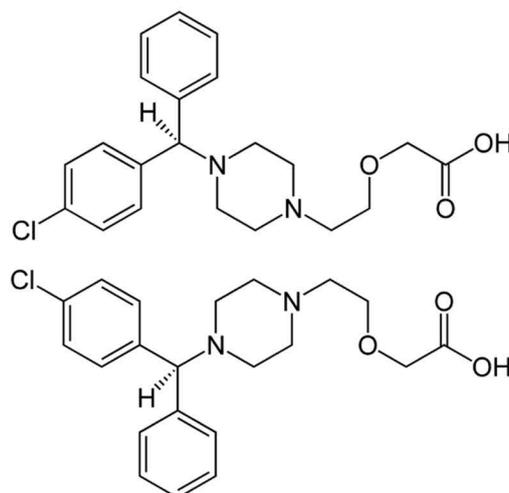


Figure IV.27 : Enantiomères (R) et (S) de la Cétirizine respectivement.

- **Distomère ayant une activité autre que celle recherchée :** Ex : Dextrométhorphan (dextrogyre) est un antitussif (Figure IV.28) alors que son énantiomère lévogyre (lévométhorphan) lévogyre est un narcotique (induit le sommeil et engourdit la sensibilité).

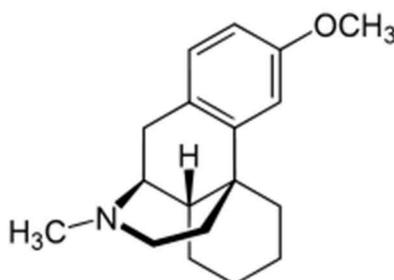


Figure IV.28 : Dextrométhorphan.

e.4) Distomère toxique : dans ce cas, il est impératif de séparer les deux énantiomères afin de ne mettre sur le marché que l'eutomère actif non-toxique.

- **Exemple 1 :** Lévodopa (Figure IV.29), énantiomère lévogyre de la DOPA, précurseur de la dopamine, utilisée pour le traitement de la maladie de Parkinson. Seul l'isomère lévogyre (S)-(-) est retenu et non l'isomère (R)-(+) toxique (risque d'agranulocytose).

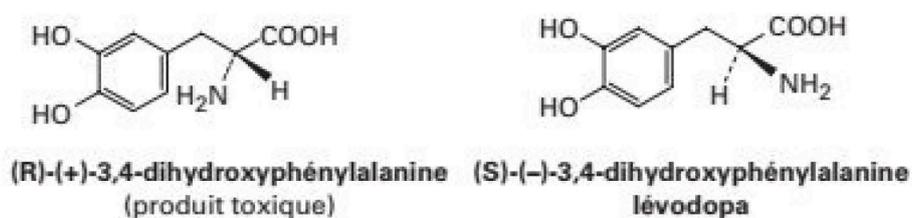


Figure IV.29 : Lévodopa et son distomère toxique.

- **Exemple 2 :** Ethambutol (Figure IV.30), molécule qui possède deux centres de chiralité et un plan de symétrie chez l'un des isomères (dérivé méso) qui le rend optiquement inactif. Seul le (S,S)-(+)-éthambutol ou dexambutol est antituberculeux alors que l'isomère (R,R)-(-) et le dérivé méso (R,S) ne le sont pas, en raison de leur toxicité (provoquent la cécité).

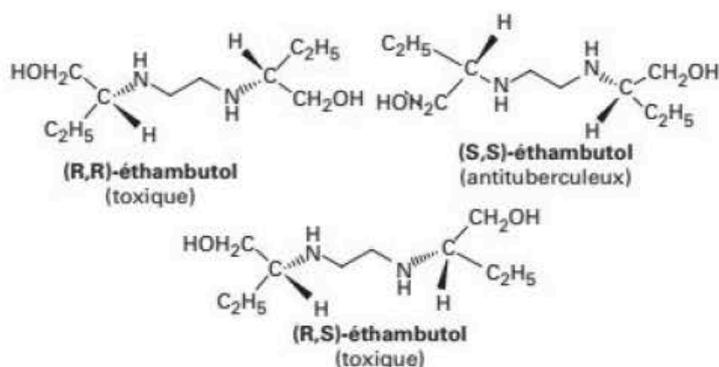


Figure IV.30 : Stéréo-isomères de l'éthambutol.

e.5) **Interférences entre le métabolisme ou la pharmacocinétique de deux énantiomères :** des interférences entre le métabolisme ou la pharmacocinétique de deux énantiomères peuvent se produire.

- **Exemple 1 :** Oméprazole (Figure IV.31) qui est un mélange racémique. C'est un inhibiteur de la pompe à protons indiqué contre les reflux gastriques. L'énantiomère (R) est rapidement métabolisé, alors que l'énantiomère (S) est plus lentement biodégradé. Ce dernier possède une durée de vie plus longue et se trouve, de ce fait, responsable de l'activité biologique. L'énantiomère (S) a été mis sur le marché sous le nom d'Esoméprazole.

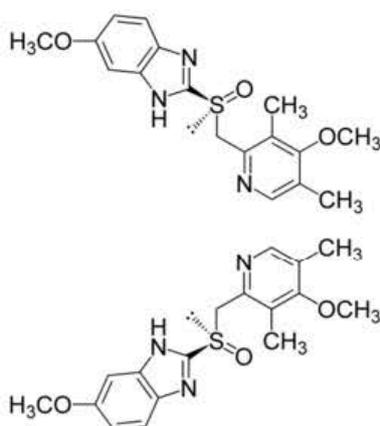


Figure IV.31 : Oméprazol (S) et (R) respectivement.

- **Exemple 2 :** Méthorfan qui est un mélange racémique. Le Dextrométhorfan (Figure IV.32) est porteur de l'activité analgésique, alors que son énantiomère, le Lévométhorfan,

en est dépourvu. Cependant, l'administration du racémique produit une réponse analgésique plus importante et plus durable que celle du Dextrométhorphan seul. En effet, la présence du distomère présente l'avantage de protéger l'eutomère contre la biodégradation.

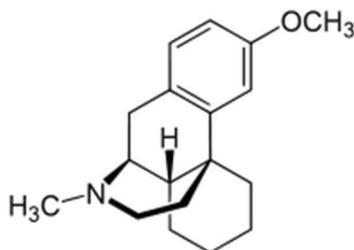


Figure IV.32 : Dextrométhorphan.

***Note importante** : l'utilisation d'un énantiomère à la place du mélange racémique n'est intéressante que lorsque l'autre énantiomère influence défavorablement le rapport bénéfice-risque du mélange racémique. Les propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des deux énantiomères doivent ainsi être évaluées.

Chapitre V : Interactions médicament-récepteur : Pharmacodynamie

V.1. Introduction

La pharmacodynamie ou pharmacodynamique est une sous-discipline de la pharmacologie. Elle correspond à l'étude de l'action exercée par le médicament sur l'organisme par l'étude de l'interaction entre la substance active et sa cible biologique (i.e. interaction médicament-cible). En effet, la substance active quitte le système sanguin pour diffuser jusqu'au site d'action dans l'organe cible et se combine avec un récepteur pour provoquer la réponse cellulaire ou physiologique (i.e. action pharmacologique) qui constitue une composante de l'effet thérapeutique recherché.

V.2. Généralités et notions de base

V.2.1. Actions des médicaments

Les principes actifs agissent par des actions non spécifiques ou spécifiques.

V.2.1.1. Action non spécifique

Les médicaments d'action non spécifique agissent grâce à des propriétés physico-chimiques (volume, pouvoir couvrant, etc.) en modifiant celles du milieu extra cellulaire (pouvoir osmotique, équilibre acido-basique, équilibre électrolytique, etc.) et n'ont pas d'affinité pour les récepteurs de l'organisme. Ex : action chimique ; les antiacides locaux (estomac) hydroxyde d'aluminium ou de magnésium (MAALOX®) neutralisent l'excès d'acide chlorhydrique stomacal. Ainsi, les structures chimiques de ces médicaments peuvent être très différentes pour un même effet.

V.2.1.2. Action spécifique

Les médicaments à action spécifique agissent à faible dose. Leur action résulte d'une interaction avec une macromolécule protéique (i.e. cible) à laquelle le principe actif est fixé. Cette fixation est spécifique du médicament et de son effet. Elle dépend étroitement de sa structure et de ses propriétés chimiques.

V.2.2. Récepteurs et ligands

V.2.2.1. Récepteurs

Les récepteurs pharmacologiques sont des protéines membranaires ou intracellulaires. Ce sont des structures chimiques fonctionnelles sur lesquelles se fixent des molécules signal (i.e. ligand endogène ou exogène) provoquant un stimulus qui est à l'origine de l'effet pharmacodynamique (i.e. conversion de l'interaction ligand-récepteur en un effet qui se manifeste par une modification du fonctionnement cellulaire). Les principaux récepteurs (i.e. cibles) des médicaments sont les suivants :

- Récepteurs-canaux : protéines transmembranaires permettant le passage sélectif de certains ions (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^-) suivant le gradient électrochimique (Figure V.1).

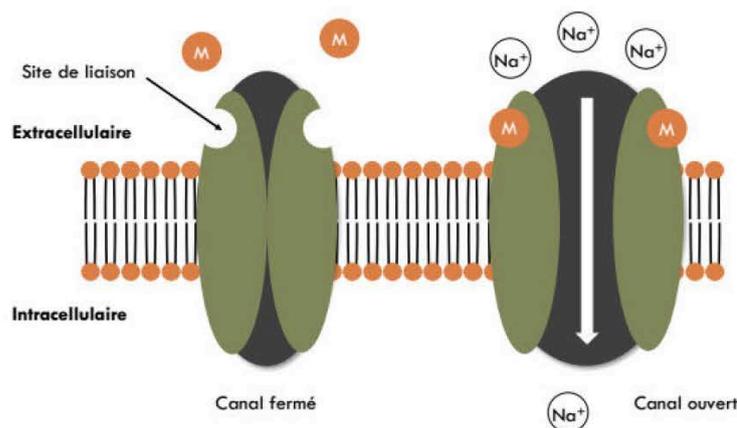


Figure V.1 : Canaux ioniques.

- Récepteurs couplés aux protéines G (Figure V.2);

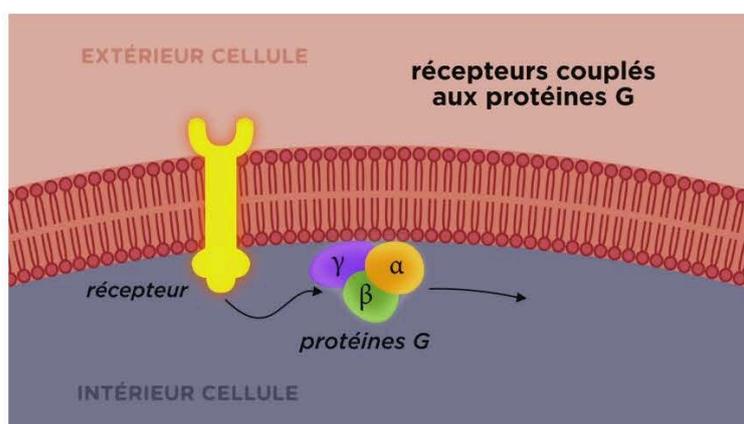


Figure V.2 : Récepteurs couplés aux protéines G.

- Récepteurs-Enzymes ou récepteurs-tyrosine kinase : récepteurs de surface qui possèdent, habituellement, une activité tyrosine kinase intrinsèque. Ils comprennent les récepteurs pour l'insuline, les cytokines et les facteurs de croissance ;

- Récepteurs nucléaires ou récepteurs intracellulaires (Figure V.3), pour les hormones stéroïdes et les hormones thyroïdiennes, qui sont principalement localisés dans le noyau de la cellule. Ils contrôlent la transcription et donc la synthèse des protéines;

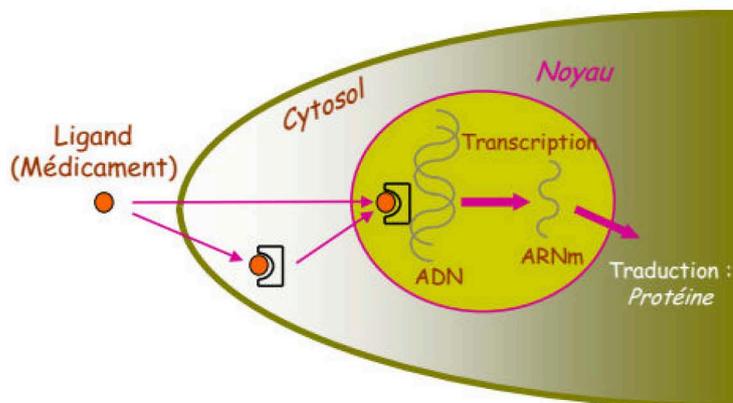


Figure V.3 : Récepteur nucléaire.

- Transporteurs : protéines qui font passer les ions et les petites molécules physiologiques (i.e. nutriments) à travers les membranes cellulaires (Figure V.4). Ex : co-transporteur $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$

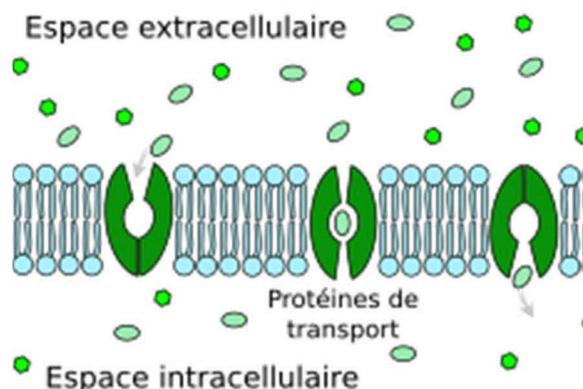


Figure V.4 : Fonctionnement des transporteurs.

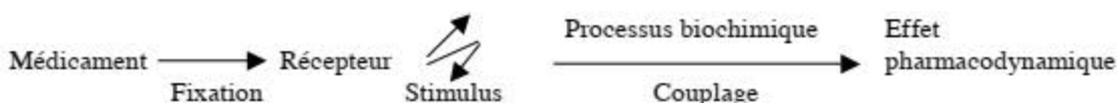
- Cibles spécifiques des agents pathogènes (bactéries, champignons, virus, etc.).

V.2.2.2. Ligands

Un ligand est tout composé capable de se fixer sur un récepteur. Un ligand peut être soit endogène (i.e. substrat. Ex : hormone, neurotransmetteur, etc.) soit un médicament (i.e. principe actif).

V.2.3. Stimulus et effet

En se fixant sur le récepteur, le ligand provoque sa modification. Cette dernière est appelée stimulus qui via un processus biochimique, appelé couplage ou transduction, va produire un effet pharmacodynamique.



V.2.4. Effets des médicaments

Les médicaments possèdent :

- un effet principal utilisé en thérapeutique. C'est l'effet pharmacologique favorable qui engendre un effet thérapeutique ;
- des effets secondaires ou latéraux qui sont utiles, indifférents, gênants (ex : nausées) ou nuisible (ex : ulcère de l'estomac pouvant être causé par la prise excessive d'anti-inflammatoires).

V.2.5. Effet pharmacologique et effet thérapeutique

L'effet pharmacologique est la conséquence ultime de l'interaction du médicament avec son site d'action via des mécanismes de signalisation intracellulaire, alors que l'effet thérapeutique est le résultat de l'effet pharmacologique. Ex : les antiagrégants plaquettaires ont comme effet pharmacologique *in vivo* l'inhibition de l'agrégation plaquettaire. L'effet thérapeutique résultant de cet effet pharmacologique est la diminution du risque de thrombose et d'embolie artérielle.

V.3. Mécanismes de liaison aux cibles

L'action d'un principe actif dans l'organisme dépend de son interaction avec une structure propre (i.e. cible). L'attraction chimique et le type de liaison entre le principe actif et sa cible sont gouvernés par l'affinité qui existe entre eux. Cette dernière dépend de leurs structures chimiques respectives.

V.3.1. Attraction chimique

La liaison chimique aux cibles peut être spécifique, réversible et saturable :

V.3.1.1. Spécificité

Le principe actif doit avoir une configuration spatiale particulière pour se fixer sur sa cible. C'est le mécanisme de reconnaissance clé-serrure (voir V.4.2.1.a). La spécificité n'est pas toujours stricte.

V.3.1.2. Réversibilité

La liaison au récepteur est un phénomène, en général, passager dans le temps. La liaison est de faible énergie. Il existe un équilibre entre la forme liée et la forme non liée du principe actif.

V.3.1.3. Saturation

La saturation se produit lorsqu'il y a une occupation maximale des récepteurs par le principe actif. Tout ajout supplémentaire de principe actif ne modifiera pas l'effet.

V.3.2. Types de liaisons

V.3.2.1. Liaison covalente

Il s'agit de la mise en commun d'électrons. La liaison covalente est forte et n'est pas, ou seulement difficilement, réversible. Peu de médicaments se lient de façon covalente. En effet, la liaison, et donc éventuellement l'effet, persistent longtemps après l'arrêt du traitement si bien que l'action thérapeutique est difficile à contrôler (ex : les anticancéreux alkylants).

V.3.2.2. Liaison non covalente

Dans ce cas, la liaison est réversible. Un médicament s'associe en général à plusieurs sites au niveau de la cible, et plusieurs types de liaisons peuvent participer à cette interaction.

a) Interactions électrostatiques (Figure V.5)

a.1) Interaction ionique : l'attraction entre deux ions de charges opposées s'exerce à une distance importante (50 nm) et constitue la première force d'attraction vers le site de liaison. Cette liaison ionique est relativement stable.

a.2) Interaction ion-dipôle : la molécule qui comporte un pôle négatif (δ^-) et un pôle positif (δ^+) constitue un dipôle. Une charge partielle peut former une liaison électrostatique faible avec un ion de signe opposé (distance : 1,5 nm).

a.3) Interaction dipôle – dipôle : il s'agit de l'interaction électrostatique entre deux charges partielles de signes opposés (distance : 0,5 nm). La liaison hydrogène relie un atome d'oxygène porteur d'une charge négative partielle à deux atomes comportant une charge positive partielle.

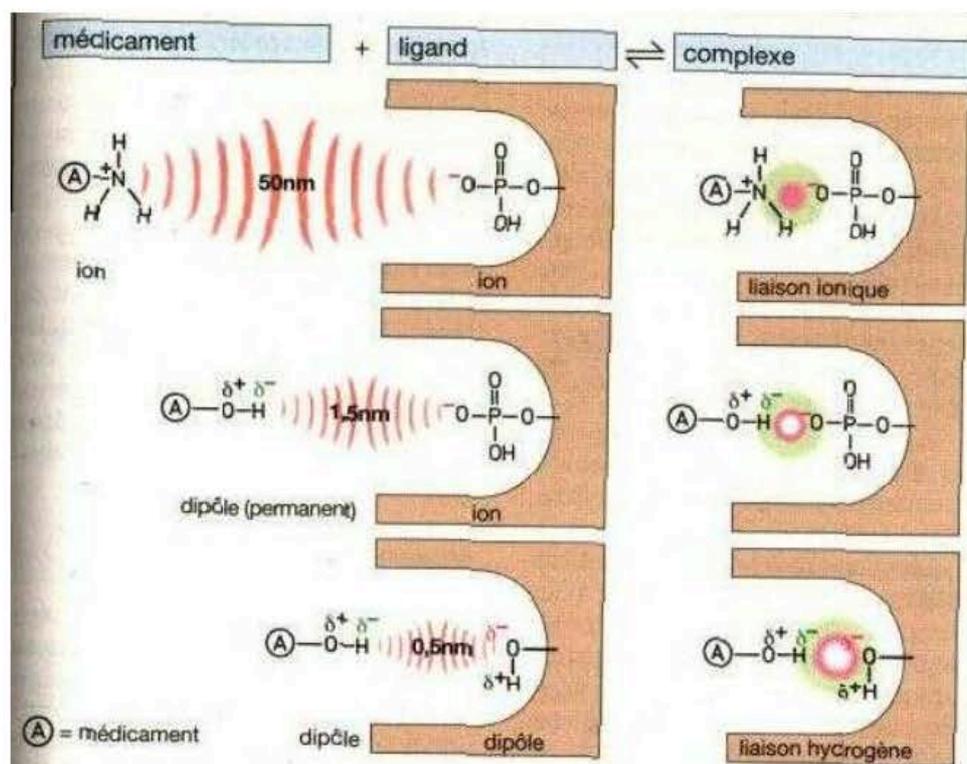


Figure V.5 : Interactions électrostatiques.

b) Interactions de van der Waals

Elles se forment entre deux groupements apolaires situés à proximité l'un de l'autre (Figure V.6). Des altérations spontanées et transitoires de la répartition électronique d'une molécule (dipôles transitoires de faible amplitude) induisent un changement en sens contraire sur la molécule voisine. La liaison de van der Waals est également une forme de liaison électrostatique mais de faible force.

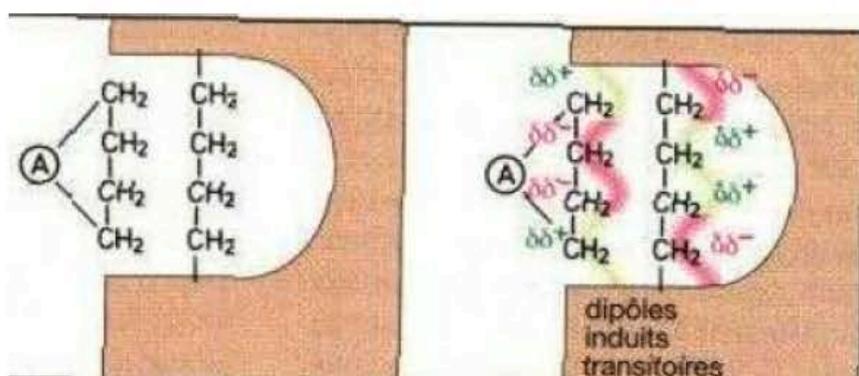


Figure V.6 : Interactions de van der Waals.

c) Interaction hydrophobe

Les molécules d'eau, polaires, serrées les unes contre les autres (i.e. interactions dipôle- dipôle) repoussent les groupements apolaires hors de leur milieu (Figure V.7). Les groupements

apolaires ont donc dans l'organisme une forte probabilité de présence dans un environnement non aqueux apolaire (ex : à proximité des chaînes d'acides gras des membranes cellulaires ou des zones apolaires d'un récepteur).

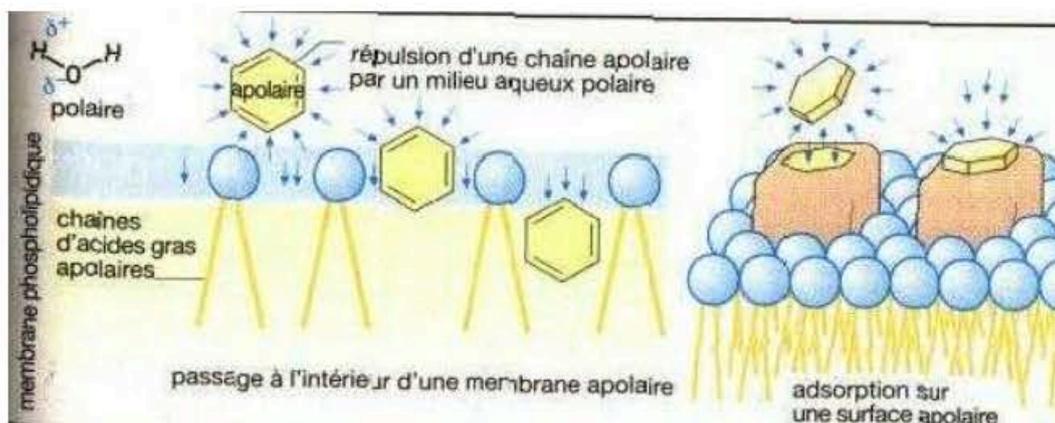


Figure V.7 : Interactions hydrophobes.

V.4. Interactions médicament – récepteur : aspect quantitatif

L'interaction d'un médicament sur un récepteur peut être étudiée grâce à la relation dose-effet et aux actions agoniste et antagoniste.

V.4.1. Relation dose-effet (ou dose-réponse)

V.4.1.1. Théorie de l'occupation des récepteurs

La plupart des médicaments ont une efficacité concentration-dépendante. En effet, la concentration sanguine du médicament et ses effets sont proportionnels à la dose administrée. À partir d'un certain seuil, il est inutile d'augmenter d'avantage la dose administrée, l'effet thérapeutique a atteint son maximum. Cette dynamique d'efficacité repose sur le principe de l'occupation des récepteurs (Figure V.8). L'effet pharmacologique est très faible, voire nul aux très faibles concentrations, il augmente avec l'activation progressive d'un nombre croissant de récepteurs, et lorsque ceux-ci sont saturés, l'effet maximal est atteint ; il n'augmente plus même si la concentration plasmatique du médicament continue de croître. La représentation graphique correspondant à cette dynamique est une courbe sigmoïde (Figure V.8). De nombreux effets secondaires (mais pas tous) sont aussi concentration-dépendants. L'augmentation de la dose administrée et de la concentration sanguine s'accompagne alors de l'augmentation des effets indésirables.

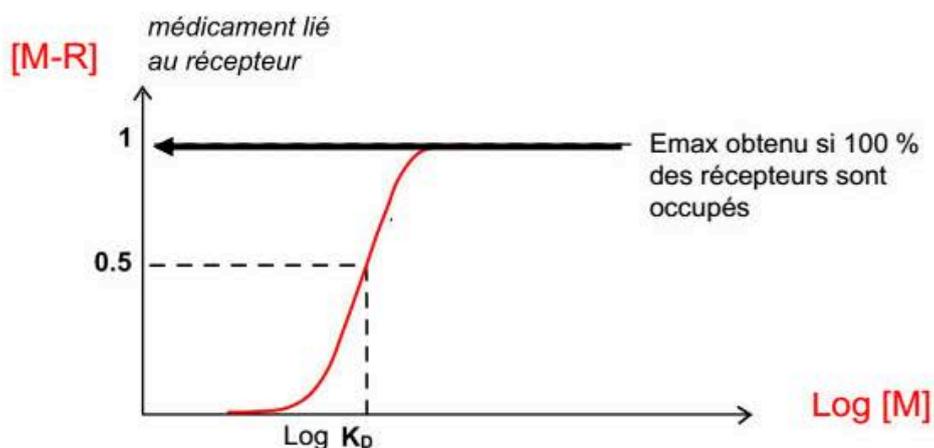
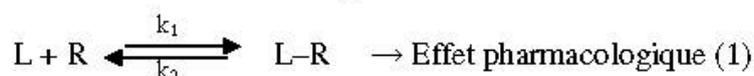


Figure V.8 : Courbe de liaison (proportion de médicament lié au récepteur [M-R] en fonction de la concentration du médicament [M]).

a) Affinité

La liaison ligand-récepteur (ou médicament-récepteur) est le plus souvent réversible à tout moment (liaisons faibles). L'occupation des récepteurs obéit à la loi d'action des masses (modèle) qui régit toutes les réactions chimiques réversible :



Tel que k_1 et k_2 sont les constantes cinétiques d'association et de dissociation ($L \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$).

La constante de dissociation à l'équilibre, ou constante d'équilibre (K_D), est la concentration de ligand (dans ce cas médicament) permettant d'occuper 50% des récepteurs. K_D est caractéristique du médicament et du récepteur :

$$K_D = \frac{k_2}{k_1} = \frac{[L] \times [R]}{[L-R]} \quad (2)$$

Tel que :

[L] : concentration molaire de ligand libre ($\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$).

[R] : concentration molaire de récepteur libre ($\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$).

[L-R] : concentration molaire du complexe ligand-récepteur ($\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$).

L'inverse de la constante d'équilibre ($1/K_D$) est appelé affinité qui caractérise la force et la vitesse avec lesquelles un ligand se fixe sur un récepteur. Elle représente la capacité de fixation du ligand sur son récepteur qui varie selon la structure chimique de la molécule. Plus K_D est faible, plus l'affinité est importante, plus l'aptitude du médicament à se fixer sur le récepteur est grande plus l'occupation des récepteurs sera rapide et maximale, moins la quantité de ligand nécessaire à cette occupation sera importante. Dans ce cas, l'équation (1) est plus déplacée vers

la droite et plus à concentration égale il y a de médicament fixé. La valeur de l'affinité varie de 0 à l'infini.

***Notes importantes :**

- Le nombre de récepteurs occupés dépend de la concentration du médicament dans la biophase au contact du récepteur (i.e. phase d'effet) et de son affinité pour ce type de récepteur.
- Plus un principe actif est sélectif, moins il interagit avec des cibles biologiques autres que celles impliquées dans son action thérapeutique, moins il induit d'effets secondaires.

b) Intensité de l'effet et effet maximal

L'intensité de l'effet (E) est obtenue lorsqu'une partie des récepteurs R est occupée alors que l'intensité maximale de l'effet (E_{max}) est obtenue lorsque tous les récepteurs R sont occupés : c'est l'effet dont l'intensité ne peut être dépassée.

Soit B_{max} la quantité totale de récepteurs (mol.l^{-1}) :

$$B_{max} = [R] + [L - R] \quad (3)$$

L'intensité de l'effet est proportionnelle au nombre de récepteurs occupés :

$$\frac{[E]}{E_{max}} = \frac{[L-R]}{B_{max}} \quad (4)$$

c) Efficacité (α)

Soient deux médicaments L et L' ayant des effets similaires et agonistes du même récepteur (effet comparable à celui du ligand endogène après sa liaison au récepteur). Leurs fixations sur le récepteur entraînent le même effet E mais leurs intensités peuvent être différentes :



Si L entraîne une intensité d'effet E qui ne peut pas être dépassée, alors :

$$[E'] = \alpha [E]$$

α représente l'efficacité ($0 < \alpha < 1$). Ainsi, si $\alpha = 1$, on est en présence d'un agoniste entier (dans ce cas L) alors que si $\alpha < 1$, c'est un agoniste partiel (dans ce cas L') (voir V.4.2.1.b).

L'intensité de l'effet est proportionnelle à l'efficacité du médicament. En d'autres termes, plus E_{\max} est grand et plus la substance est efficace.

****Notes importantes :*** affinité et efficacité caractérisent les rapports d'un principe actif et d'un récepteur.

V.4.1.2. Courbe dose-effet (ou dose-réponse)

En mesurant les modifications (i.e. les effets) apportées à un système biologique par une substance à différentes concentrations, il est possible d'établir une courbe. Cette dernière est connue en pharmacologie sous le nom « courbe dose-effet ». Cette courbe est utilisée pour décrire et quantifier l'effet pharmacologique en fonction des doses croissantes de la substance à étudier (i.e. ligand). L'intensité de l'effet peut être exprimée en valeur absolue ou en pourcentage de l'effet maximum.

L'équation d'équilibre est connue en chimie comme l'équation de HILL-LANGMUIR (Figure V.9). C'est mathématiquement une hyperbole qui peut être transformée en sigmoïde en coordonnées semi-logarithmiques (logarithmes des concentrations) (Figure V.10). Les doses qui donnent un effet mesurable ou doses efficaces sont comprises en pratique entre la dose seuil et la dose qui donne l'effet maximum. Mathématiquement, c'est zéro et l'infini, ce qui explique que leur détermination est approximative ou arbitraire car difficilement estimables (ex : on prend pour le seuil la dose qui donne un certain pourcentage de l'effet maximum). Cependant, la dose qui permet d'obtenir 50 % de l'effet maximum peut être mesurée avec précision. C'est la dose efficace 50 (DE50) ou concentration efficace 50 (CE50). Elle correspond au point d'inflexion de la courbe sigmoïde obtenue en coordonnées semi-logarithmiques. La DE50 caractérise la puissance d'un médicament. En effet, plus la DE50 est faible et plus le médicament est puissant.

Le plateau de l'effet est atteint au-delà de la dose qui provoque l'effet maximal. Toute augmentation de la dose est inutile par rapport à l'effet pharmacologique car l'effet pharmacologique ne sera pas augmenté et augmente le risque de survenue ou d'aggravation des effets indésirables.

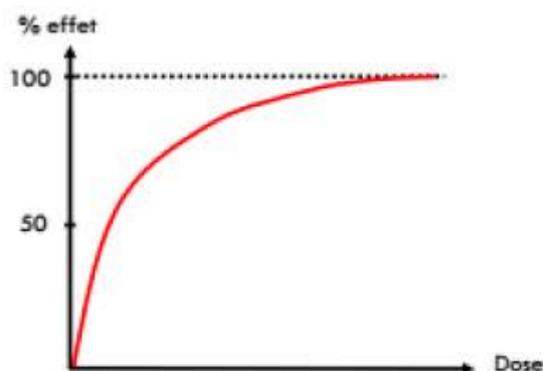


Figure V.9 : Courbe dose-effet, hyperbole de LANGMUIR.

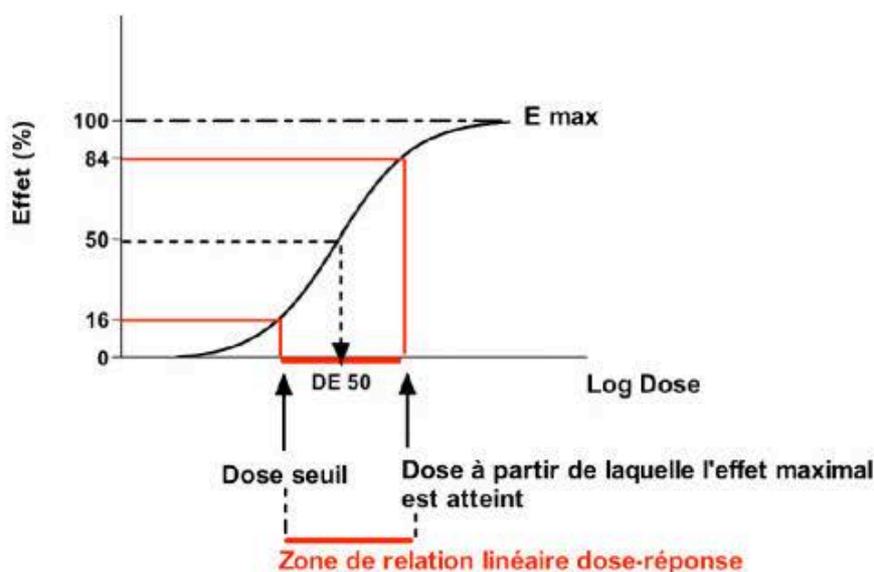


Figure V.10 : Courbe dose-effet en coordonnées semi-logarithmiques.

L'objectif de l'utilisation de la courbe dose-réponse en thérapeutique est de :

- déterminer la posologie ;
- prévoir la relation entre la posologie et l'effet thérapeutique ;
- prévoir la relation entre la posologie et les effets indésirables.

***Note importante :** les courbes doses-effets ressemblent mathématiquement aux courbes de fixation sur les récepteurs mais ne doivent pas être confondues.

a) Distinction entre affinité, puissance et efficacité : courbes dose-effet parallèles et non parallèles

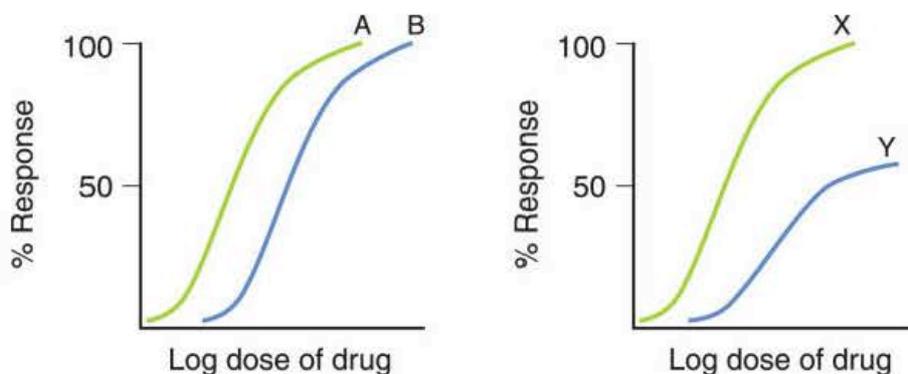


Figure V.11 : Courbes dose-effet pour deux médicaments agissant sur les mêmes récepteurs (à gauche) et sur des récepteurs différents (à droite).

Les courbes dose-effet illustrés sur la Figure V.11 montrent que :

- lorsque deux médicaments interagissent avec le même récepteur (même mécanisme pharmacologique), les courbes dose-effet ont des pentes parallèles. Les médicaments A et B ont le même mécanisme contrairement aux médicaments X et Y ;
- l'affinité ne peut être comparée que lorsque deux médicaments se lient au même récepteur.
- le médicament A a une plus grande affinité que le médicament B ;
- le médicament A est plus puissant que le médicament B, et X est plus puissant que Y ;
- les médicaments A et B sont équivalents en termes d'efficacité. Le médicament X est plus efficace que le médicament Y.

b) Relation dose-effet des médicaments

Les effets d'un principe actif sont la résultante d'une réponse cellulaire à l'échelle d'un organe ou d'un tissu. Les effets peuvent être mesurables et d'intensité variable (ex : antipyrétiques, antihypertenseurs, hypoglycémiant, antiarythmiques, antidouleurs, etc.) ou bien obéissent à la loi du tout ou rien (ex : antianxieux, sédatifs, antidépresseurs, etc.).

b.1) Réponses mesurables : effet d'intensité variable. En fonction d'une dose croissante de principe actif, la réponse augmente jusqu'à stagnation (ex : mesure de la tension artérielle).

b.2) Réponses non mesurables : phénomène du tout ou rien. La réponse apparaît ou non. Dans ce cas la fréquence d'apparition de la réponse qui est mesurée (ex : anxiété, nausées).

V.4.2. Actions agonistes et antagonistes

V.4.2.1. Actions agonistes

a) Agoniste

Un principe actif agoniste (analogue d'un médiateur naturel ou chimique) est toute substance qui provoque un effet comparable à celui du ligand endogène en se fixant sur un récepteur spécifique (Figure V.12). L'agoniste peut être un neuromédiateur, une hormone ou une substance exogène (médicament).

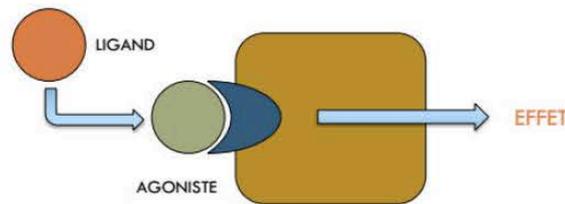


Figure V.12 : Action d'un agoniste.

La liaison entre l'agoniste et le récepteur, qui est due généralement à des forces de faible intensité, est labile et réversible. Elle a lieu au niveau d'une partie particulière du récepteur dite « site actif ». Les configurations (structures, fonctions chimiques, charges électriques) de l'agoniste et du site actif se correspondent, ce qui assure la spécificité de la fixation selon l'image classique : site actif + principe actif = clé dans la serrure (Figure V.13). Ex : Le salbutamol est un agoniste du récepteur β_2 adrénergique. C'est un β_2 stimulant qui entraîne un effet bronchodilatateur.

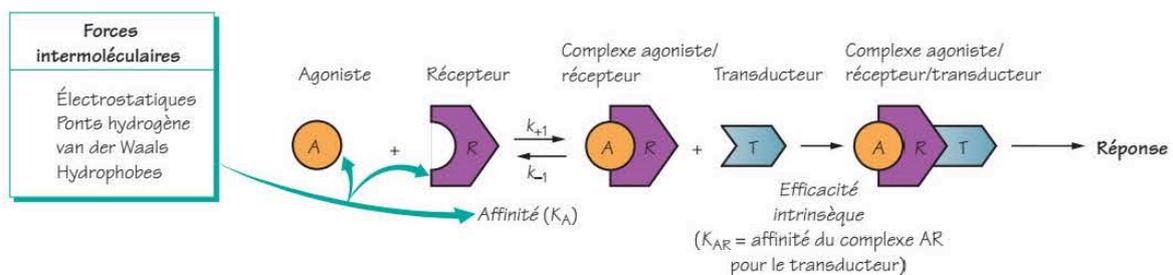


Figure V.13 : Processus d'obtention d'une réponse par un agoniste.

b) Agonistes partiel et complet

Les agonistes complets (dits aussi entiers ou purs) produisent une réponse maximale et ont une efficacité maximale. Un agoniste possède en plus de son affinité pour le récepteur, une propriété appelée efficacité intrinsèque qui est responsable de la réponse biologique consécutive à sa liaison au récepteur.

Les agonistes partiels sont moins efficaces. Ils sont incapables de provoquer une réponse maximale semblable à celle induite par un agoniste complet même s'ils possèdent la même affinité pour le récepteur.

La Figure V.14 indique que le médicament B est un agoniste complet, tandis que les médicaments A et C sont des agonistes partiels. Le médicament A est plus puissant que C, et B est plus puissant que C. Cependant, aucune comparaison générale de la puissance ne peut être faite entre les médicaments A et B car le premier est un agoniste partiel et le second un agoniste complet. En effet, lorsque les réponses sont faibles, A est plus puissant que B, mais lorsque les réponses sont élevées, c'est l'inverse qui se produit.

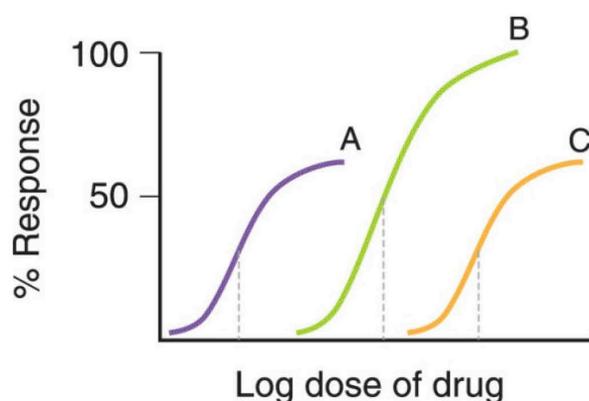


Figure V.14 : Efficacité et puissance des agonistes complets et partiels.

Ainsi un agoniste complet a un effet $E = E_{\max}$ et une efficacité $\alpha=1$, alors qu'un agoniste partiel a un effet $E < E_{\max}$ et une efficacité $\alpha < 1$ (Figure V.15).

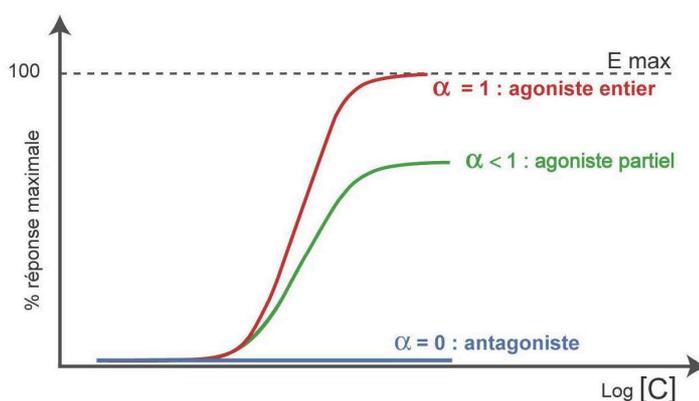


Figure V.15 : Effets et efficacités des agonistes entier et partiel, et de l'antagoniste.

V.4.2.2. Action antagoniste

a) Antagoniste

L'antagoniste est toute substance (i.e. médicament) qui se fixe sur un récepteur spécifique sans provoquer de réponse biologique.

Les antagonistes interagissent avec les récepteurs pour empêcher leur activation par les agonistes. Ils réduisent ainsi la probabilité de liaison du transmetteur (ou d'un autre agoniste) au récepteur, diminuant ou bloquant ainsi son action. Ex. Les antihistaminiques H1 sont des antagonistes des récepteurs de l'histamine qui bloquent les effets de l'histamine libérée lors des réactions allergiques (Figure V.16). Ces médicaments contiennent un groupe amino protoné qui se fixe au récepteur. Ils ont aussi des groupes volumineux qui empêchent la molécule d'histamine de s'approcher du récepteur.

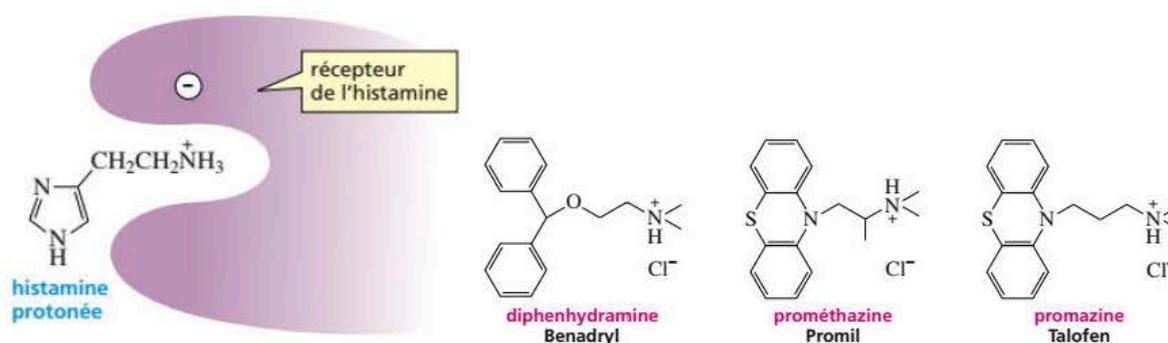


Figure V.16 : Récepteur de l'histamine, histamine et antihistaminiques.

Un antagoniste a un effet $E = 0$ et une efficacité $\alpha = 0$ (Figure V.15).

b) Classification des antagonistes

Les courbes dose-réponse fournissent également des informations sur les antagonistes (Figure V.17). Ils existent divers types d'antagonisme.

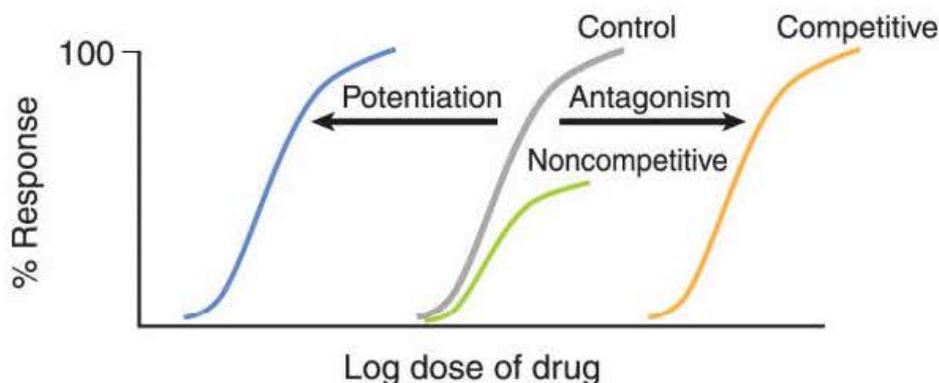


Figure V.17 : Courbes dose-réponse des antagonistes et des potentialisateurs.

b.1) Antagoniste compétitif

Il se fixe sur le même site du récepteur que l'agoniste (médicament ou ligand endogène) (Figure V.18). L'antagoniste compétitif possède une affinité avec le récepteur de l'agoniste mais sa liaison ne conduit à aucune activité intrinsèque. Ceci entraîne une diminution de l'effet de l'agoniste.

L'effet de l'antagoniste compétitif peut être inversé en augmentant la dose de l'agoniste qui accroît alors les chances de rencontres entre agonistes et récepteurs aux dépens de celles entre antagonistes et récepteurs. Ceci provoque un déplacement parallèle (sans abaisser la réponse maximale) vers la droite de la courbe dose-réponse de l'agoniste (Figure V.17) ; ce qui diminue la puissance de l'agoniste. Dans ce cas l'antagonisme est réversible et surmontable car l'effet maximal peut être obtenu à des concentrations plus élevées.

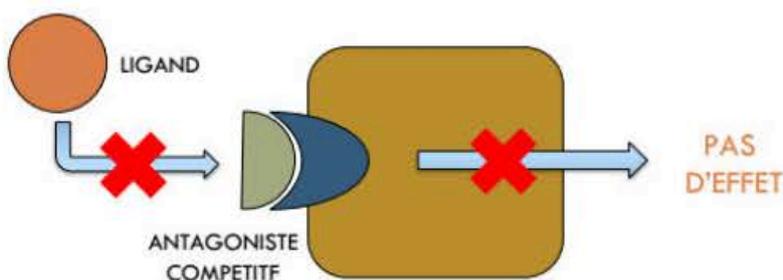


Figure V.18 : Action d'un antagoniste compétitif.

Ce type d'antagonisme suppose que la liaison de l'antagoniste au récepteur est réversible. Si la dissociation de l'antagoniste de son récepteur est lente voire impossible (i.e. liaison irréversible), il n'est pas possible de lever l'inhibition en augmentant la concentration d'agoniste. Dans ce cas l'antagoniste est irréversible. Ex : la phénoxybenzamine qui se lie de manière covalente aux α -adrénorécepteurs. Le blocage permanent qui en résulte est efficace

dans le traitement du phéochromocytome, une tumeur qui libère de grandes quantités d'adrénaline (épinéphrine).

***Note importante :** les antagonistes compétitifs ou irréversibles sont les plus courants. Les autres types d'antagonistes sont moins fréquemment rencontrés.

b.2) Antagoniste non compétitif

Les antagonistes non compétitifs se lient sur un autre site du récepteur que l'agoniste en empêchant l'action de ce dernier en diminuant son affinité pour le récepteur (Figure V.19). Ex : les inhibiteurs des canaux calciques.

L'effet de l'antagoniste non compétitif ne peut être que partiellement inversé par l'augmentation de la dose d'agoniste. Ceci provoque un déplacement non parallèle vers la droite de la courbe dose-réponse de l'agoniste (Figure V.17) ; ce qui diminue l'efficacité de l'agoniste. L'antagonisme non compétitif est ainsi irréversible et insurmontable.

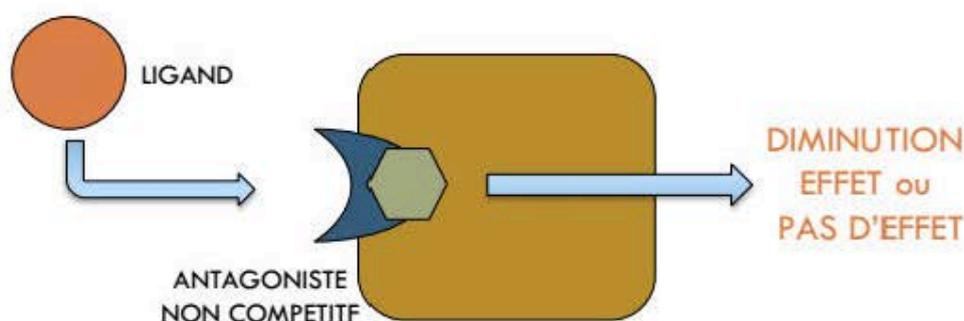


Figure V.19 : Action d'un antagoniste non compétitif.

b.3) Antagoniste physiologique

Les antagonistes physiologiques sont formés de deux composés qui se fixent sur des récepteurs différents et dont les effets sont opposés et ont tendance à s'annuler mutuellement. Ex : un vasoconstricteur avec un vasodilatateur.

b.4) Antagoniste chimique

Il s'agit d'une substance qui se lie au médicament actif en formant un complexe et l'inactive. Ceci entraîne une diminution de l'action de l'agoniste. Ex : la protamine se lie à l'héparine pour inverser son action (abolition de l'effet anticoagulant).

b.5) Potentialisation

L'antagoniste allostérique se lie en dehors du site récepteur. Cette liaison provoque une modification de la structure du récepteur, dont l'affinité pour l'agoniste diminue. La modification allostérique peut également augmenter l'affinité de l'agoniste pour le récepteur et produire un effet de potentialisation. Dans ce cas la courbe dose-réponse est déplacée parallèlement vers la gauche (Figure V.17) ; ce qui augmente la puissance de l'agoniste.

***Note importante :** les agonistes et antagonistes sont caractérisés par leur sélectivité. Moins un ligand sera sélectif, plus grande sera la diversité de récepteurs sur lesquels il pourra se fixer. Autrement dit, plus un ligand est sélectif, moins il présentera d'effets indésirables associés à la stimulation de cibles non recherchées.

Chapitre VI : Propriétés physicochimiques des médicaments

VI.1. Introduction

Le médicament pénètre à l'intérieur de l'organisme, par la voie d'administration, où il se déplace pour aller agir au niveau de sa cible ou bien rejoindre le compartiment de stockage (i.e. graisses) et ce en traversant plusieurs barrières biologiques.

Il est possible d'assimiler l'organisme à plusieurs compartiments aqueux séparés entre eux par des membranes cellulaires lipidiques tel que le passage du médicament d'un compartiment à l'autre dépend de ses caractéristiques (i.e. propriétés) physicochimiques. Il faut savoir qu'un galéniste doit connaître toutes les propriétés physicochimiques du principe actif et tout ce qui concerne son devenir dans l'organisme avant d'aborder une formulation.

Ce chapitre réunit les propriétés physicochimiques fondamentales relatives au principe actif.

VI.2. Propriétés physicochimiques

VI.2.1. Propriétés organoleptiques

Elles regroupent l'aspect (ou la forme), la couleur et l'odeur. Des modifications peuvent être apportés afin d'améliorer les propriétés organoleptiques d'un principe actif. Ex : les esters du chloramphénicol (Figure VI.1) perdent leur amertume facilitant ainsi leur prise par voie orale, sachant que ce sont les estérases de l'organisme qui vont libérer le principe actif.

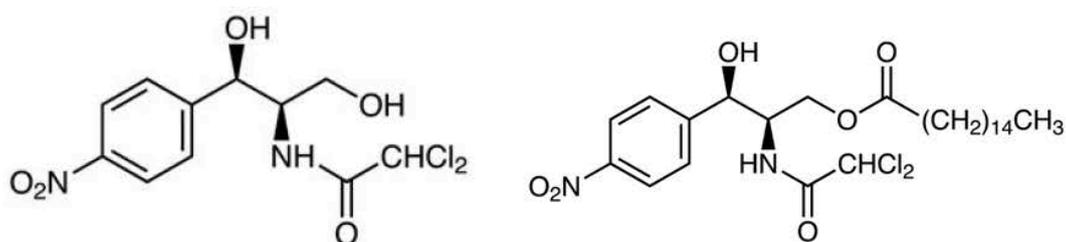


Figure VI.1 : Chloramphénicol (amère) et son ester chloramphénicol palmitate (sans goût) respectivement.

VI.2.2. Propriétés physiques

VI.2.2.1. Forme galénique

Pour qu'un médicament soit efficace, il doit être facile à administrer et doit atteindre sa cible à concentration suffisante. La forme galénique influe sur la dissolution du principe actif et donc sur sa résorption dans l'organisme (le médicament doit d'abord être mis en solution avant de

franchir les membranes) ainsi que sur la vitesse d'apparition de l'effet. La résorption peut être optimisée par des formes galéniques spécifiques (libération prolongée, différée, enrobages gastro-résistants, etc.)

Dans les formes galéniques liquides (ex : sirop, solution, ampoules, etc.) le principe actif est déjà dissout et la résorption est plus rapide, et donc l'effet sera atteint plus rapidement. Les formes sels ont une meilleure résorption alors que les formes sèches ont une résorption variable.

VI.2.2.2. Solubilité

La solubilité affecte le taux de libération du principe actif, sa dissolution, sa biodisponibilité, perméabilité à travers les phases aqueuses et par conséquent, l'efficacité thérapeutique.

Les molécules médicamenteuses, une fois dans l'organisme, doivent se déplacer à travers des milieux aqueux (plasma, liquide extracellulaire, cytoplasme, etc.) et des milieux lipidiques (membranes biologiques) dans le système biologique. C'est pourquoi la majorité des composés ont un degré de solubilité aussi bien en milieux aqueux qu'en milieux lipidiques.

Pour qu'un composé chimique se dissolve dans un milieu particulier (i.e : solvant), il doit établir des forces attractives avec les molécules du solvant. Ainsi, le médicament doit être hydrosoluble pour séjourner en phase aqueuse alors qu'il doit être liposoluble pour diffuser d'un compartiment à l'autre.

a) Liposolubilité

La liposolubilité, portée par la fraction non ionisée de la molécule de médicament (voir VI.2.3.3), est caractérisée par son coefficient de partage « P ». Sa connaissance est utile pour estimer la distribution du médicament (i.e. principe actif) dans le corps :

- les médicaments hydrophobes (P élevés) sont préférentiellement distribués dans les compartiments hydrophobes tels que les bicouches lipidiques des cellules ;
- les médicaments hydrophiles (P bas) se trouvent préférentiellement dans des compartiments hydrophiles tels que le fluide gastro-intestinal et le sang.

Il est donc important que la lipophilie d'une molécule de médicament soit correcte (i.e. optimisée).

a.1) Prédiction de la liposolubilité : approche empirique

Le coefficient de partage (P) mesure le rapport de solubilité d'un composé entre deux solvants à l'équilibre :

$$P = \frac{\text{Concentration du médicament dans l'octanol (solvant apolaire)}}{\text{Concentration du médicament dans l'eau (solvant polaire)}} \quad (1)$$

L'octanol est utilisé pour imiter la nature amphiphile des lipides parce qu'il a un groupe de tête polaire (alcool primaire) et une longue chaîne d'hydrocarbure, ou queue, telle que celle des acides gras, qui font partie des membranes lipidiques.

En pratique, le coefficient de partage est généralement exprimé en Log P et est, par conséquent, la somme des caractéristiques hydrophobes et hydrophiles des groupes fonctionnels organiques constituant la structure de la molécule. Log P caractérise la lipophilie de la molécule entière et donc sa solubilité :

- Si $\log P > 0$ le composé est lipophile.
- Si $\log P \leq 0$ le composé est hydrophile.

Ex : la chlorpromazine, un psychotrope qui doit passer la barrière hémato-encéphalique riche en graisses, a un $\log P = 5$ ce qui signifie que la molécule est très liposoluble.

a.2) Prédiction de la liposolubilité : approche analytique

Le calcul du Log P peut être obtenu à partir de la somme des constantes d'hydrophobicité π (i.e. constantes de substitution hydrophobe). Le résultat obtenu correspond au Log P_{calc} (pour le distinguer du Log P obtenu expérimentalement) dont la formule de calcul est la suivante :

$$\text{Log } P_{calc} = \sum \pi_{(fragments)} \quad (2)$$

$$\text{tel que : } \pi = \text{Log} \left(\frac{P_x}{P_H} \right) \quad (3)$$

Des tables extensives de valeurs de π ont été élaborées pour des groupes fonctionnels organiques et des fragments moléculaires (lipophile : $\pi > 0$; hydrophile : $\pi < 0$). Le Tableau VI.1 regroupe les constantes d'hydrophobicité de quelques fragments organiques.

Tableau VI.1 : Constantes d'hydrophobicité de quelques fragments organiques.

Fragments	π
C (aliphatique et cyclique non aromatique)	+0,5
Phényl	+2
Cl	+0,5
S	0
O=C-O (carboxyle)	-0,7
O=C-N (amide, imide)	-0,7
O (hydroxyle, phénol, éther)	-1
N (amine)	-1
NO ₂ (aliphatique)	-0,85
NO ₂ (aromatique)	-0,28
LHIM (liaison hydrogène intramoléculaire)	+0,65

b) Hydrosolubilité

La connaissance de la solubilité du principe actif dans l'eau (i.e. hydrosolubilité) à différents pH (milieux gastrique et intestinal) permet de savoir comment il se partage en présence de deux phases, l'une aqueuse et l'autre huileuse. Ceci oriente le choix de la forme d'administration et permet de définir une technique d'étude de la vitesse de dissolution.

Une modification de la solubilité d'un principe actif permet d'obtenir une action plus rapide. Ex : le phosphate ou l'hémisuccinate sodiques de dexaméthasone (Figure VI.2) sont administrables par voie parentérale en raison de leur solubilité et auront ainsi une action plus rapide.

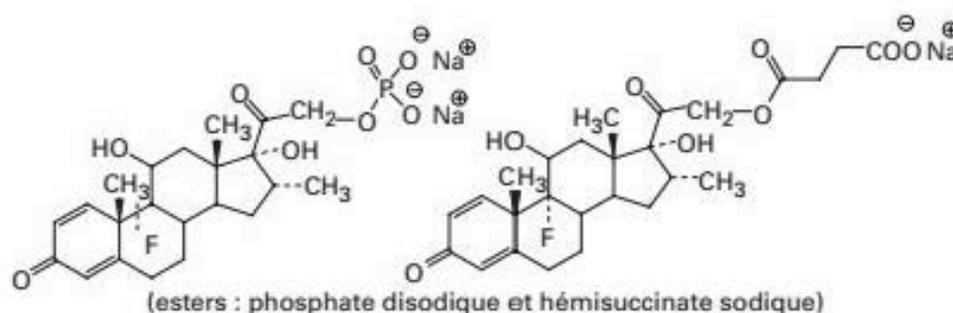


Figure VI.2 : Sels de dexaméthasone solubles dans l'eau.

Les composés ioniques (i.e. sels d'acide faible et de base faible) (formation de dipôle-ion) et les composés polaires (formation de dipôle-dipôle) (i.e. formation de liaisons hydrogène) sont solubles dans l'eau. En effet, plus les liaisons hydrogène sont élevées plus la molécule est soluble dans l'eau. Ex (Figure VI.3) : liaison hydrogène entre le groupement alcool et l'eau et entre le groupement ester et l'eau (liaison dipôle-dipôle).

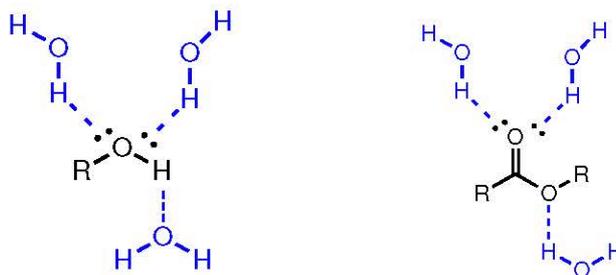


Figure VI.3 : Formation de liaisons hydrogène avec les groupements alcool et ester respectivement.

Dans une molécule, l'hydrosolubilité est augmentée en présence de groupements fonctionnels électro-négatif (ex : O, N, etc.), alors qu'elle est réduite par la présence de chaînes hydrocarbonées (non ionisables) et de systèmes cycliques. De plus, les interactions intramoléculaires réduisent l'hydrosolubilité (Figure VI.4).

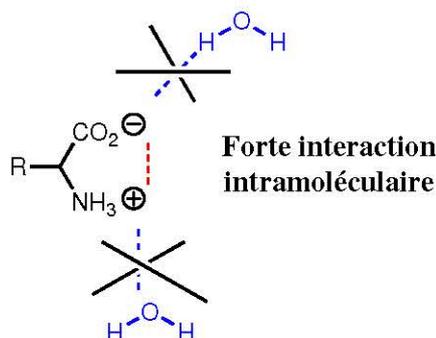


Figure VI.4 : Exemple d'une forte interaction intramoléculaire.

***Note importante :** les principaux facteurs qui interviennent dans la solubilité sont :

- la capacité de formation de liaisons hydrogènes des groupes fonctionnels de la molécule ;
- l'ionisation des groupes fonctionnels ;
- le pH du milieu.

b.1) Prédiction de l'hydrosolubilité : approche empirique

L'hydrosolubilité est déterminée expérimentalement par le coefficient de partage P (voir liposolubilité VI.2.2.1.a.1)

b.2) Prédiction de l'hydrosolubilité : approche analytique (voir liposolubilité VI.2.2.1.a.2)

VI.2.3. Propriétés chimiques

VI.2.3.1. Masse molaire

La masse molaire limite la vitesse de transfert du médicament (i.e. principe actif). En effet, la diffusion (i.e. vitesse de transfert) d'un médicament est inversement proportionnelle à sa masse molaire (une molécule de petite taille diffusera plus facilement qu'une molécule de grande taille).

VI.2.3.2. Stabilité chimique

a) Présentation

La stabilité chimique des médicaments est liée à la réactivité des groupements fonctionnels et aux interactions des molécules de principe actif avec les excipients et additifs utilisés pour la préparation des formes galéniques.

b) Etude de stabilité

L'étude de stabilité d'un médicament consiste à le soumettre à des variations exagérées de température dans différentes conditions d'humidité et de lumière, en présence ou non d'oxygène, etc. Le but est de savoir comment le principe actif résiste à ses variations. Les produits de dégradation qui se forment sont étudiés et des méthodes d'identification sont mis au point. Ces dernières permettent par la suite de suivre l'évolution de la formation des produits de dégradation dans des conditions normales de conservation et de fixer la durée limite d'utilisation du médicament.

Une étude chimique plus complète permet de prévoir les incompatibilités du principe actif avec les autres constituants du médicament et son comportement dans les milieux biologiques.

c) Amélioration de la stabilité

La stabilité chimique d'un principe actif peut être améliorée de différentes manières. Parmi elles :

c.1) Protection par encombrement stérique : cas du misoprostol

Les prostaglandines endogènes (PGE1 et PGE2) (Figure VI.5), sécrétées au niveau gastrique, agissent par fixation sur des récepteurs situés au niveau des cellules pariétales gastriques et stimulent la production de bicarbonates et de mucus, exerçant ainsi un effet protecteur.

Cependant, ces ligands endogènes ne peuvent pas être utilisés en thérapeutique en raison de leur instabilité et de leur durée de vie très courte.

La modification de leur structure par synthèse, a permis d'obtenir des dérivés plus stables administrable par voie orale dans le traitement des ulcères et la protection de la paroi gastrique au cours des traitements par les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS). Dans le cas du misoprostol Cytotec®, l'encombrement stérique du groupe alcool par un reste méthyle protège la molécule de l'attaque par diverses enzymes et prolonge sa durée d'action (Figure VI.5).

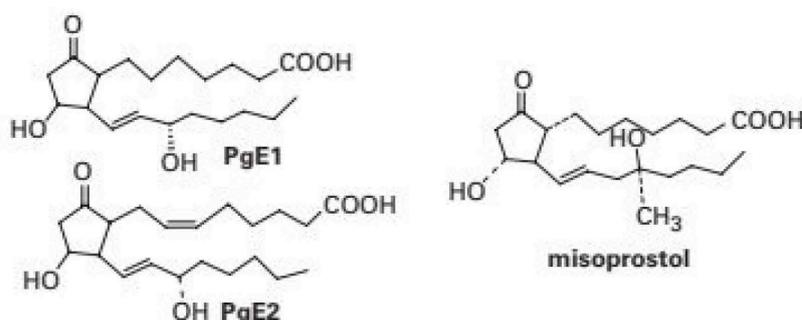


Figure VI.5 : Structures des prostaglandines naturelles et du misoprostol.

c.2) Remplacement d'une fonction ester par une fonction amide : cas du procainamide

Le passage de la procaine (anesthésique local) au procainamide rend la molécule moins susceptible de se décomposer rapidement dans l'organisme (i.e. métabolisme lent), ce qui prolonge son efficacité et sa demi-vie (Figure VI.6).

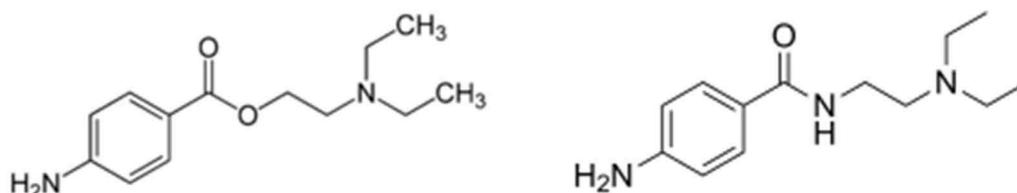


Figure VI.6 : Procaine (anesthésique local) et procainamide respectivement.

c.3) Préparation de formes à durée d'action prolongée : cas de l'enantate de testotérone

La testostérone est une hormone stéroïde naturelle. Son estérification permet d'augmenter sa liposolubilité et d'avoir ainsi une action prolongée allant de 2 à 6 semaines selon la structure de l'acide estérifiant (Figure VI.7).

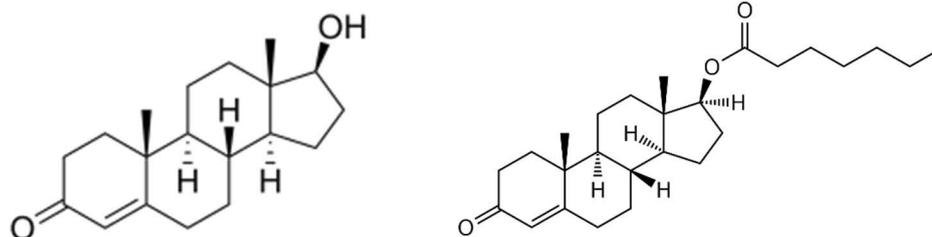


Figure VI.7 : Testostérone et un de ses esters (enantate de testostérone) à effet retard respectivement.

c.4) Protection de groupes phénols d'une action enzymatique : cas de la terbutaline

Le déplacement du groupe hydroxyle en position 4 de la noradrénaline, sur le sommet 3 de la terbutaline confère à cette dernière une durée d'action prolongée permettant son emploi dans le traitement de fond de l'asthme (Figure VI.8).

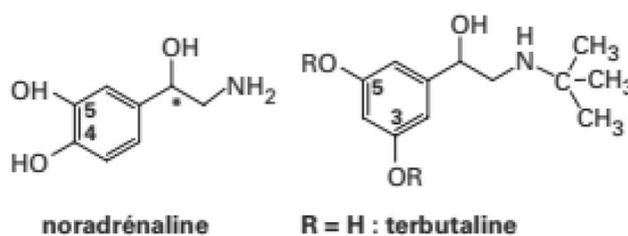


Figure VI.8 : Noradrénaline et terbutaline.

c.5) Préparation de formes à durée d'action plus courte : cas de l'atracurium curarisant

Les curares sont des médicaments paralytiques utilisés en anesthésiologie et en chirurgie. Ils agissent par blocage de la transmission de l'influx nerveux au niveau de la plaque motrice ; ce qui empêche la transmission de l'influx nerveux aux muscles et provoque une paralysie musculaire temporaire. Cette dernière impose l'utilisation d'une respiration assistée en vue d'éviter l'asphyxie. Dans ces conditions, il est souhaitable que la durée de cette action soit aussi courte que possible afin que la respiration réflexe normale reprenne le plus rapidement possible. Ce résultat est atteint grâce à la préparation de curarisants dont la structure permet un métabolisme et une dégradation rapide de la molécule au pH physiologique. Ceci peut être réalisé par deux voies :

- La réaction de dégradation de Hofmann (Figure VI.9) des sels d'ammonium quaternaires: l'hydrogène situé en β par rapport à l'azote est attaqué par l'ion OH^- permettant le départ du groupe trialkylamine et la formation d'un alcène (Figure VI.10 (voie 1)).
- La réaction d'hydrolyse des fonctions ester (Figure VI.10 (voie 2)).

L'état d'ionisation d'un principe actif dépend de son pK_a (logarithme négatif de la constante d'ionisation K_a) et du pH du milieu.

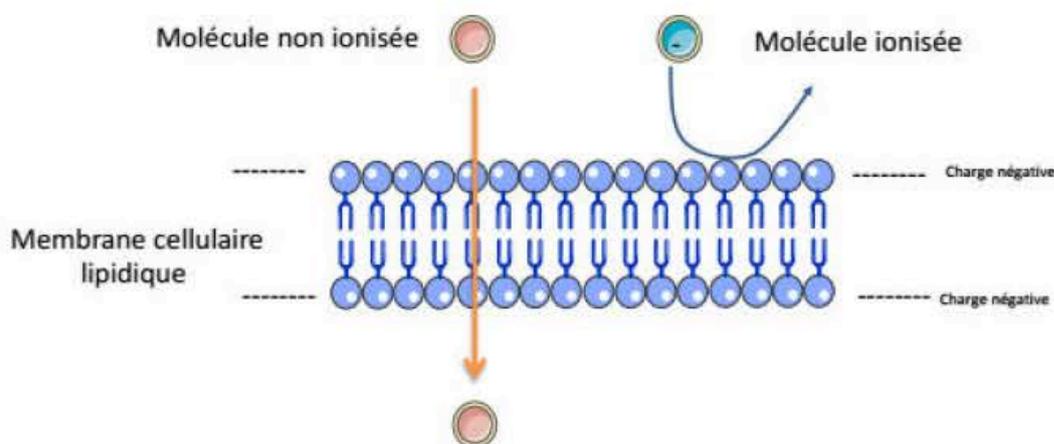


Figure VI.11 : Passage et non passage de molécules non ionisée et ionisée à travers la membrane cellulaire respectivement.

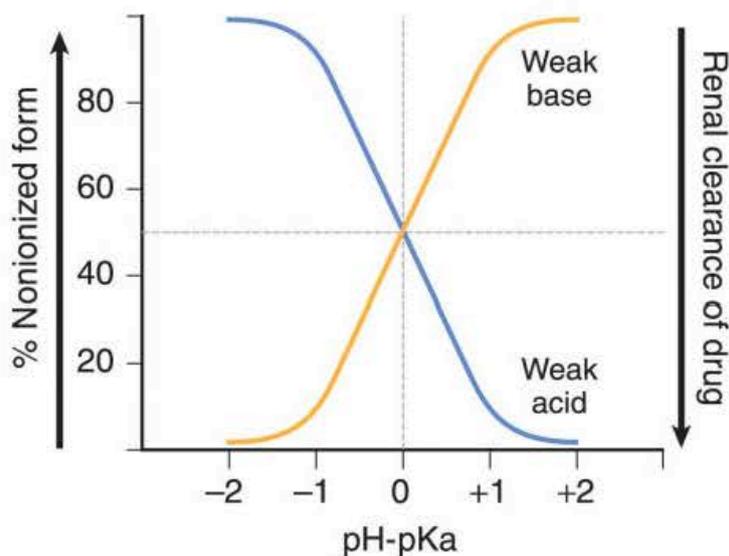


Figure VI.12 : Degré d'ionisation et clairance du médicament en fonction de l'écart du pH par rapport au pK_a .

***Notes importantes :**

- Le pK_a est défini comme le pH auquel une substance est à moitié dissociée (50% forme non ionisée et 50% forme ionisée).
- La force d'un acide ou d'une base est caractérisée par le pK_a . En effet, plus l'acide est fort plus le pK_a est petit.

• **Equation d'Henderson-Hasselbach**

$$pK_a = pH + \log \frac{[forme\ acide]}{[forme\ basique]} \quad (4)$$

Cette équation définit l'état d'ionisation qui constitue le rapport entre la forme ionisée et la forme non ionisée d'un composé (i.e principe actif). Elle permet de calculer le pourcentage d'ionisation d'un composé à un pH donné en connaissant son pKa.

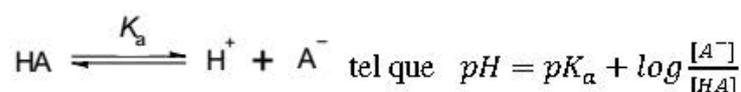
Lorsqu'il s'agit d'une base, c'est l'acide conjugué qui est la forme ionisée du médicament. En revanche, lorsqu'il s'agit d'un acide, c'est la base conjuguée qui représente la forme ionisée. Ainsi, les médicaments ayant un pKa bas (acide) sont absorbés en milieu acide et ceux ayant un pKa élevé (base) sont absorbés en milieu basique.

a) Médicament acide faible

Dans ce cas l'équation peut s'écrire comme suit :

$$pH = pK_a + \log \frac{[forme ionisée]}{[forme non ionisée]} \quad (5)$$

Ex : soit le couple (HA/A⁻). L'équation de dissociation est la suivante :

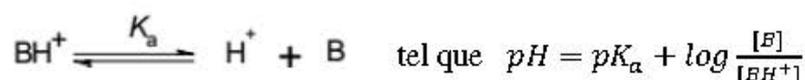


b) Médicament base faible

Dans ce cas l'équation peut s'écrire comme suit :

$$pH = pK_a + \log \frac{[forme non ionisée]}{[forme ionisée]} \quad (6)$$

Ex : soit le couple (BH⁺/B). L'équation de dissociation est la suivante :



Le Tableau VI.2 ci-dessous regroupe quelques groupements fonctionnels organiques acides et basiques.

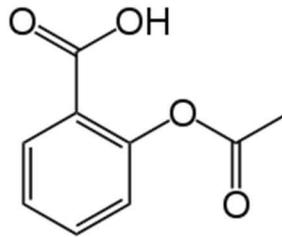
Tableau VI.2 : Groupements fonctionnels acides et basiques.

Groupes fonctionnels organiques acides	Groupes fonctionnels organiques basique
Acide carboxylique (-COOH)	Amines aliphatiques primaires (R-NH ₂),
Phénol (Ar-OH)	secondaires (R ₂ NH) et tertiaires (R ₃ N)
Sulfonamide (R-SO ₂ NH ₂)	Amines hétérocycliques aromatiques
Imide (R-CO-NH-CO-R)	Amines aromatiques (Ar-NH ₂)

***Note importante :** le pH dans le tube digestif varie entre 1 et 8. Ainsi, les acides faibles (ex : aspirine) se dissolvent rapidement dans le suc gastrique alors que les bases faibles (ex : quinine) se dissolvent rapidement dans le fluide intestinal. Par conséquent, le rapport fraction ionisée / fraction non ionisée d'un médicament varie selon le pH du milieu où se trouve le médicament (plasma : pH 7,4 ; estomac : pH 2,0 ; jéjunum : pH 8,0).

***Exercice d'application 1 :**

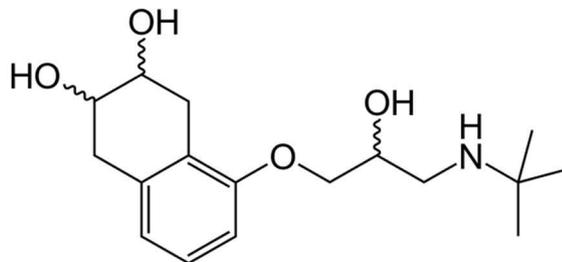
Soit la molécule d'aspirine ($pK_a=3,5$) :



- Prédire son degré d'ionisation dans le suc gastrique si son pH est égal à 1.
- Quelle est la forme prédominante dans chaque milieu ?
- Le médicament passe-t-il à travers les membranes biologiques ?

***Exercice d'application 2 :**

Prédire la liposolubilité de la molécule de nadolol suivante :



Chapitre VII : Devenir du médicament dans l'organisme : Pharmacocinétique

VII.1. Introduction

Entre l'administration d'un médicament et son action sur le récepteur de l'organe cible, permettant d'obtenir la réponse pharmacologique recherchée, survient un certain nombre d'évènements regroupés sous le terme de pharmacocinétique.

Les études de pharmacocinétique sont indispensables avant toute mise sur le marché d'un médicament. Elles sont traditionnellement réalisées sur des animaux avant d'être transposées à l'homme. La tendance actuelle s'oriente vers la mise en œuvre de ces mêmes études par des méthodes *in vitro* à l'aide de cultures cellulaires humaines appropriées.

Il est important de noter que les récepteurs sont asymétriques. Ainsi, les interactions avec des molécules chirales peuvent être énantiosélectives et conduire à des paramètres pharmacocinétiques différents pour chaque énantiomère.

VII.2. Définition

La pharmacocinétique est une sous-discipline de la pharmacologie. Elle se définit comme l'étude qualitative et quantitative du devenir d'une substance active (i.e. principe actif) contenue dans un médicament après son administration dans l'organisme au cours du temps depuis son administration jusqu'à son élimination : c'est le cycle de vie d'un médicament dans l'organisme.

La pharmacocinétique repose sur la détermination expérimentale des quantités ou des concentrations de médicaments (ou de métabolites) présents dans le sang, les tissus ou les excréta. A partir de ces mesures et d'hypothèses adaptées, peuvent être élaborés des modèles mathématiques décrivant la destinée du médicament dans l'organisme.

VII.3. But

La pharmacocinétique a pour but de définir la dose (i.e. posologie), le rythme d'administration (i.e. fréquence d'administration) et la durée de traitement. Elle contribue également dans le choix de la voie d'administration et de la forme galénique la plus appropriée.

VII.4. Etapes

La pharmacocinétique d'un médicament englobe 4 grandes étapes ou phases (Figure VII.1), qui peuvent se dérouler plus ou moins simultanément, et qui forment l'acronyme ADME : absorption (ou résorption), distribution, métabolisme (ou biotransformation) et élimination ou excrétion.

***Note importante :** métabolisation et excrétion peuvent être réunies en une phase d'élimination.

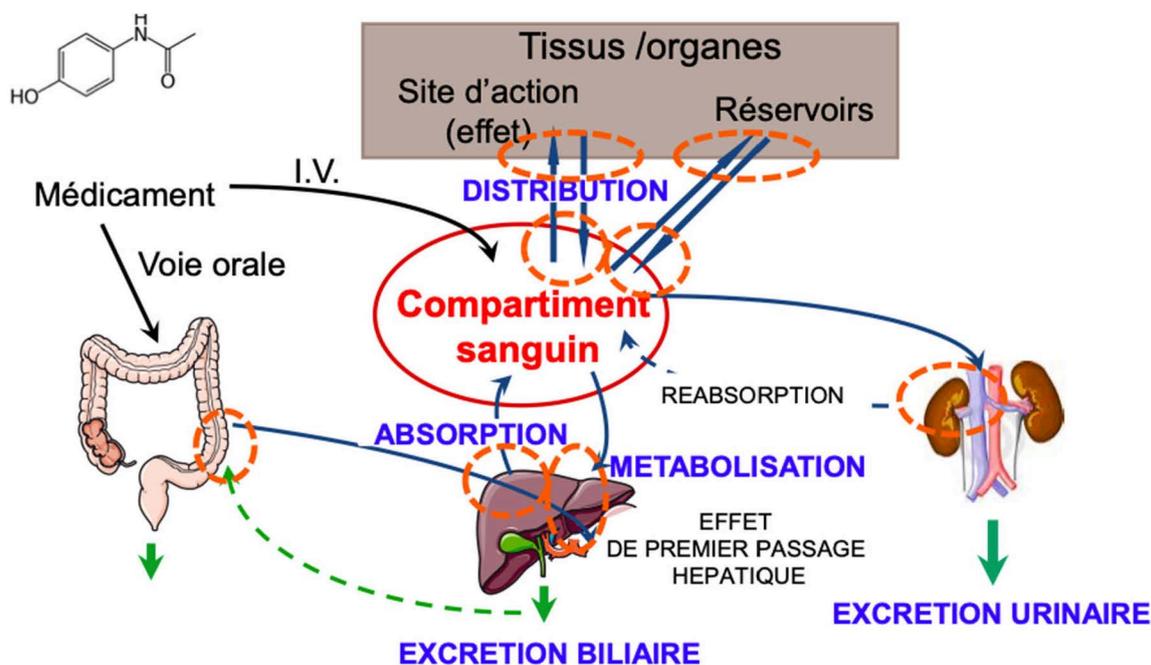


Figure VII.1 : Représentation schématique des étapes du devenir du médicament dans l'organisme.

VII.4.1. Absorption (ou résorption)

VII.4.1.1. Définition

La résorption correspond au passage, sans modification, d'un principe actif de son lieu d'administration dans la circulation générale en traversant les membranes biologiques (peau, paroi de l'estomac, membrane cellulaire, etc.).

Les médicaments injectés par voies intraveineuse ou intra-artérielle sont directement administrés dans le compartiment vasculaire et ne sont pas concernés par l'étape d'absorption (cette étape n'a pas lieu).

***Note importante :** l'absorption se réfère au processus par lequel le principe actif passe de son site d'administration à la circulation sanguine, quel que soit le mode d'administration. En revanche, la résorption est réservée à la voie d'administration orale qui se situe nécessairement après le phénomène de désagrégation et de dissolution de la forme galénique au niveau du tube digestif, aboutissant à la libération du principe actif.

VII.4.1.2. Facteurs influençant l'absorption d'un médicament

Deux facteurs influencent l'absorption d'un médicament : sa structure physicochimique et son lieu d'application.

a) Structure physicochimique

Chaque principe actif a une structure physicochimique qui lui est propre. Cette structure est responsable de sa lipophilie (qui est attirée par les lipides de l'organisme) et son hydrophilie (qui est attirée par l'eau de l'organisme).

b) Lieu d'application

La voie d'administration d'un principe actif définit la nature du tissu cellulaire où il va être en contact pour l'absorption (passage dans le sang). Ex : dans la voie cutanée le principe actif doit être lipophile car l'épiderme est un tissu peu vascularisé et très lipophile. Par ailleurs, un principe actif administré par voie orale, passe d'abord dans l'estomac ($\text{pH} \approx 2$ à 4), puis dans l'intestin ($\text{pH} > 7$). Il doit donc résister au milieu très acide de l'estomac pour passer dans les vaisseaux qui vascularisent le tube digestif.

VII.4.1.3. Mécanismes utilisés

Quelle que soit la voie d'administration, le passage des membranes biologiques, du site d'administration à un compartiment vasculaire s'effectue selon deux principaux mécanismes : la diffusion passive ou le transport actif.

a) Diffusion passive

C'est le mode de transport le plus courant qui a pour but de faire passer le médicament du milieu le plus concentré vers le milieu le moins concentré (ex : du tube digestif vers la circulation sanguine). Ce passage, qui concerne la plupart des médicaments, ne consomme pas d'énergie, n'implique pas un système de transport spécifique et ne peut pas être modulé par un phénomène de compétition (donc pas de risques d'interactions médicamenteuses) ou de

saturation. La diffusion passive est utilisée par les médicaments sous forme neutre (i.e. non ionisée) et par les médicaments lipophiles.

b) Transport actif

Ce mécanisme requiert de l'énergie et un transporteur transmembranaire spécifique qui va prendre en charge le médicament pour le transporter d'un compartiment à un autre contre un gradient de concentration (i.e. passage vers le milieu le plus concentré). Ceci concerne aussi bien des molécules hydrophiles que lipophiles. Il s'agit d'un phénomène saturable et spécifique. Ex : la lévodopa dont la résorption est diminuée par compétition avec certains acides aminés de l'alimentation.

VII.4.1.4. Paramètres pharmacocinétiques de l'absorption

Ces paramètres sont obtenus à partir de la courbe des concentrations plasmatiques (Figure VII.2) :

- C_{\max} : concentration maximale du principe actif dans le compartiment vasculaire.
- t_{\max} : temps nécessaire au principe actif pour atteindre la concentration maximale (C_{\max}).
- Temps de latence (lag time) : temps écoulé entre l'administration et l'apparition dans le sang.
- Début d'activité (onset of activity) : temps écoulé entre l'administration et le moment où la concentration sanguine atteint la concentration minimale efficace (CME).
- Durée d'action (duration of action) : temps pendant lequel la concentration plasmatique reste supérieure à la concentration minimale efficace (CME).
- Délai d'obtention du pic (time to peak) : temps écoulé entre l'administration et la C_{\max} .
- La vitesse d'absorption d'un médicament qui est appréciée par son t_{\max} .

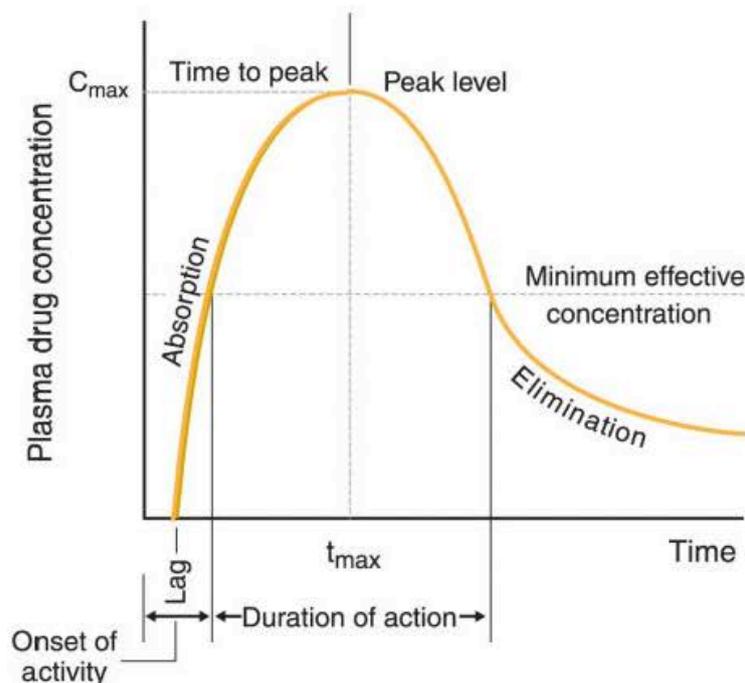


Figure VII.2 : Courbe de concentration plasmatique en fonction du temps.

VII.4.1.5. Notion de biodisponibilité

La biodisponibilité d'un médicament est la fraction (exprimée en %) d'une dose administrée qui atteint la circulation systémique.

Par définition, la biodisponibilité d'un principe actif administré par voie intraveineuse, qui est la voie de référence, est de 100% ($f=1$), puisque la quantité totale administrée passe dans la circulation générale. Pour les autres voies d'administration, la biodisponibilité, qui sera inférieure à 100%, est fonction de la quantité absorbée et de la quantité éliminée par les effets de premier passage hépatique (Figure VII.3).

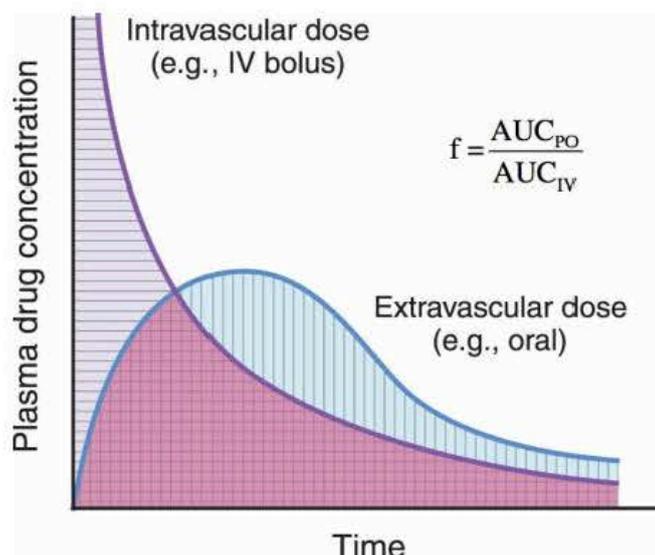


Figure VII.3: Aire sous la courbe pour un bolus intraveineux et des doses extravasculaires
(AUC : aire sous la courbe/ area under the curve ; PO : oral ; IV : bolus intraveineux/
intravenous bolus ; AUCIV : zone rayée horizontalement/ horizontally striped area ; AUCPO :
surface rayée verticalement/ vertically striped area).

VII.4.1.6. Notion de premier passage hépatique

En fonction du niveau intestinal où s'effectue la résorption d'un médicament, celui-ci peut être directement conduit via la veine porte dans le tissu hépatique, où il est dégradé partiellement ou complètement, réduisant la biodisponibilité : c'est l'effet de premier passage hépatique (Figure VII.4). Ex : la lidocaïne est administrée par voie intraveineuse et la nitroglycérine par voie sublinguale afin d'éviter un métabolisme de premier passage important.

Lors d'une administration rectale, seul un tiers du sang circulant dans les veines rectales passe par le foie avant d'atteindre la circulation systémique. Cependant, les administrations sublinguale, inhalée et transdermique, ainsi que les parties extrêmes du tube digestif ne présentent pas de premier passage hépatique.

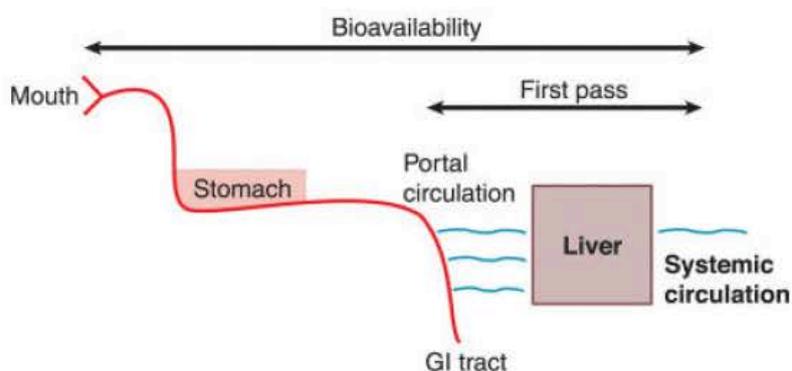


Figure VII.4 : Biodisponibilité et métabolisme de premier passage.

***Note importante :** le métabolisme de premier passage est un terme qui ne se limite pas au métabolisme hépatique. Ex : la chlorpromazine est métabolisée davantage dans l'intestin que dans le foie.

VII.4.2. Distribution

VII.4.2.1. Définition

La distribution est le processus de répartition d'un médicament de la circulation systémique, où il vient d'être résorbé, vers les tissus et les organes cibles pour avoir une action pharmacologique.

VII.4.2.2. Etapes de distribution

La distribution se divise en deux étapes : le transport plasmatique et la distribution tissulaire.

a) Transport plasmatique

C'est le transport du principe actif dans le sang grâce aux protéines plasmatiques, dont l'albumine représente environ 60 %. Dans le plasma, le médicament se trouve sous deux formes en équilibre :

a.1) Forme liée aux protéines plasmatiques : cette fraction circulante est inactive pharmacologiquement et non diffusible vers les tissus. Elle constitue une réserve de principe actif qui est progressivement libérée (fixation réversible) engendrant le maintien de l'activité pharmacologique dans le temps. Les médicaments peuvent être :

- fortement fixés : taux de fixation > 90%. Ex : érythromycine, warfarine ;
- moyennement fixés : taux de fixation de 30% à 90%. Ex : aspirine ;
- faiblement fixés : taux de fixation < 30 %. Ex : morphine, paracétamol.

a.2) Forme libre : cette forme est active, diffusible (i.e. traverse les membranes cellulaires et quitte le compartiment sanguin pour agir dans l'organe cible) et peut exercer une action pharmacologique. La fraction libre est généralement constante.

Dès qu'une partie du principe actif sous forme libre quitte le compartiment sanguin pour agir, la même quantité de principe actif fixée aux protéines plasmatiques va se détacher pour devenir forme libre à son tour. On parle d'un équilibre dynamique.



(actif, libre)

(inactif, lié)

b) Distribution tissulaire

Le sang véhicule le principe actif sous forme libre et liée jusqu'aux tissus et organes cibles. C'est au niveau des capillaires que le médicament sous forme libre passe dans l'organe cible.

Il existe des barrières particulières à la distribution :

- **Barrière placentaire** : la plupart des médicaments de faible poids moléculaire traversent la barrière placentaire, bien que les concentrations sanguines fœtales soient généralement inférieures à celles de la mère. Ex : le propylthiouracile par rapport au méthimazole pendant la grossesse.
- **Barrière hématoencéphalique (sang-cerveau)** : perméable uniquement aux médicaments liposolubles ou à ceux qui sont transportés par diffusion facilitée ou transport actif. Ex : lévodopa contre dopamine.

VII.4.2.3. Paramètres pharmacocinétiques de la distribution

a) Volume apparent de distribution (V_d)

Le volume apparent de distribution, exprimé en litres, est une mesure théorique, calculée à partir de prélèvements sanguins (concentrations plasmatiques). Il permet de quantifier la distribution du médicament dans l'ensemble des tissus et organes de l'organisme. Le volume apparent de distribution se calcule par la formule suivante :

$$V_d = \frac{Q}{C} \quad (1)$$

Q : quantité totale de médicament administré (ou présent) dans l'organisme [mg].

C : concentration sanguine (ou plasmatique) du médicament [mg/L]

Le V_d est faible (ordre de 4 à 5 L sachant que le volume sanguin total est de 5 litres) lorsqu'un pourcentage élevé du médicament est lié aux protéines plasmatiques (i.e. grande affinité pour le compartiment sanguin) et reste ainsi dans le sang. Cependant, le V_d est élevé (jusqu'à plusieurs centaines de litres) lorsqu'un pourcentage important du médicament diffuse de façon rapide et importante dans les tissus. Ex : Clofibrate : $V_d=0,08$ L (diffusion tissulaire faible) ; Halopéridol : $V_d=25$ L (diffusion tissulaire élevée).

Le V_d est une valeur propre à chaque principe actif. Cependant, certains facteurs peuvent le modifier tels que la variation des volumes liquidiens de l'organisme, l'index de masse corporelle et les troubles hémodynamiques.

***Exemple d'application :** quel est le Vd nécessaire pour distribuer 20mg d'un principe actif afin d'obtenir une concentration intracellulaire de 0,5mg/L ?

b) Fixation du principe actif à l'albumine

Un médicament est dit fortement fixé à l'albumine quand le taux de fixation est supérieur à 90 %. Pour un tel médicament il faut être vigilant aux interactions médicamenteuses et à l'hypoalbuminémie qui peuvent provoquer des surdosages par augmentation de la forme libre du principe actif.

VII.4.3. Métabolisme (ou biotransformation)

VII.4.3.1. Définition

La métabolisation est une transformation par réaction enzymatique d'un principe actif, essentiellement hépatique, en un ou plusieurs composés, appelés métabolites. Il s'agit de transformations chimiques (oxydation, réduction, hydrolyse, etc.) des principes actifs ou à des réactions de conjugaison (glucuroconjugaison). Ces métabolites peuvent avoir des propriétés pharmacologiques ou en être dénués.

VII.4.3.2. But

La métabolisation a pour but de transformer le médicament en métabolites hydrophiles qui seront facilement éliminables de l'organisme par voie urinaire et/ou digestive.

VII.4.3.3. Types de métabolites

Classiquement le médicament administré à un patient est doué de propriétés pharmacologiques et la métabolisation a pour but de le rendre inactif. Il existe néanmoins trois autres situations :

- Le médicament est actif et ses métabolites ont des propriétés pharmacologiques similaires (ex : oxazépan, métabolite actif du diazépan), voire supérieures (ex : canrénone, métabolite actif de la spironolactone) à celle du produit administré.
- Le médicament n'a pas de propriété pharmacologique alors que son métabolite est actif : il s'agit de prodrogue. Ex : captopril qui appartient à la classe thérapeutique des inhibiteurs de l'enzyme de conversion.
- Le médicament a des propriétés pharmacologiques alors que ses métabolites sont toxiques pour l'organisme. Ex : le paracétamol qui est métabolisé en N-acétyl-para-benzo-quinone-imine hépatotoxique.

VII.4.3.4. Lieu

Le foie est l'organe principal des biotransformations, du fait de son débit sanguin élevé et de sa richesse enzymatique notamment avec les cytochromes, dont le cytochrome P450. D'autres tissus participent à la dégradation des médicaments : poumons, reins, intestins, plasma, etc.

VII.4.3.5. Facteurs susceptibles d'affecter le métabolisme des médicaments

a) Induction enzymatique

Une substance dite inductrice enzymatique augmente la production des enzymes assurant la métabolisation de la substance active réduisant ainsi son activité thérapeutique. Ex : la rifampicine (antituberculeux), un inducteur enzymatique qui, lorsqu'il est associé à la pilule (i.e. contraceptif oral), la rend inactive par accélération de la métabolisation de celle-ci.

b) Inhibition enzymatique

Les inhibiteurs enzymatiques diminuent l'activité des cytochromes, et les substances qui devraient être métabolisées par ce système ne le seront plus. Le risque est une accumulation (surdosage) et une augmentation des effets secondaires de médicaments associés. Ex : la cimétidine inhibe le métabolisme de certains médicaments potentiellement toxiques tels que la phénytoïne, la warfarine et la théophylline.

c) Polymorphismes génétiques

La pharmacogénétique est la science qui étudie les conséquences de la variabilité de séquences du génome sur la réponse aux médicaments. L'activité des gènes du métabolisme peut varier entre les individus tel que des populations peuvent être des métaboliseurs lents (risque de toxicité) et d'autres métaboliseurs ultrarapides (élimination plus rapide du médicament et nécessité d'augmentation de la posologie pour obtenir un effet thérapeutique).

d) Âge

Le métabolisme hépatique des médicaments chez les personnes âgées peut diminuer, bien que ce soit surtout la fonction rénale qui se dégrade. C'est pourquoi il faut leur administrer des doses de médicament plus faibles que chez les individus jeunes. Alors que les nouveau-nés présentent une immaturité enzymatique.

VII.4.3.6. Mécanisme

Deux types de réaction se produisent surtout au niveau du foie :

a) Réactions de phase I

Les réactions de métabolisation dites de phase I impliquent des enzymes cytochromes P450, par hydrolyse, oxydation ou réduction qui peuvent inactiver les principes actifs.

a.1) Oxydation : les oxydations comprennent les hydroxylations et les désalkylations et sont les plus fréquentes. L'oxydation par le système mono-oxygénase P450, qui joue le rôle d'un catalyseur, est complexe, mais le résultat est simple : un des atomes d'oxygène est introduit dans le médicament (formation d'un groupe -OH) et l'autre se retrouve dans l'eau (Figure VII.5).

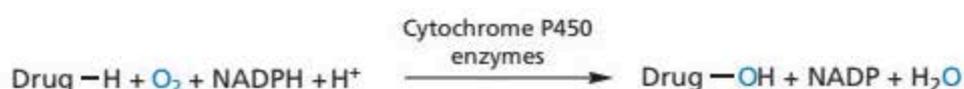


Figure VII.5 : Oxydation par les enzymes cytochromes P450.

Les réactions catalysées par les enzymes du cytochrome P450 sont illustrées dans les Figures VII.6 et VII.8 et peuvent impliquer l'oxydation du carbone, de l'azote, du phosphore, du soufre et d'autres atomes. Les alcools primaires et secondaires, les aldéhydes et les amines peuvent également être oxydés par d'autres enzymes protéiques (Figure VII.7).

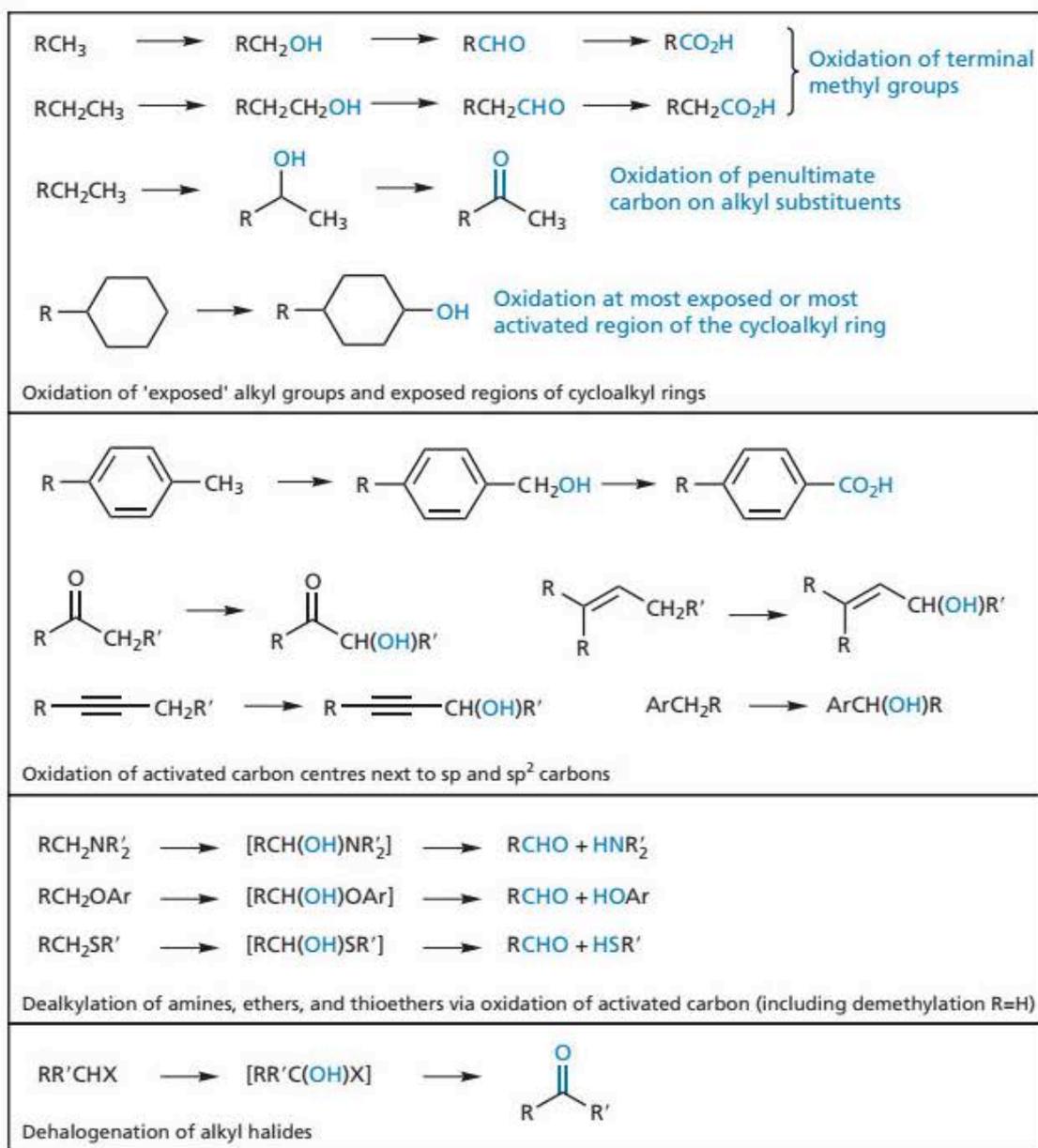


Figure VII.6 : Réactions d'oxydation sur des centres carbonés saturés catalysées par des enzymes cytochromes P450.

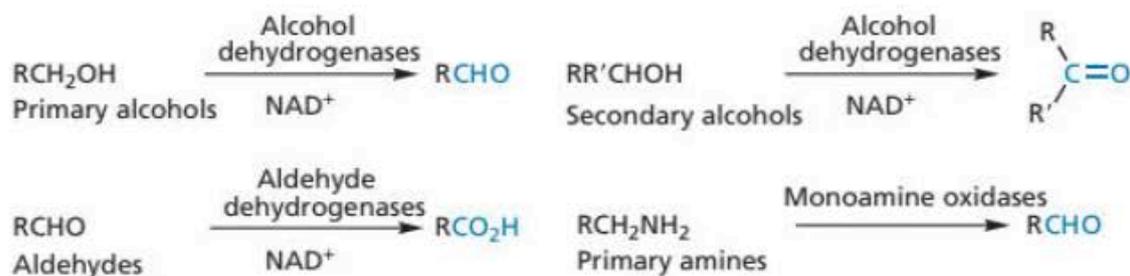


Figure VII.7 : Réactions d'oxydation catalysées par des enzymes micellaires.

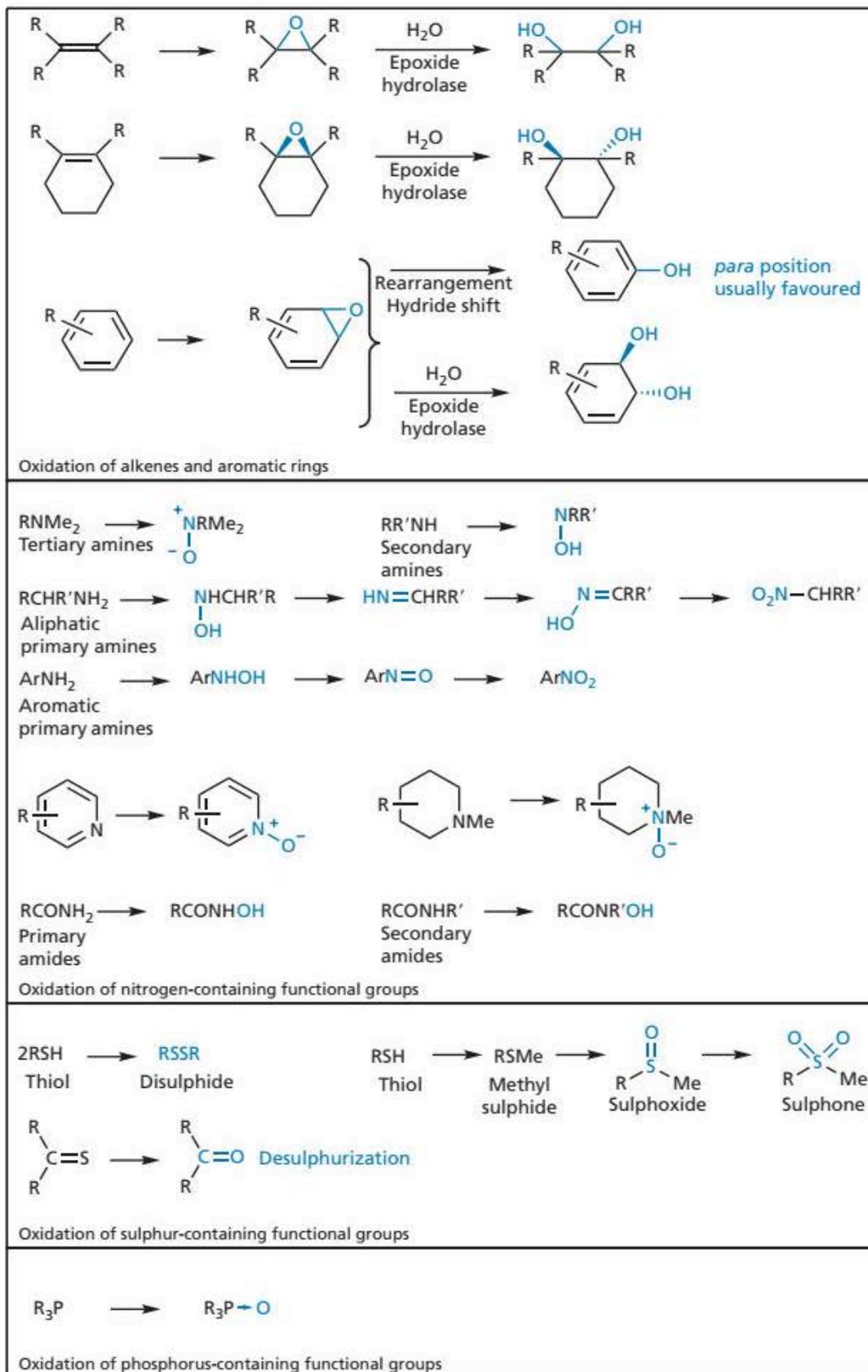


Figure VII.8 : Réactions d'oxydation sur des hétéroatomes et centres carbonés insaturés catalysées par des enzymes cytochromes P450.

a.2) Réduction : ces réactions ont été observées pour des groupes fonctionnels aldéhyde, cétone, azoïque et nitro dans des médicaments spécifiques (Figure VII.9). La plupart des réactions d'oxydation décrites pour les hétéroatomes (Figures VII.6 à VII.8) sont réversibles et sont catalysées par des enzymes réductases.

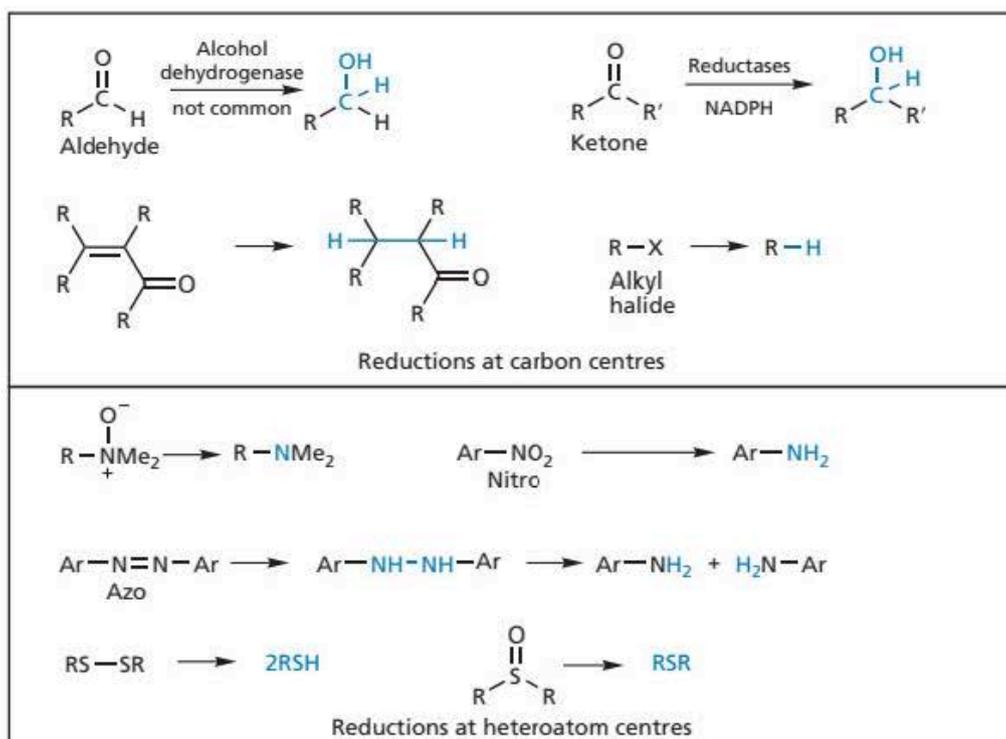


Figure VII.9 : Réactions de réduction de phase I.

***Note importante :** les enzymes peuvent catalyser une réaction dans les deux sens, en fonction de la nature du substrat. Ainsi, bien que les enzymes du cytochrome P450 soient principalement des enzymes oxydatives, il est possible qu'elles catalysent certaines réductions.

a.3) Hydrolyse : ce sont des réactions impliquant l'ajout d'une molécule d'eau avec rupture ultérieure de la liaison. L'hydrolyse des esters et des amides est une réaction métabolique courante, catalysée par les estérases et les peptidases respectivement (Figure VII.10). Ces enzymes sont présentes dans divers organes du corps, y compris le foie. Les amides ont tendance à être hydrolysés plus lentement que les esters. La présence de groupes électroattractifs peut augmenter la susceptibilité des amides et des esters à l'hydrolyse.

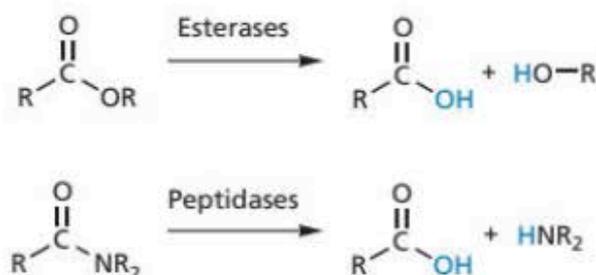


Figure VII.10 : Hydrolyse des esters et des amides.

b) Réactions de phase II (ou de conjugaison)

Ces réactions ont généralement lieu dans le foie et impliquent la conjugaison du médicament ou de son métabolite de phase I à un radical hydrophile endogène via l'activité des transférases. Les conjugués ainsi formés possèdent presque toujours une activité plus faible et sont des molécules polaires facilement excrétées par les reins ou la bile. Les principales réactions de phase II sont : glucuronoconjugaison, sulfuroconjugaison, acétylation et méthylation. Ex : le paracétamol est un médicament glucuronoconjugué.

b.1) Glucuronoconjugaison : la conjugaison de l'acide glucuronique est la réaction la plus courante. Les phénols, les alcools, les hydroxylamines et les acides carboxyliques forment des O-glucuronides par réaction avec l'UDFP-glucuronate, de sorte qu'une molécule d'acide glucuronique très polaire est attachée au médicament (Figure VII.11). Le conjugué résultant est excrété dans l'urine, mais peut également être excrété dans la bile si le poids moléculaire est supérieur à 300. Divers autres groupes fonctionnels, tels que les sulfonamides, les amides, les amines et les thiols (Figure VII.12) peuvent réagir pour former des N- ou des S-glucuronides. Les C-glucuronides sont également possibles dans les situations où il existe un centre de carbone activé à côté des groupes carbonyles.

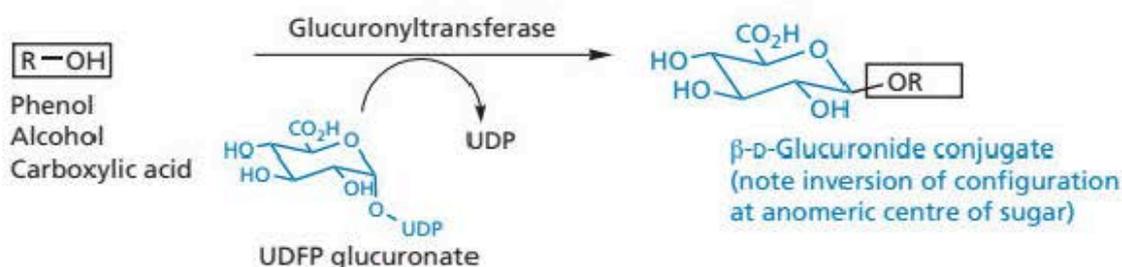


Figure VII.11 : Glucuronoconjugaison des alcools, des phénols et des acides.

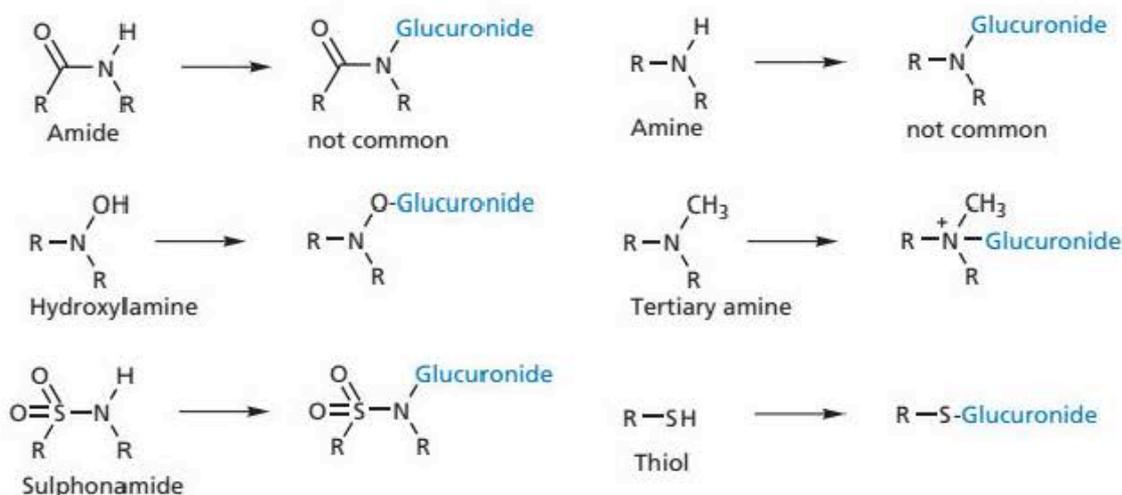


Figure VII.12 : Glucuroconjugaison de groupements fonctionnels.

b.2) Sulfuroconjugaison : la conjugaison au sulfate (Figure VII. 13) est moins fréquente et se limite principalement aux phénols, aux alcools, aux arylamines et aux composés N-hydroxylés. La réaction est catalysée par des sulfotransférases utilisant le cofacteur 3'-phosphoadénosine 5'-phosphosulfate comme source de sulfate. Les amines primaires et secondaires, les alcools secondaires et les phénols forment des conjugués stables, tandis que les alcools primaires forment des sulfates réactifs, qui peuvent agir comme des agents alkylants toxiques. Les hydroxylamines et les hydroxylamides aromatiques forment également des conjugués de sulfate instables qui peuvent être toxiques.

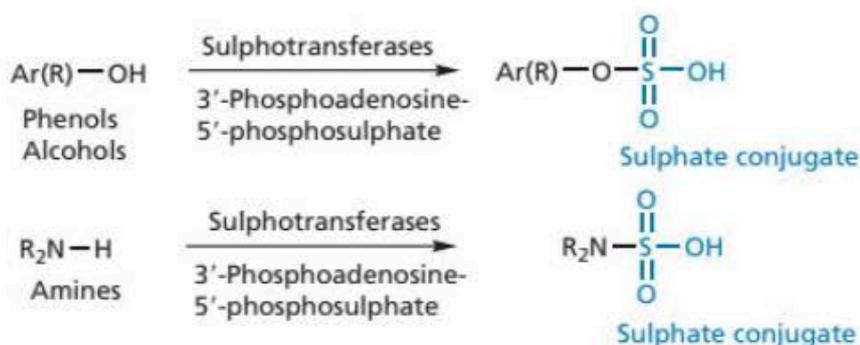


Figure VII.13 : Exemples de sulfoconjugaison.

b.3) Méthylation et acétylation : ce sont des réactions qui diminuent généralement la polarité du médicament (Figure VII.14) sauf la méthylation des cycles pyridiniques, qui conduit à des sels quaternaires polaires. Les groupes fonctionnels susceptibles d'être méthylés sont les phénols, les amines et les thiols. Les amines primaires sont également susceptibles d'être acétylées.

***Note importante :** la méthylation est moins fréquente que les autres réactions de conjugaison.

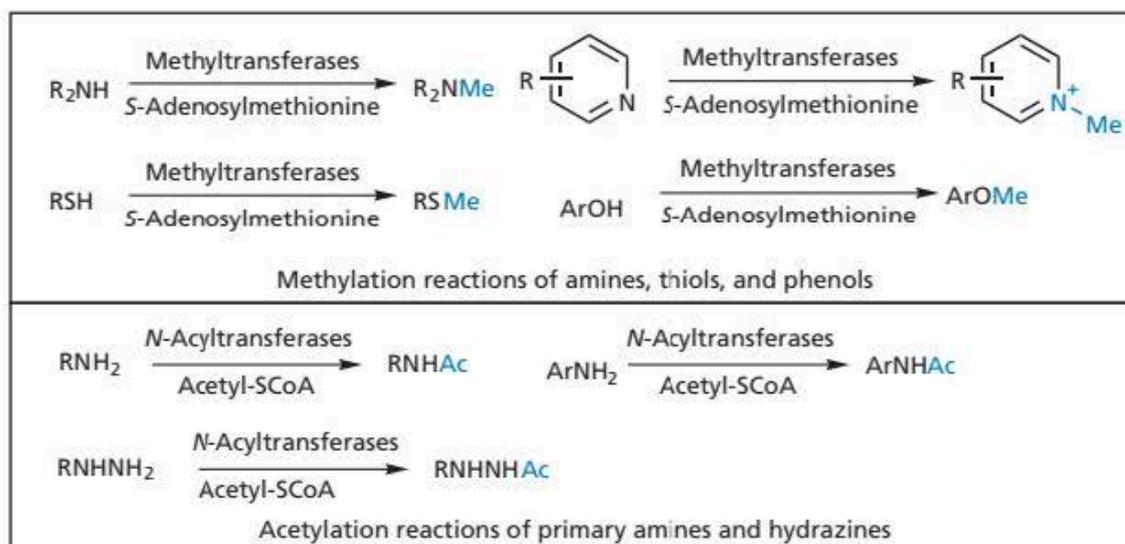


Figure VII.14 : Méthylation et acétylation.

VII.4.4. Elimination

VII.4.4.1. Définition

Cette étape correspond à l'élimination de l'organisme du principe actif et/ou de ses métabolites, soit par métabolisation, soit par excrétion en dehors de l'organisme. Les deux principaux organes assurant l'élimination sont le rein et le foie.

VII.4.4.2. Types d'élimination

a) Élimination rénale

Il s'agit de voie d'élimination de la plupart des médicaments. Le métabolisme des médicaments produit souvent un composé moins liposoluble, ce qui facilite son excrétion rénale. L'élimination rénale, via l'urine, d'un médicament ou de son métabolite est la résultante de mécanismes complexes au niveau du néphron unité fonctionnelle du rein: filtration glomérulaire, sécrétion et réabsorption tubulaires.

a.1) Filtration glomérulaire : c'est le principal mode d'élimination par le rein. Cette filtration concerne les médicaments et les métabolites qui ont une faible masse moléculaire (< 60 000). Seule la fraction libre (i.e. non liée aux protéines plasmatiques) de ces principes actifs est filtrée par le glomérule et donc éliminée.

a.2) Sécrétion tubulaire active : c'est un procédé moins fréquent d'élimination. Par ce mécanisme, certains principes actifs et métabolites, sous forme ionisée (acides et bases

organiques faibles), sont éliminés par des systèmes de transport spécifiques et consommateurs d'énergie.

a.3) Réabsorption tubulaire : au niveau rénal, une fois dans l'urine primitive, les médicaments peuvent être réabsorbés dans la circulation générale, par diffusion passive pour la fraction non ionique ou liposoluble au niveau du tube distal, ou par transport actif au niveau du tube proximal. Ce phénomène limite l'excrétion.

b) Élimination hépatique ou biliaire

Une fois transformé au niveau hépatique, un principe actif (i.e. métabolite) peut être excrété dans la bile, elle-même déversée dans la lumière intestinale. À ce niveau, soit il est éliminé dans les fèces, soit il est réabsorbé dans les capillaires intestinaux et redirigé vers le foie prolongeant la durée de vie du médicament dans l'organisme : c'est le cycle entéro-hépatique.

c) Autres voies d'élimination (secondaires)

Certains métabolites sont éliminés dans le lait maternel. Il s'agit de substances de faible poids moléculaire et très lipophile. Cette excrétion est importante à connaître, afin d'éviter les risques d'intoxication chez le nouveau-né.

Certains médicaments peuvent être éliminés par les poumons via l'air expiré (principalement pour les substances volatils), par la salive, par les larmes, par la peau avec la sueur, etc.

***Notes importantes :**

- L'âge, certaines interactions médicamenteuses et l'insuffisance rénale peuvent diminuer les capacités d'élimination par voie rénale. Dans ce cas la posologie doit être adaptée.
- L'acidification de l'urine (ex : NH_4Cl , vitamine C, etc.) augmente l'ionisation des bases faibles augmentant ainsi l'élimination rénale.
- L'alcalinisation des urines (Ex : NaHCO_3) augmente l'ionisation des acides faibles augmentant ainsi l'élimination rénale.

VII.4.4. Paramètres pharmacocinétiques de l'élimination

a) Clairance

La clairance se définit comme le volume sanguin (ou plasmatique) débarrassé du médicament et/ou de ses métabolites par unité de temps. Elle apporte une indication sur la capacité du foie et du rein à éliminer le médicament.

La clairance s'exprime en millilitres par minutes : c'est le volume « virtuel » de plasma totalement épuré (i.e. débarrassé) de la substance par unité de temps. La clairance plasmatique (Cl_p) est la somme des clairances individuelles :

$$Cl_p = Cl_m + Cl_r \quad (2)$$

Cl_p : clairance plasmatique qui peut résulter d'une activité métabolique hépatique (clairance hépatique) et de l'élimination rénale (clairance rénale).

Cl_m : clairance métabolique.

Cl_r : clairance rénale (Figure VII.15).

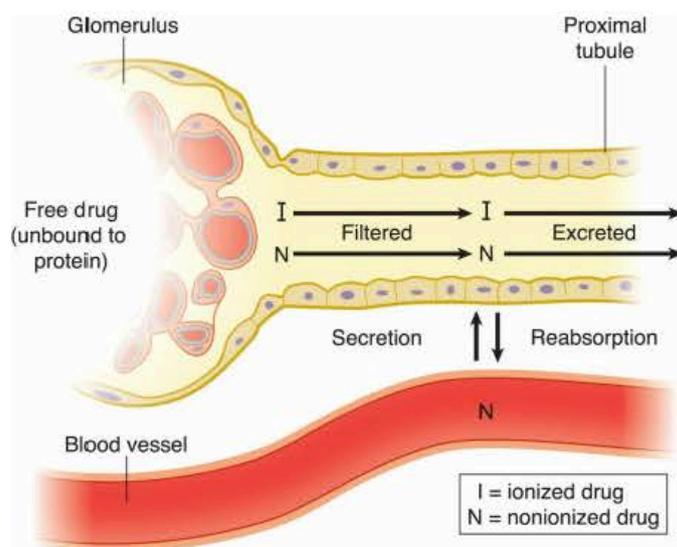


Figure VII.15 : Clairance rénale d'un médicament.

b) Demi-vie ($T_{1/2}$)

La demi-vie d'élimination (ou temps de demi-vie) d'un médicament correspond au temps nécessaire à la diminution de moitié de la concentration sanguine d'un médicament par rapport à sa concentration initiale (Figure VII.16). Elle est exprimée en unité de temps (minute, heure ou jour). Elle caractérise la vitesse d'élimination du médicament. La demi-vie d'élimination est un paramètre théorique important pour définir la posologie. En effet plus la demi-vie est courte, plus le nombre de prise sera important et la fréquence d'administration rapprochée.

Les mesures de $T_{1/2}$ permettent de calculer les constantes de vitesse d'élimination (k_{el}) en utilisant la formule :

$$k_{el} = \frac{0,69}{T_{1/2}} \quad (3)$$

où k_{el} est la fraction du médicament présente à chaque moment qui sera éliminée par unité de temps (Ex : si k_{el} est égal à $0,02 \text{ min}^{-1}$ signifie que 2 % du médicament présent est éliminé en 1 minute).

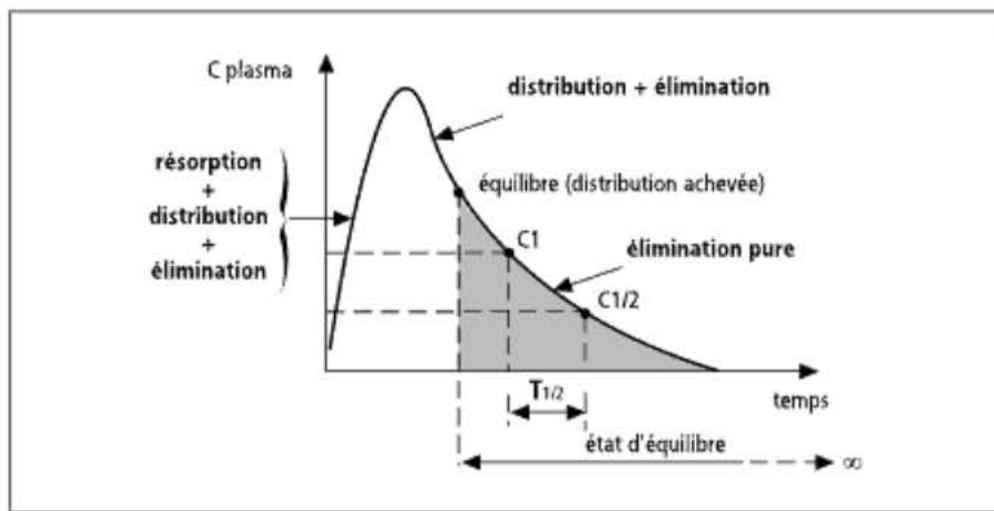


Figure VII.16 : Courbe concentration plasmatique/temps après administration orale d'une dose unique d'un médicament ($T_{1/2}$: demi-vie d'élimination).

Références bibliographiques

Adenot M. Initiation à la chimie médicinale : Les voies de la découverte du médicament. Ed. Ellipses, 2000, France

Aribi-Zouioueche L., Couic-Marinie F. Huiles essentielles et chiralité moléculaire. Comptes Rendus Chimie, 24(3), 2021, 397-414. <https://doi.org/10.5802/crchim.130>

Benabdallah-Khodja A. Cours de Pharmacie Industrielle. Chapitre : Développement des médicaments. Faculté de médecine, Constantine, 2021-2022. <https://facmed.univ-constantine3.dz/wp-content/uploads/2021/11/Developpement-des-m%C3%A9dicaments-2021-2022.pdf>

Caruba T., Jaccoulet E. Pharmacologie et thérapeutique. 3^e édition, Ed. Elsevier Masson, 2018, France.

Dangoumau J., Moore N., Molimard M., Fourier-Reglat A., Latry K., Haramburu F., Miremont-Salame G., Titier K. Pharmacologie générale. Université Victor Segalan – Bordeaux 2. Edition 2006.

Davis C., Harris S.R, Kaplan USMLE Step 1 Lecture Notes: Pharmacology, Ed. Kaplan medical, 2022, New York.

Gaignault J.C. Le chimiste et le médicament (2^e partie). L'actualité chimique. 7-14, Décembre 1980.

Graham L. P. An introduction to medicinal chemistry. 6th edition, Ed. Oxford University Press, 2017, United Kingdom.

Guide de pharmacologie, 2019 : <https://www.mana3ati.info/2021/05/telecharger-livre-guide-de-pharmacologie.html>

Kirkiacharian S. Chimie médicinale - Structure et activité du médicament. Techniques de l'Ingénieur, réf. P3280 V1, 2007 (publication), 2023 (dernière validation).

Kirkiacharian S. Chiralité et médicaments. Techniques de l'Ingénieur, réf. P 3 340, 2005.

Kirkiacharian S. Guide de chimie thérapeutique. Ed. Ellipses, 1996, France.

Lafont O. Chiralité et médicaments : Une très importante découverte scientifique européenne. Debater a europa, 14, juin 2016, 7-14. <http://www.europe-direct-aveiro.aeva.eu/debatereuropa/>

Le Hir A., Chaumeil J.C., Brossard D., Charrueau C., Crauste-Manciet S. Pharmacie galénique. Bonnes pratiques de fabrication des médicaments. 10^e édition, Ed. Masson, 2016, France.

Lullmann H., Mohr K., Hein L. Atlas de poche de pharmacologie. 5^e édition, Ed. Lavoisier, 2016, France.

Neal M. Pharmacologie médicale. 7^e édition, Ed. de boeck supérieur, 2021, Québec.

Patrick G. L. Chimie pharmaceutique. 2^e édition, Ed. de boeck, 2003, Paris.

Polard E. Pharmacovigilance - Surveillance du risque médicamenteux. Techniques de l'Ingénieur, réf. PHA3060 V1, 2016.

Rognan D. Méthodes de criblage in silico de chimiothèques. Techniques de l'Ingénieur, réf. PHA1020 V1, 2014.

Sarker S. D., Nahar L. Chemistry for pharmacy students. General, Organic and Natural Product Chemistry. Ed. Wiley, 2007, England.

Stora D. Pharmacologie B.P. Classes pharmacologiques. 4^e édition, Ed. Prophyre, 2010, France.

Vaubourdolle M. Médicaments: pharmacie-biologie : concours de l'internat, formation continue. 4^e édition, Ed. Pharmacies, 2013, France.

Viallefont P. La chiralité. Bulletin de l'académie des Sciences et Lettres de Montpellier, 52, 2021, 1-13.

Willoquet G., Gervais R., Talbert M. Guide pharmaco clinique. 6^e édition, Ed. Le Moniteur des pharmacies, 2020, France.

Yurkanis Bruce P. Chimie organique. 2^e édition, Ed. Pearson Education, 2012, Québec.