



République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
Université de Biskra  
Faculté des Sciences Exactes  
Département des Sciences de la Matière



## **Polycopié de cours**

### **CHIMIE THERAPEUTIQUE**

1<sup>ère</sup> année Master Chimie Pharmaceutique +Chimie des matériaux

Pr. KRIBAA Oum keltoum

Professeur

**2024/2025**

# **PLAN DU COURS**

## **AVANT PROPOS**

## **LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX**

## **DEFINITIONS**

### **Chapitre I : Découverte des médicaments**

1. La découverte des médicaments
2. Définition d'un médicament
3. Origine d'un médicament
4. Les classes de médicament
5. Dénomination des médicaments
6. Les principales caractéristiques d'un médicament
7. Processus de production et de distribution des médicaments

### **Chapitre II : Principales classes et mode d'action des médicaments**

#### **A. Notions de base sur les médicaments**

1. Définition
2. Médicaments essentiels
3. Médicaments de Spécialités et Génériques
4. La conservation et la péremption
5. Les formes pharmaceutiques

#### **B. Les familles de médicaments**

1. Les antalgiques, antipyrrétiques et anti-inflammatoires
2. Les anti-infectieux
3. Les antibiotiques
4. Les antiparasitaires
5. Les antipaludéens
6. Les antiparasitaires externes
7. Les antifongiques (ou antimycosiques)
8. Les médicaments du système digestif
9. Les anti-épileptiques et anti-convulsivants
10. Les anti-allergiques
11. Médicaments de l'appareil respiratoire
12. Médicaments utilisés en ophtalmologie
13. Les antiseptiques et désinfectants
14. Les solutions de perfusion
15. Les anti-anémiques et vitamines

### **Chapitre III : INTRODUCTION A LA PHARMACOLOGIE**

1. La définition de la pharmacologie
2. Origines des médicaments
3. Les voies d'administrations des médicaments
4. La pharmacodynamie (PD)
5. la pharmacovigilance
6. Effet indésirable
7. La pharmacocinétique
8. Demi-vie d'un médicament

#### **Chapitre IV : Relation structure -activité**

1. Cheminement du médicament jusqu'à sa cible « pharmacocinétique »
  - 1.2 Facteurs influençant l'absorption
  - 1.2 Facteurs influençant la distribution
  - 1.3 Facteurs influençant l'élimination
2. Les cibles des médicaments
3. mode de fixation des molécules
4. Découvertes et mise au point de médicament
5. L'identification d'une tête de séri
6. Les relations structure – activité ( RSA)
  - 6.1. Influence de divers groupements dans la (RSA)
  - 6.2 Identifications du pharmacophore

#### **Chapitre V : Médicaments qui agissent sur l'ADN**

1. Introduction
2. Les alkylants
3. Les analogues de purines
4. Les intercalants
5. Les poisons du fuseau
6. Les inhibiteurs du protéasome
7. Les agents immunomodulateurs
8. Les anticorps
9. Les combinaisons
10. Les facteurs de croissance

#### **Chapitre VI : Véctorisation des médicaments**

1. Introduction
2. Définitions  
Les formes vecteurs  
La vectorisation:
- 3.principe
4. Potentialités d'application des vecteurs
5. Caractéristiques d'un bon vecteur
6. Procedes de fabrication
7. Applications thérapeutiques

## AVANT- PROPOS

Le domaine de la chimie thérapeutique (chimie médicinale ou chimie médicale) est une science située à la croisée de la chimie, de la pharmacologie et de la médecine. Les disciplines qui les composent sont très interdisciplinaires et rassemblent la chimie organique, la biochimie, la chimie numérique, la pharmacologie, la biologie moléculaire, les statistiques et la chimie physique.

La chimie pharmaceutique vise à définir et préparer des composés chimiques, des substances actives et des excipients qui font partie de la composition des médicaments. La chimie médicale vise à créer des substances biologiquement actives, à analyser leur métabolisme et à interpréter leur mécanisme d'action à l'échelle moléculaire, en se basant principalement sur des liens entre la structure des corps chimiques et leurs propriétés thérapeutiques.

Le mot molécule est souvent employé pour désigner le principe actif d'un médicament. L'idée ancienne de principe actif, avec celle de sa purification à partir de substances naturelles, ne doit pas être confondue avec celle moderne de molécule. Si certains médicaments contiennent toujours des composés actifs provenant de plantes, en particulier, la majorité des produits pharmaceutiques contiennent des substances actives dont la structure chimique est bien connue, donc leur molécule. De plus, il y a plusieurs situations où les molécules employées proviennent du principe actif initial pour améliorer l'efficacité thérapeutique et diminuer la toxicité. Il convient également de noter que de nombreux médicaments renferment un mélange de molécules afin d'obtenir l'effet thérapeutique souhaité.

Beaucoup de molécules présentent une activité pharmacologique, parfois avantageuse. Ils sont testés pour leur activité et leur efficacité sur des cellules, des tissus ou des organes isolés, puis sur des animaux et, enfin, sur l'homme dans le cadre d'études cliniques. L'étape clinique se compose de plusieurs étapes distinctes.

Les catégories de médicaments sont des classifications qui permettent de regrouper les divers types de médicaments en fonction de leur utilisation, de leurs composants, de leur mode d'enregistrement réglementaire.

Le recours aux nanotechnologies pour la vectorisation des médicaments représente une approche de recherche qui pourrait répondre aux exigences d'innovation en vue de trouver des médicaments plus efficaces et répondant à des besoins thérapeutiques non satisfaits. Les nanovecteurs de première, deuxième et troisième génération, utilisés pour l'adressage des médicaments, sont d'abord présentés en termes de morphologie, d'organisation supramoléculaire et de propriétés. Le médicament est protégé contre la dégradation par l'environnement biologique grâce à ces divers nano vecteurs tels que les liposomes, les nanoparticules et les polymères.

De manière générale, L'objectif de la chimie thérapeutique est de créer des substances biologiquement actives, d'analyser leur métabolisme et d'interpréter leur mécanisme d'action à l'échelle moléculaire, en se basant principalement sur des liens entre la structure des corps chimiques et leurs propriétés biologiques.

Ce polycopié sur la Chimie thérapeutique s'adresse aux étudiants du Master 1 LMD Chimie pharmaceutique et chimie des matériaux. Il est le fruit de l'expérience de plusieurs années d'enseignement sur la pharmacologie et la pharmacie galénique ainsi que la chimie thérapeutique au niveau du département de Sciences de la matière de l'UMKB. Il peut être également utilisé par tout ingénieur ou des étudiants de Master qui s'intéressent à la chimie thérapeutique ou la pharmacologie générale. Il doit savoir comparer et évaluer avec précisions les propriétés de chaque forme pharmaceutique d'un médicament.

Six grands sujets sont abordés dans ce polycopié : - Découverte des médicaments - Principales classes et mode d'action des médicaments- INTRODUCTION A LA PHARMACOLOGIE - Relation structure -activité -Médicaments qui agissent sur l'ADN et la Véctorisation des médicaments.

Enfin nous terminons cet ouvrage par une bibliographie générale et nous espérons qu'il servira de référence pour les étudiants.

## **Liste des figures**

<b>Figure</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
Figure I.1	Phases de développement des médicament	11
Figure I.2	Temps et cout du développement clinique	13
Figure IV.1	Cheminement du médicament jusqu'à sa cible	39
Figure IV.2	La structure en double couche de la membrane plasmique	40
Figure IV.3	Mécanisme de diffusion passive	40
Figure IV.4	Mécanisme de Filtration	41
Figure IV.5	Mécanisme de Transport actif	42
Figure IV.6	Exemples des pharmacophores	49
Figure V.1	Les différents types des médicaments anticancéreux	51
Figure VI.1	Comparaison entre un médicament libre et vectorisé	59
Figure VI.2	Les microcapsules	63
Figure VI.3	Les microsphères	63
Figure VI.4	Microencapsulation en milieu dispersant liquide	66
Figure VI.5.	LES LIPOSOMES	67
Figure VI.6.	Méthode de Bangham	68

## **Liste des Tableaux**

<b>Tableau</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
Tableau IV.1	Exemples de fragments actifs dans la composition de pharmacophores	50
Tableau VI.1	Classification Des Vecteurs	61

## Definitions

- **Posologie** : c'est la dose usuelle du médicament utilisé. Elle dépend de la maladie, de l'âge du patient, de son poids et de certains facteurs propres : fonction rénale, fonction hépatique. Elle ne doit naturellement être en aucun cas modifiée sans un avis médical ou éventuellement du pharmacien.
- **Pharmacocinétique** : c'est la vitesse à laquelle la substance active du médicament va être absorbée, distribuée dans l'organisme, métabolisée (transformée), puis éliminée de l'organisme. Elle conditionne la méthode de prise : orale (par la bouche), intraveineuse ou autre, mais aussi le nombre quotidien de prises, leur horaire, la dose journalière. Schématiquement, la pharmacocinétique est l'étude de l'action de l'organisme sur le médicament.
- **Pharmacodynamique** : c'est le mode d'action de la substance active qui va entraîner les effets thérapeutiques. Schématiquement, la pharmacodynamie est l'étude de l'action du médicament sur l'organisme.
- **Indication** : c'est une maladie ou une situation pour laquelle un médicament est utilisé.
- **Contre-indication** : c'est la ou les situations où la prise du médicament peut se révéler dangereuse. Ce dernier ne doit, par conséquent, pas être donné. On distingue les contre-indications relatives où dans certains cas, le rapport bénéfice-risque de la prise de la molécule reste acceptable, et les contre-indications absolues où le médicament ne doit pas être pris, quel que soit le bénéfice escompté.
- **Association déconseillée** : à éviter, sauf après évaluation du rapport bénéfice/risque ; nécessité d'une surveillance étroite.
- **Précaution d'emploi** : c'est le cas le plus fréquent ; association possible en respectant les recommandations.
- **A prendre en compte** : signalement du risque ; au praticien d'évaluer l'opportunité de l'association ; pas de conduite spécifique à tenir.
- **Synergie** : cela correspond à l'interaction entre deux médicaments présentant une activité pharmaceutique identique. L'intensité de l'activité de l'association est supérieure à celle que l'on pourrait obtenir avec l'un des médicaments administré seul.
- **Potentialisation** : elle s'exerce entre deux médicaments dont l'activité pharmaceutique est différente.

- **Antagonisme**: il s'agit d'une interaction entre deux médicaments dont l'activité pharmaceutique est identique ou différente. L'administration simultanée de deux médicaments entraîne l'inhibition partielle ou complète de l'action de l'un d'entre eux.
- La **physiologie** étudie le rôle, le fonctionnement et l'organisation mécanique, physique et biochimique des organismes vivants et de leurs composants (organes, tissus, cellules et organites cellulaires). La physiologie étudie également les interactions entre un organisme vivant et son environnement.
- La **neurophysiologie**, physiologie du cerveau et des cellules nerveuses (neurone et cellule gliale), est la partie de la physiologie qui traite du système nerveux pouvant être séparé en deux parties : le système nerveux central et le système nerveux périphérique.
- Le **système digestif** a pour fonction de transformer les aliments en des formes physiques et chimiques capables d'être absorbées et transportées dans le système circulatoire (sang et lymphé) pour répondre aux besoins en glucides, lipides, protéines, vitamines, sels minéraux et eau des cellules d'un organisme.
- La **thermorégulation** permet à un organisme de conserver une température constante. Elle est le résultat de productions et de déperditions de chaleur. On distingue les organismes homéothermes des poïkilothermes. Les poïkilothermes sont les animaux dont la température interne varie en fonction de la température externe.
- L'**hypoglycémie** est une concentration en glucose dans le sang (glycémie) anormalement basse.
- Le **diagnostic** est le raisonnement menant à l'identification de la cause (l'origine) d'une défaillance, d'un problème ou d'une maladie, à partir de symptômes relevés par des observations, des contrôles ou des tests.
- **Principe actif**  
Composant d'un médicament qui est à l'origine de ses propriétés thérapeutiques. Un médicament est habituellement constitué d'un ou plusieurs principes actifs .
- **Excipient**  
Elément sans activité thérapeutique qui entre dans la composition d'un médicament ou qui est utilisé pour sa fabrication. Certains doivent être pris en compte dans la prescription ou la délivrance car ils peuvent entraîner des réactions allergiques ou des intolérances individuelles
- **Dénomination commune (DC)**  
Nom scientifique du principe actif contenu dans un médicament. La dénomination commune internationale (DCI) est utilisée dans tous les pays.
- **Un médicament orphelin**

Est un produit pharmaceutique destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une maladie rare, pour laquelle il n'existe pas de moyen préventif, diagnostique ou de traitement, ou s'il en existe, celui-ci apporte un bénéfice significatif au patient.

- **Demi-vie.**

Ce paramètre correspond au temps nécessaire pour que, après l'administration d'un médicament, sa concentration plasmatique diminue de moitié. La demi-vie est exprimée en unité de temps et peut varier de quelques minutes à plusieurs semaines selon les médicaments .

- **Volume de distribution**

Est le volume théorique de liquide dans lequel la totalité du médicament administré devrait être diluée pour obtenir une concentration plasmatique donnée. Par exemple, si on administre 1000 mg d'un médicament et que la concentration plasmatique en résultant est de 10 mg/L, les 1000 mg semblent se distribuer dans 100 L (dose/volume = concentration;  $1000 \text{ mg}/x \text{ L} = 10 \text{ mg/L}$ ; donc,  $x = 1000 \text{ mg}/10 \text{ mg/L} = 100 \text{ L}$ ).

- **Le métabolisme des médicaments**

Est l'altération chimique d'un médicament par l'organisme.

- **Absorption des médicaments**

On appelle absorption le passage d'un médicament dans la circulation sanguine après son administration.

- **La distribution des médicaments**

Fait référence au passage du médicament du sang vers les tissus, ou des tissus vers le sang (p. ex. le tissu adipeux, musculaire et cérébral), et aux taux de médicament dans les différents tissus.

- **L'excrétion des médicaments**

Est l'élimination des médicaments de l'organisme.

- **Un effet indésirable d'un médicament ou d'un soin**

est un effet défavorable induit ou potentiellement induit par le traitement (gêne, allergie, complications graves, y compris le décès). Cet effet peut être immédiat ou différé.

- **L'autorisation de mise sur le marché (AMM)**

est l'accord donné à un titulaire des droits d'exploitation d'un médicament fabriqué industriellement pour qu'il puisse le commercialiser<sup>1</sup>. Cette procédure existe tant en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire.

- **Un cathéter**

(abrégé *KT*) est un dispositif médical consistant en un tube, de largeur et de souplesse variables, et fabriqué en différentes matières selon les modèles ou les usages pour lesquels ils sont destinés. Le cathéter est destiné à être inséré dans la lumière d'une cavité du corps ou d'un vaisseau sanguin et permet le drainage ou la perfusion de liquides, ou encore un accès pour d'autres dispositifs médicaux. La procédure d'insertion d'un cathéter se nomme le cathétérisme.

## 1. La découverte des médicaments

Les médicaments sont découverts depuis le début du XXe siècle, les médicaments représentent une nécessité absolue pour toutes les familles, qu'elles soient riches ou pauvres. Il est même courant de rencontrer des individus qui sont dépendants de certains médicaments qui sont essentiels à leur survie. Le médicament n'est pas un produit de consommation comme les autres. Il obéit à un statut réglementaire et législatif particulier. Il doit répondre à des critères d'efficacité et de sécurité précis, aux contrôles des pouvoirs publics et à des expertises très sévères avant d'obtenir l'Autorisation de Mise sur le Marché délivrée par l'Agence de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.

De la découverte d'une nouvelle substance active à l'obtention de l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) en passant par la création de la forme galénique (le médicament délivré en officine), il faudra en général 10 à 15 ans auront été investis.

Pourtant, face à cette importance, la production et la mise sur le marché d'un médicament relève d'un long processus qui requiert la contribution des chercheurs scientifiques, des médecins, des pharmaciens, des établissements sanitaires et hospitaliers et des patients. Ce chapitre a pour objet de vous exposer trois points importants : le rôle et les particularités des médicaments, le processus de production et de distribution.

## 2. Définition d'un médicament

Un médicament est défini comme étant une substance ou une composition possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard de maladies humaines ou animales. Il peut être administré chez l'homme ou chez l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques, en exerçant une action pharmacologique.

Il s'agit aussi de tout produit pouvant être administré à l'homme ou l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques

### **3. Origine d'un médicament**

Les molécules utilisées en thérapeutique sont issues soit de la synthèse chimique ou biochimique soit de l'extraction à partir de plantes ou d'autres organismes vivants, éventuellement suivie d'une hémisynthèse, ainsi que de substances minérales naturelles. Avant d'atteindre le stade de médicaments commercialisables, les molécules doivent subir plusieurs étapes d'essais au cours desquelles sont obtenues des informations très importantes sur leurs propriétés physico-chimiques, leur efficacité, leur toxicité et leur pharmacocinétique, de leur absorption jusqu'à leur élimination.

### **4. les classes de médicament**

Les médicaments peuvent être classés selon leur classe thérapeutique ou leur classe chimique. On distingue les différentes classes thérapeutiques et à l'intérieur de celles-ci différentes classes en fonction de leur propriétés pharmacologiques.

✖ Classes thérapeutiques telles :

Antalgiques, Anti-inflammatoires, Cancérologie, Cardiologie, Dermatologie, Gastro-entérologie-hépatologie, Gynécologie, Hématologie et hémostase, Immunologie, Infectiologie, Métabolisme et nutrition, Neurologie - psychiatrie, Ophtalmologie, Oto-Rhino-Laryngologie, Pneumologie, Psychiatrie, Rhumatologie, Stomatologie, Toxicologie, Urologie - Néphrologie.

✖ A l'intérieur de chaque classe thérapeutique, plusieurs classes pharmacologiques :

par exemple parmi les anti-infectieux, on distingue les antibiotiques, les anti-parasitaires, les anti-fongiques, les anti-viraux, les antiseptiques.

## 5. Dénomination des médicaments

On distingue plusieurs noms pour un médicament :

- ✖ — **Le nom chimique** qui correspond à la formule chimique ; exemple : acide acetyl salicylique
- ✖ — **La dénomination commune internationale** : aspirine
- ✖ — **Les noms commerciaux** : Aspegic\*, Kardege\*, etc...

## 6. Les principales caractéristiques d'un médicament

Tout d'abord, un médicament est caractérisé par sa forme et son emballage. En retour, cette forme définit la manière dont il doit être administré au patient. Jusqu'à présent, un médicament peut être administré dans l'organisme par voie orale sous forme de comprimé, de gélule ou de solution buvable, par voie rectale sous forme de suppositoire, par voie intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée sous forme de solution injectable à l'aide d'une seringue. Il est aussi possible de rencontrer des médicaments qui sont directement appliqués sur l'endroit où le mal persiste : les pommades qu'on applique sur la peau, les collyres à injecter directement dans l'œil ou d'autres solutions injectables pour le nez. Toutes ces formes ont déjà été étudiées pour convenir au mode d'administration qui leur est réservée.

Mais un médicament est aussi unique grâce à ses composants et à leur dosage. En premier lieu, le principe actif est le principal constituant d'un médicament et détermine les apports thérapeutiques que le médicament peut apporter au patient : c'est donc le vrai médicament. Il peut être un traitement, une prévention, ou un moyen efficace pour vaincre une maladie donnée. Il peut également réparer des dommages, activer ou stimuler les fonctions des organes, compléter des manques, ... Le plus souvent, ces principes actifs sont combinés à

d'autres substances théoriquement neutres afin de faciliter la conservation et l'administration du médicament : ce sont les excipients.

Enfin, il existe différentes sortes de médicaments selon leur mode d'enregistrement auprès de l'autorité. Par exemple, certains peuvent avoir la même fonction et la même composition chimique que l'original (pour désigner le premier médicament sorti et possédant un brevet) mais dont la nomenclature est différente : ce sont les médicaments **génériques**. Tout aussi efficaces que l'original, ils sont souvent utilisés dans les pays en développement car leurs prix sont beaucoup plus abordables. Par contre, d'autres se révèlent être très chers parce qu'ils traitent des maladies rares, qui ne sont pas courantes, on parle alors de médicaments **orphelins**.

## **7. Le processus de production et de distribution des médicaments**

La fabrication des principes actifs est effectuée par l'industrie chimique à la demande des laboratoires pharmaceutiques. Ces derniers mettent ensuite les principes actifs en forme pharmaceutiques (sirops, comprimés, gélules, sachets, suppositoires...). L'activité industrielle pharmaceutique englobe donc l'extraction, la synthèse, la fabrication, la transformation, la purification, et le conditionnement et emballage des produits utilisés comme médicaments pour l'homme comme pour l'animal. En général, cette activité se déroule en deux étapes : - procédés primaires : pour la fabrication des ingrédients ou matières actives (matières premières). - procédés secondaires : la conversion de ces ingrédients en produits pharmaceutiques prêts à l'emploi (formulation et conditionnement).

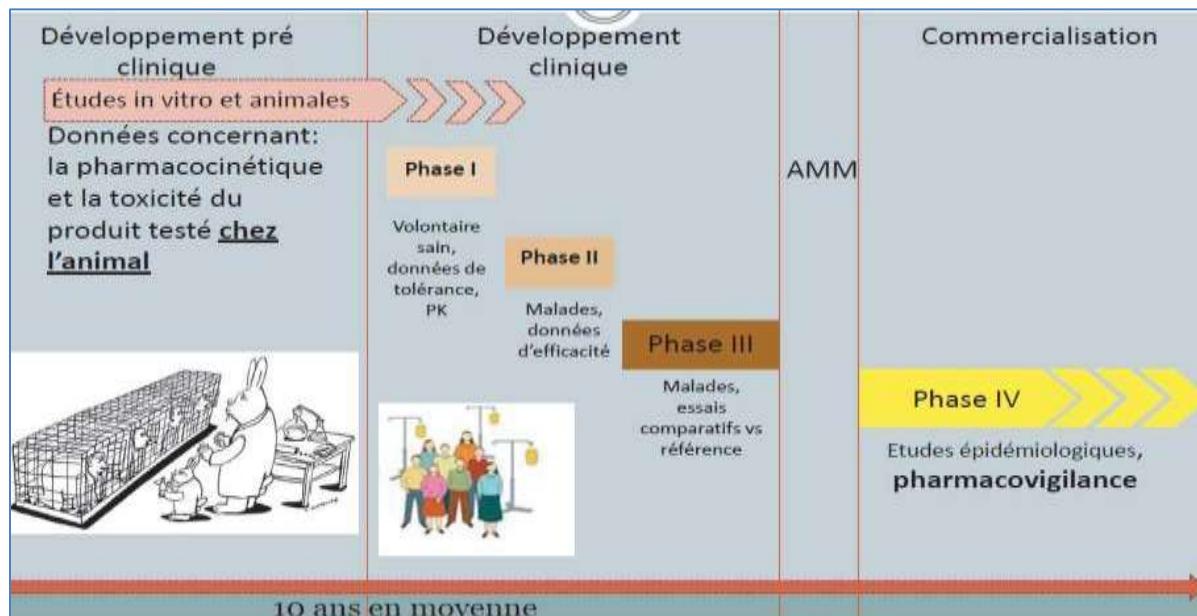


Figure I.1 Phases de développement des médicaments

Un médicament doit passer par plusieurs étapes avant de pouvoir être distribué sur le marché.

- **Etape 1 :**

Produire la molécule sélectionnée (principe actif) en quantité satisfaisante, en respectant un certain nombre de critères de qualité comme de pureté.

- **Etape 2 :**

Tester le candidat-médicament, pour évaluer ses effets d'efficacité et ses effets indésirables (études précliniques). Etudier le devenir du médicament dans l'organisme et ses interactions avec l'organisme, en particulier son efficacité (pharmacologie) et sa toxicité éventuelle (toxicologie).

- **Etape 3 :**

Rendre la molécule administrable sous une forme adaptée (gélule, comprimé, solution pour injection, patch, sirop, suppositoire, crème...) en associant le principe actif à des excipients  
Continuer de traquer plus particulièrement les effets indésirables et chercher à optimiser les doses qui seront administrées dans les premières études cliniques.

- **Etape 4 :**

---

Tester (si les étapes précliniques sont satisfaisantes), le médicament chez l'homme, dans le cadre d'essais cliniques.

**Phase I** - Evaluation de la tolérance et de la pharmacocinétique L'essai est mené sur un petit nombre de sujets volontaires sains (non malades), avec une augmentation très progressive des doses, et un suivi très étroit, en unités spécialisées dans ce type d'essais. L'objectif est :

- d'évaluer chez l'homme les effets pharmacodynamiques du produit ;
- d'évaluer la tolérance en dose unique et doses répétées et donc d'établir le seuil de tolérance au traitement (dose maximale tolérée par l'homme).

**Phase II** - Détermination de l'efficacité du produit chez le patient malade

Phase II a : réalisée sur un petit groupe de patients, elle permet de déterminer si le médicament est actif dans la maladie ciblée et donc de décider de la poursuite du développement. C'est une phase clé de la vie du produit.

Phase II b : elle permet :

- de définir la dose optimale à utiliser, celle qui permet d'obtenir la meilleure efficacité avec le minimum d'effets indésirables
- de continuer à évaluer les effets indésirables comme cela est fait à toutes les étapes du développement.

**Phase III-** Evaluation de l'efficacité et de la tolérance dans des conditions proches de la pratique courante .Les essais de phase III sont réalisés sur un grand nombre de patients (de quelques centaines à plusieurs dizaines de milliers) dans des conditions quasi normales d'emploi. Ils permettent d'établir le rapport bénéfice/risque du médicament dans l'indication ciblée, à grande échelle et sur le long terme, et de préciser les précautions d'emploi. Un dossier peut ensuite être déposé auprès des Autorités de Santé pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

**Phase IV -** Etudes réalisées après la mise sur le marché Après la mise sur le marché, les études de phase IV surveillent le profil d'efficacité et de tolérance du produit, évaluent ses effets dans des sous-groupes de patients spécifiques non étudiés auparavant, ou en comparaison à de nouveaux produits de référence. Cette phase se déroule en parallèle du suivi de sécurité du produit par les programmes de pharmacovigilance.

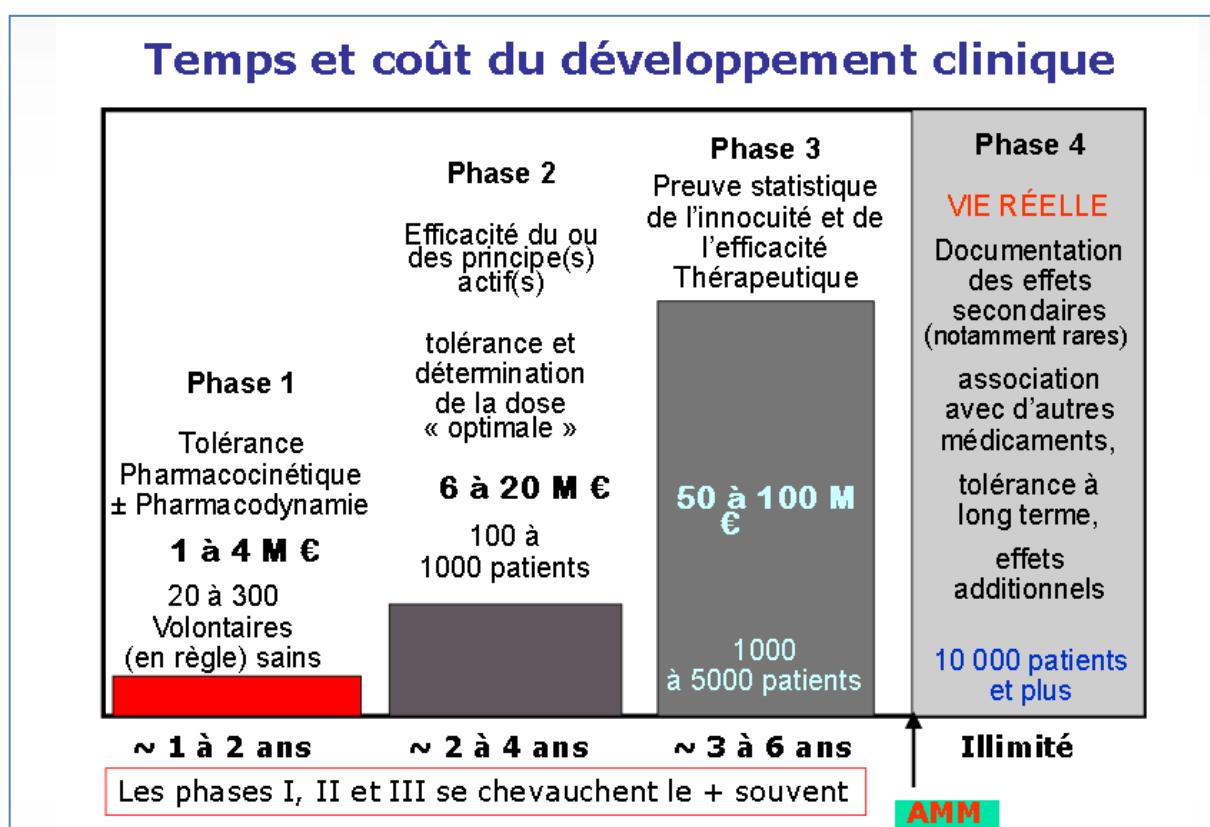


Figure I.2 Temps et cout du développement clinique

## A. NOTIONS DE BASE SUR LES MEDICAMENTS

### 1. Définition

Un médicament agit par l'intermédiaire d'un ou plusieurs constituants appelés principes actifs (substances réellement actives), qui sont associées à des excipients (substances non actives qui permettent la préparation et l'administration du médicament).

### 2. Médicaments essentiels

Ce sont des médicaments qui satisfont aux besoins fondamentaux de la majorité des populations en matière de soins de santé. Ce sont des médicaments pour lesquels il existe des données sûres et suffisantes sur l'efficacité et les effets secondaires, et qui ont un moindre coût. Ils doivent être disponibles à tout moment. Une liste de médicaments essentiels a été établie par le Ministère de la santé, visant à la prise en charge efficiente des pathologies les plus courantes : **soigner le maximum de maladies (95%) avec le minimum de médicaments.**

Les médicaments essentiels sont ceux qui répondent efficacement et en toute sécurité aux besoins prioritaires de la population en matière de soins de santé. Ils sont sélectionnés en tenant compte de leur importance pour la santé publique, des preuves de leurs bienfaits ou de leur nocivité, ainsi que des coûts, de l'accessibilité financière et d'autres facteurs pertinents.

Ils doivent toujours être disponibles dans le cadre de systèmes de santé opérationnels et en quantité suffisante pour répondre aux besoins des patients. Ils doivent être disponibles sous des formes galéniques adaptées à l'usage prévu et aux patients, être de qualité garantie et être abordables pour les individus et le système de santé.

Les médicaments essentiels couvrent un large éventail de besoins en matière de santé mondiale, toutefois, ils ne représentent qu'une faible proportion du nombre total de médicaments disponibles dans le monde. L'utilisation d'un nombre limité de médicaments soigneusement sélectionnés peut conduire à une amélioration de l'approvisionnement, à de meilleures pratiques de prescription et à une réduction des coûts.

Tous les deux ans, depuis 1977, l'OMS publie la Liste modèle OMS des médicaments essentiels (également appelée liste modèle des médicaments essentiels).

Plus de 150 pays ont adopté des listes nationales de médicaments essentiels fondées sur la liste modèle OMS. Les listes de médicaments essentiels servent de base à l'achat et à l'approvisionnement en médicaments dans le secteur public, aux régimes de remboursement et d'assurance, aux dons de médicaments et à la production locale de médicaments. Lorsqu'il est correctement mis en œuvre, le concept de médicaments essentiels peut contribuer à améliorer les résultats en matière de santé et à progresser vers la réalisation de la couverture sanitaire universelle. Le concept de médicaments essentiels a été mis en œuvre avec succès dans divers pays et Régions. Des études ont montré que les listes de médicaments essentiels sont associées à une plus grande disponibilité de médicaments essentiels par rapport aux médicaments non essentiels, à un accès élargi, à une meilleure prescription et qualité des soins, et à des économies de coûts.

Le concept de médicaments essentiels peut être adapté à différents systèmes de soins de santé, contextes ou niveaux de revenu. En ciblant un nombre limité de médicaments soigneusement sélectionnés, les pays peuvent améliorer l'approvisionnement, promouvoir des pratiques de prescription plus rationnelles et mieux contrôler les coûts tout en garantissant l'accès aux médicaments essentiels. Malgré les progrès accomplis, des défis persistent pour garantir les progrès vers l'accès universel aux médicaments essentiels. La disponibilité et l'accessibilité économique des médicaments essentiels demeurent des défis à relever dans de nombreux pays.

Les données 2010-2019 de l'Observatoire mondial de la santé indiquent que la proportion d'établissements de santé disposant constamment d'un ensemble de médicaments essentiels à un coût abordable dans certains pays à revenu faible ou intermédiaire de la tranche inférieure variait de 8 % à 41 %.

### 3. Médicaments de Spécialités et Génériques

Tout médicament découvert ou synthétisé par un laboratoire pharmaceutique est la propriété de celui-ci. Le laboratoire donne au médicament un nom de fantaisie ou nom commercial et son conditionnement est particulier. On parle alors de **spécialité**.

Au moment où le brevet d'exploitation expire, tout laboratoire peut produire ce médicament. Certains laboratoires produisent alors des médicaments **génériques**, désignés par leur Dénomination Commune Internationale (DCI), qui fait référence au principe actif et est la même dans tous les pays du monde. Il faut remarquer que les spécialités portent aussi un nom DCI qui figure obligatoirement en dessous du nom commercial. Ainsi, un même médicament a un seul nom DCI, mais peut avoir plusieurs noms commerciaux. Afin de réduire le coût de production, les médicaments génériques sont commercialisés en conditionnements de grande quantité. Sur ces conditionnements figurent le nom DCI, le dosage, la forme, la date de péremption, le numéro de lot de fabrication et l'appartenance aux listes I, II.

### 4. La conservation et la péremption

Pour rester actif, un médicament doit être **conservé dans de bonnes conditions**. La chaleur, la lumière, le soleil, l'humidité, les insectes, la poussière, les champignons sont des facteurs qui diminuent la qualité des médicaments. Un médicament a toujours une date de fabrication et une **date de péremption**. Cette date de péremption est la date à partir de laquelle le produit va commencer à **perdre de son activité et risque de devenir toxique**. Au cas où la date de péremption n'est pas indiquée, il faut tenir compte de la date de fabrication et ajouter trois ans pour les médicaments injectables et les antibiotiques, et ajouter cinq ans pour les autres médicaments. Une fois que le médicament est périmé, **il ne doit plus être vendu ni être utilisé**. Le gérant doit retirer les produits des étagères de vente, et les stocker dans un carton spécifique. Ils seront détruits selon une procédure spécifique

Cependant, il arrive que certains produits se dégradent anormalement rapidement et deviennent inutilisables alors que la date de péremption n'est pas encore arrivée. Les facteurs de dégradation sont :

- **l'odeur** : certains produits (comme l'acide acétylsalicylique) dégagent une odeur lorsqu'ils sont attaqués par la chaleur ou l'humidité.
- **la couleur** : certains médicaments changent de couleur : il faut vérifier la couleur originale.
- **la désagrégation** : les comprimés se désagrègent ou s'effritent lorsqu'ils sont humides.
- **le dessèchement** : les préservatifs, normalement lubrifiés, ne doivent pas être utilisés s'ils ont séché.
- **la fusion** : le sel de réhydratation orale peuvent fondre au-dessus de 30°C. Il devient marron foncé, collant et ne se dissout pas. Il en est de même avec les suppositoires et les capsules qui se collent ou qui coulent.

## **5. Les formes pharmaceutiques**

Le médicament est composé de deux sortes de substances : une ou plusieurs substances actives appelées aussi principes actifs, et d'un ou de plusieurs excipients.

Principe actif : une substance active ou principe actif est une molécule minérale ou organique, naturelle ou synthétique, de structure chimique le plus souvent connue, qui grâce aux propriétés pharmacologique qu'elle possède, confère au médicament son activité thérapeutique.

Excipient : L'excipient est une substance qui généralement est inactive sur le traitement de la pathologie mais qui facilite l'administration, la diffusion et la conservation du principe médicamenteux ; il est appelé véhicule ou adjuvant, sa principale qualité est l'inertie vis-à-vis des principes actifs, des matériaux de conditionnement et de l'organisme.

La forme pharmaceutique d'un médicament est la présentation physique du médicament. La manière de prendre le médicament est la voie d'administration. La posologie est la quantité

de médicaments qu'il faut prendre au cours de la journée, pendant une durée précise (ex. trois comprimés le matin pendant cinq jours).

Les formes pharmaceutiques présentes dans le dépôt sont :

**Les comprimés** : ce sont des préparations de consistance solide, de formes diverses (ovales, ronds, ...). On distingue les comprimés à avaler et les comprimés à usage gynécologique.

**Les gélules** : ce sont de petites boîtes cylindriques constituées de deux enveloppes rigides en gélatine s'emboîtant l'une dans l'autre et contenant une poudre médicamenteuse.

**Les sirops** : ce sont des préparations liquides contenant une forte proportion de sucre et destinées à être avalées. La posologie est le plus souvent donnée en cuillère à soupe ou à café.

**Les suspensions** : ce sont des poudres contenues dans un flacon. Avant utilisation, le malade ajoute un volume précis d'eau propre (indiqué sur le flacon), puis il dissout correctement la poudre en agitant fortement le flacon.

**Les pommades** : ce sont des préparations de consistance molle, destinées à être appliquées sur la peau ou les muqueuses. On distingue les pommades dermatiques (pour la peau), ophtalmiques (pour les yeux) et anales (pour l'anus).

**Les collyres** : ce sont des médicaments destinés au traitement des maladies oculaires. Ces préparations stériles sont appliquées directement sur l'oeil. Un flacon de collyre ouvert depuis plus de quinze jours ne doit plus être utilisé, car il y a des risques de contamination.

**Les préparations injectables** : ce sont des solutions ou des poudres que l'on dissout avant l'administration au patient. Ces produits sont destinés à être injectés à travers la peau (injection intraveineuse ou intramusculaire).

## **B. Les Familles de Médicaments**

Tous les médicaments n'agissent pas de la même manière, et ils ne traitent pas tous les mêmes maladies. C'est pour cela qu'ils appartiennent à des **familles de médicaments** ou **classes thérapeutiques**.

## 1- Les antalgiques, anti-inflammatoires et antipyrétiques

### Les antalgiques (ou analgésiques) :

Ce sont des médicaments qui suppriment ou diminuent la douleur. Ils sont le plus souvent indiqués pour les maux de tête, les douleurs dentaires et les états fébriles.

### Médicaments utilisés :

- Acide Acétylsalicylique (Aspirine)
- AcétylSalicylate de lysine injectable
- Ibuprofène
- Paracétamol

### Conseils :

L'Acide Acétylsalicylique et l'ibuprofène ne doivent pas être délivrés à un patient souffrant de gastrite, de brûlures d'estomac. Ils sont également contre indiqués chez la femme enceinte. Chez le petit enfant, utiliser de préférence le Paracétamol.

### Anti-inflammatoires :

Un anti-inflammatoire est un médicament destiné à combattre une inflammation. D'une façon générale, l'inflammation est une réaction de défense de l'organisme face à une lésion ou une agression, elle permet de neutraliser l'agent pathogène extérieur (Virus, parasite, bactérie, antigène) et de réparer les tissus lésés suite à un traumatisme, une brûlure ou une irradiation.

Tous les anti-inflammatoires présentent des caractères communs : - sur le plan pharmacologique : ils inhibent la synthèse de la prostaglandine. - sur le plan activité : Ils possèdent en plus de leur activité anti-inflammatoire, des effets analgésiques et antipyrétiques. - sur le plan chimique : Ils possèdent des fonctions acides ou des caractères acides. - sur le plan effets secondaires : Ils provoquent une lésion de la muqueuse gastroduodénale (ulcère).

On distingue deux classes d'anti-inflammatoires : - les Anti-inflammatoire stéroïdiens :

\* Glucocorticoïdes naturels : Cortisone, Cortisol \* Glucocorticoïdes de synthèse : Prédnisone, Bétaméthasone - les Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : qui présentent aussi des effets antalgiques et antipyrétiques. Les plus connus sont l'Aspirine, l'Ibuprofène et le Diclofénac de Sodium.

### **Les antipyrétiques :**

Ils ont pour but d'abaisser la fièvre chez un malade.

#### Médicaments utilisés :

- Acide Acétylsalicylique (Aspirine)
- AcétylSalicylate de lysine injectable
- Ibuprofène
- Paracétamol

## **2. Les anti-infectieux**

L'infection est la pénétration et le développement dans un être vivant de microbes (appelés agents infectieux) qui peuvent rester localisés ou diffuser dans l'organisme par voie sanguine. Les microbes sont divisés en plusieurs classes :

- les bactéries
- les virus (hépatite B, sida, ...)
- les parasites (amibiase, paludisme, ...)
- les champignons (mycoses)

Les anti-infectieux visent à supprimer l'infection.

## **3. Les antibiotiques**

Ce sont des médicaments qui détruisent les bactéries ou arrêtent leur multiplication. Les bactéries sont plus ou moins sensibles aux différents antibiotiques (chaque antibiotique est actif

sur une ou plusieurs bactéries déterminées). Pour être efficace, le traitement par un antibiotique doit respecter certaines règles :

- ne pas être employé à tort et à travers mais pour une maladie dont le microbe est bien connu.
- **respecter la posologie et la durée du traitement** (le plus souvent, au moins cinq jours de traitement).

#### **1. Les Pénicillines :**

- Phénoxy méthyl pénicilline ou pénicilline V
- Amoxicilline
- Ampicilline
- Benzyl-pénicilline
- Benzathine Benzyl-pénicilline

#### **2. Les tétracyclines :**

- Tétracycline,
  - Doxycycline,
3. Le Chloramphénicol.
4. La Gentamicine.
5. Le Cotrimoxazole.
6. L'Érythromycine.

Pour les antibiotiques, l'ordonnance médicale est obligatoire.

#### **4. Les antiparasitaires :**

Ce sont des médicaments qui tuent les parasites internes ou externes de l'homme.

#### **5. Les antipaludéens :**

Le paludisme est une maladie dûe à un parasite (le Plasmodium) transmis à l'homme sain par la piqûre d'un moustique (l'anophèle femelle) infecté. Dix à trente jours après la piqûre (période d'incubation) se développe une fièvre avec frissons, malaise général, maux de tête,

courbatures et troubles digestifs. Il existe aussi une forme grave avec atteinte neurologique; c'est l'accès pernicieux qui atteint surtout les enfants, et qui peut évoluer vers un coma ou un état convulsif. Outre les méthodes de prévention (utilisation de moustiquaires imprégnées, lutte contre le moustique), il existe des médicaments contre le paludisme :

- la chloroquine (efficace en prévention et en traitement, bien respecter la posologie),
- la sulfadoxine-pyriméthamine (effet prolongé, mais ne pas prescrire chez la femme enceinte),
- les sels de quinine (existe en comprimé et en ampoule injectable)

## **6.Les antiparasitaires externes :**

La gale est une parasitose cutanée . Elle se transmet par les contacts ou par les literies ou du linge souillés. Elle est favorisée par une mauvaise hygiène et le manque d'eau. Le médicament utilisé est le benzoate de benzyle à 25%, que l'on applique en badigeonnage sur tout le corps, en respectant le visage et les muqueuses. Il faut également désinfecter la literie et les vêtements en les faisant bouillir.

## **7. Les antifongiques (ou antimycosiques) :**

Les mycoses sont des maladies parasitaires provoquées par des champignons. Ces champignons, normalement inoffensifs pour l'homme, profitent de conditions favorables (mauvaise hygiène, macération, prise d'antibiotiques) pour se développer.

On distingue :

- les mycoses cutanées (teignes du cuir chevelu, candidose du nourrisson),
- les mycoses digestives et/ou buccales.

Les antifongiques (ou antimycosiques) sont destinés à lutter contre les infections dues aux champignons. On utilise la nystatine (par voie orale, cutanée ou gynécologique), la pommade Whitefield (acide salicylique + acide benzoïque en pommade), le violet de gentiane (préparation liquide pour usage externe) et la griséofulvine (voie orale).

## **8. Les médicaments du système digestif**

### **Les anti-diarrhéiques :**

La diarrhée correspond à l'émission de selles liquides plus de trois ou quatre fois par jour. La gravité de la diarrhée réside dans la déshydratation qu'elle peut entraîner. Le premier geste consiste donc à restituer l'eau et les sels minéraux perdus par le malade, en administrant du sel pour réhydratation orale .Ensuite seulement, on s'attaquera à la cause réelle de la diarrhée :

diarrhée parasitaire ++++: antiparasitaires (métronidazole)

diarrhée bactérienne +++ : antibiotiques (cotrimoxazole,amoxicilline)

diarrhée virale +++++ : pas de traitement spécifique

diarrhée mycosique ++++: antifongiques (nystatine)

### **Les antispasmodiques :**

Ces médicaments diminuent ou suppriment les spasmes gastro-intestinaux et les spasmes génito-urinaires. On utilise pour cela l'atropine, la butylscopolamine ou la butylhyoscine.

### **Les antiémétiques :**

Ce sont des médicaments qui traitent les vomissements et les nausées. On utilise le métoclopramide, la métopimazine ou la chlorpromazine, par voie orale ou injectable.

## **9. Les anti-épileptiques et anti-convulsivants :**

L'épilepsie est une maladie d'origine neurologique, qui se manifeste par des crises de convulsions accompagnées ou non de perte de connaissance. Le principal anti-épileptique est le phénobarbital.

Les convulsions sont des contractions involontaires ou spontanées des muscles déterminant des mouvements localisés ou généralisés à tout le corps. Ces convulsions sont surtout observées chez l'enfant, en cas de forte fièvre ou de

paludisme grave. Les anti-convulsivants sont employés pour diminuer ou supprimer les convulsions. On utilise surtout le diazépam et le phénobarbital.

## **10. Les anti-allergiques :**

L'allergie est une réaction de l'organisme à un agent dit "allergène" auquel il est particulièrement sensible. L'origine de l'allergie peut être une piqûre d'insecte, le pollen, certains aliments, le contact avec certaines matières (ex:: le latex ) ou même certains médicaments (ex : la chloroquine).

Les anti-allergiques sont des médicaments qui suppriment ou diminuent la réaction allergique.

On utilise la chlorphéniramine (ou chlorphénamine) et la prométhazine.

## **11. Médicaments de l'appareil respiratoire :**

L'asthme est une affection bronchique qui se manifeste par des crises d'étouffement et par une hypersécrétion au niveau des bronches. L'asthme peut avoir une origine allergique, climatique (froid, humidité), infectieuse, ou psychologique (anxiété). Le traitement de l'asthme est composé de bronchodilatateurs (aminophylline, salbutamol), de corticoïdes pour leur action anti-inflammatoire et anti-allergique (hydrocortisone, dexaméthasone), et d'antiinfectieux

## **12. Médicaments utilisés en ophtalmologie (maladies des yeux) :**

Une conjonctivite est une inflammation de l'oeil qui se manifeste par une rougeur et une sensation de gêne et de brûlure. Si l'on observe un écoulement clair, la conjonctivite n'est pas infectieuse, on la traite avec un simple antiseptique. En cas d'écoulement purulent, cela signifie qu'il y a une infection, on doit utiliser un antibiotique.

Les médicaments utilisés sont :

- le nitrate d'argent collyre 1 % : antiseptique; utilisé en prévention de l'infection gonococcique du nouveau-né.

- le chloramphénicol collyre et la pommade tétracycline 1 % : antibiotique employé dans les conjonctivites purulentes.

### 13. Les antiseptiques et désinfectants :

Les antiseptiques sont des médicaments destinés à désinfecter la peau et les plaies, c'est-à-dire à supprimer les bactéries sur un organisme vivant. Les désinfectants ont pour but de débarrasser une surface inerte (sols, murs, matériel...) de ses bactéries. Certains produits sont à la fois antiseptiques et désinfectants.

**La polyvidone iodée** (solution à 10%) est utilisée pour :

- la désinfection de la peau, des plaies et des brûlures : une application à chaque changement de pansement de solution diluée à 2,5% .
- la désinfection des mains avant un acte médical : après lavage et savonnage, frictionner les mains encore humides avec la solution à 10%.
- la désinfection du petit matériel avant chirurgie : tremper les instruments dans la solution diluée à 2,5% pendant 15 minutes.

**L'alcool éthylique** détruit les cellules et ne doit donc pas être utilisé directement sur les plaies mais sur la peau avant une intervention chirurgicale ou une injection

La **chlorhexidine à 0,05%** est utilisée pour le nettoyage des plaies et des brûlures, pour la désinfection des mains et du matériel médico-chirurgical.

Le **violet de gentiane** est employé pour la désinfection des plaies et brûlures, et l'**éosine** est un faible antiseptique ayant surtout un pouvoir asséchant.

### 14. Les solutions de perfusion :

Elles sont indiquées principalement dans 3 cas :

- réhydratation par voie veineuse.
- remplissage vasculaire.
- dilution des médicaments injectables par voie veineuse.

On utilise le plus souvent le soluté glucosé à 5%, le soluté salé à 0,9%, et le Ringer lactate. Ils peuvent être conditionnés en flacons ou poches de 250 ou 500 ml.

## 15 . Les anti-anémiques et vitamines

L'**anémie** est une maladie due à la carence en fer ou en acide folique faisant suite à une insuffisance d'apport (malnutrition, grossesse, allaitement) ou à des pertes sanguines (ulcère hémorragique, .....). Les manifestations cliniques sont la fatigue, des troubles de la croissance chez l'enfant, des lésions des ongles et des cheveux clairsemés.

On va donc administrer au patient des anti-anémiques comme le sulfate de fer, l'acide folique, ou la combinaison de ces deux éléments. La combinaison Fer sulfate / Acide folique est souvent indiquée en prévention de l'anémie chez la femme enceinte.

Les **vitamines** sont indispensables à la croissance et au bon fonctionnement de l'organisme. Elles sont apportées normalement par une alimentation suffisante et "équilibrée". La malnutrition entraîne une carence en vitamine.

- chez le nourrisson peut provoquer un arrêt de la croissance.
- chez l'enfant et l'adulte, des troubles de la vision et une sécheresse de la peau.

On utilise alors en prévention ou en traitement le rétinol sous forme de capsules.

Remarque : Alimentation riche en vitamine A : huile de palme, légumes et fruits oranges ou rouges, oeufs, lait entier et viandes.

## 1. la pharmacologie :

Le mot pharmacologie vient du grec " pharmakon " qui désigne le médicament. Elle étudie les effets des produits biologiquement actifs sur l'organisme et la façon dont il réagit à eux. C'est la science des médicaments, notamment leur origine, leur composition, leur pharmacocinétique, leur usage thérapeutique et leur toxicologie. Plus précisément, il s'agit de l'étude des interactions qui se produisent entre un organisme vivant et des produits chimiques qui affectent la fonction biochimique normale ou anormale<sup>3</sup>. Si les substances ont des propriétés médicinales, elles sont considérées comme des produits pharmaceutiques.

Le domaine englobe la composition et les propriétés des médicaments, les fonctions, les sources, la synthèse et la conception des médicaments, les mécanismes moléculaires et cellulaires, les mécanismes des organes/systèmes, la transduction du signal/communication cellulaire, les diagnostics moléculaires, les interactions, la biologie chimique, la thérapie, les applications médicales et les capacités antipathogènes. Les deux principaux domaines de la pharmacologie sont la pharmacodynamique et la pharmacocinétique. La pharmacodynamique étudie les effets d'un médicament sur les systèmes biologiques et la pharmacocinétique étudie les effets des systèmes biologiques sur un médicament. En termes généraux, la pharmacodynamique traite des produits chimiques dotés de récepteurs biologiques, et la pharmacocinétique traite de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion (ADME) des produits chimiques provenant des systèmes biologiques.

Pharmacologie n'est pas synonyme de pharmacie et les deux termes sont fréquemment confondus. La pharmacologie, une science biomédicale, traite de la recherche, de la découverte et de la caractérisation de produits chimiques qui présentent des effets biologiques et de l'élucidation des fonctions cellulaires et organiques en relation avec ces produits chimiques. En revanche, la pharmacie, une profession de services de santé, se préoccupe de l'application des principes appris de la pharmacologie dans son contexte clinique ; que ce soit dans un rôle de

dispensation ou de soins cliniques. Dans les deux domaines, le principal contraste entre les deux réside dans la distinction entre les soins directs aux patients, la pratique pharmaceutique et le domaine de la recherche scientifique, piloté par la pharmacologie.

**Médicament**= principe actif + excipients

Un médicament peut avoir une ou plusieurs **actions**, décrites comme :

- Action substitutive : consiste à apporter à l'organisme l'élément nutritif ou physiologique déficient (par exemple : méthadone ou vitamine C).
- Action par reproduction directe ou indirecte des effets d'une substance naturelle : le médicament reproduit ou stimule une fonction cellulaire ou organique, ou encore la transmission d'un influx nerveux au niveau du SNC (système nerveux central) ou autonome (par exemple : sympathomimétique ou parasympathomimétique).
- Action par antagonisme direct ou indirect des effets d'une substance naturelle : le médicament exerce un blocage partiel ou complet d'une fonction cellulaire ou organique en fixant sur des récepteurs spécifiques (par exemple : sympatholytique).
- Action mécanique (par exemple : huile de paraffine favorisant le transit digestif).

Action sur certains processus métaboliques : action sur la perméabilité cellulaire ou la réactivité de certaines cellules à leur excitant physiologique ou pathologique (par exemple : médicament anticalcique (modifiant la perméabilité des ions calcium)).

## **2. Origines des médicaments :**

### **2.1-Végétale:**

L'utilisation des plantes en thérapeutique (Phytothérapie) est très ancienne. On utilise soit la plante entière, soit les produits d'extraction qu'elles fournissent (huiles essentielles). Beaucoup de principes actifs utilisés en thérapeutique sont extraits des plantes : alcaloïdes (quinine, Morphine), hétérosides (Digitaline).

### **2.2- Animale:**

L'utilisation d'organes ou de glandes fraîches en thérapeutique est aussi ancienne que les plantes. Sang et plasmas humains, Sérum thérapeutiques humains ou animaux, principes actifs obtenus par extraction (hormones et enzymes essentiellement, Héparine: médicament anticoagulant extrait des poumons.

**2.3- Synthétique:**

C'est la principale source de production des médicaments modernes. Ce sont généralement des molécules complexes obtenues par des méthodes de synthèse de chimie organique. De très nombreux médicaments sont obtenus par synthèse, ils ont le même effet de la molécule naturelle lors de la fixation sur des récepteurs spécifiques, ex: Sulfamides, Chloramphénicol, Acide acetyl salicylique .

**2.4- biotechnologique (biogénétique):**

On utilisant les méthodes de "génie génétique ", on peut fabriquer des substances naturelles polypeptidiques présentant toutes les caractéristiques de leur modèle humain. Ex : - des hormones (hormone de croissance, l'insuline) .

**2.5- Microbiologique :**

Il s'agit essentiellement de : - vaccins obtenus à partir de bactéries ou de virus. Ex: les antibiotiques

**2.6- Minérale:**

Ce sont souvent des produits minéraux naturels employés comme principes actifs ou excipients de médicaments (, Argiles, Bicarbonate de sodium, Sulfate de magnésium, calcium, fer).

**3. Les voies d'administrations des médicaments**

Les voies d'administration sont essentiellement fonction de la forme galénique du médicament, et sont typiquement divisées en trois grandes catégories.

### **3.1. Voie cutanéomuqueuse**

D'une manière générale, une administration par voie cutano-muqueuse désigne une absorption par la peau, les muqueuses ou les membranes. Ces voies peuvent être utilisées pour des traitements à visée locale ou générale (systémique). Les médicaments administrables par cette voie sont les patchs, les gels, les crèmes, les pommades, les lotions, les collyres, les sprays, les gouttes ou encore les ovules.

L'absorption se fait :

- Par la peau :
  - Épidermique (cataplasme, onguent, crème, lotion, émulsion), sur l'épiderme : voie cutanée
  - Dermique (patch), au-travers du derme : voie transdermique
- Par les muqueuses :
  - Par voie auriculaire
  - Par voie nasale
  - Par voie pulmonaire (inhalation ou instillation), avec absorption par les muqueuses des voies respiratoires
  - Par voie vaginale / en intra-utérin, respectivement par le vagin et l'utérus
  - Par voie oculaire
- Par les membranes :

- En intravésicale, par instillation dans la vessie via un cathéter

### Voie entérale

D'une manière générale, une administration par voie entérale désigne une absorption par le tube digestif.

Les médicaments administrables par voie entérale peuvent être administrés :

- par voie haute :
  - la voie buccale, le principe actif diffusent à travers la muqueuse de la bouche.  
Exemples de formes galéniques : comprimés, granules, solutions, gouttes, sprays
  - la voie orale (avalables ou Per os, du latin, parfois raccourci *PO*), le médicament est avalé par la bouche. Exemples de formes galéniques : les gélules, les comprimés, les dragées, les granules, les solutions buvables (sirops, suspensions buvables, potions) et dans certaines exceptions, des médicaments prévus pour la voie intraveineuse ou des suppositoires.
- par voie basse, la voie rectale, par le rectum. Exemples de formes galéniques : suppositoires.

L'absorption peut se faire par plusieurs biais :

- par les muqueuses :
  - en buccal par les muqueuses sublinguales, internes aux joues et à la cavité buccale
  - en intrarectal (voie rectale)

- dans des organes internes abouchés chirurgicalement à l'extérieur du corps :
  - en intrastomacal ou intrajéjunal, dans le cas d'une administration par sondage naso-gastrique ou par gastrostomie dans l'estomac ou au niveau du jéjunum

### **Voie parentérale**

D'une manière générale, une administration par voie parentérale désigne les formes d'introduction d'un médicament dans l'organisme autre que par la voie digestive. L'introduction est corollaire d'une effraction d'un tissu biologique. Cela désigne par exemple une administration par perfusion.

Les médicaments administrables par voie parentérale sont les solutions physiologiques, suspensions injectables pour la voie générale, ou encore d'autres types de fluides en injection locale.

L'introduction du médicament se fait en employant une méthode de cathétérisme et peut se réaliser sur plusieurs sites :

- au niveau de la peau :
  - en intradermique, dans le derme
  - en sous-cutané, sous le derme
- dans les muscles :
  - en intramusculaire
  - en intracardiaque, spécifiquement dans le cœur
- dans les réseaux de liquides biologiques :
  - en intravasculaire

- en intraveineux, dans le réseau veineux
- en intra-artériel, dans le réseau artériel
- en épidual, pour l'anesthésie péridurale par exemple
- en intrarachidien
- en extracorporel, lorsque l'administration se fait dans le circuit d'une circulation extra-corporelle
- dans les espaces virtuels :
  - en intrathécal / en rachidien, dans la lumière du rachis
  - en intrapéritonéal, dans le péritoine
  - en intrapleural, dans la plèvre
  - en intraluminal, dans n'importe quel organe tubulaire
  - en intravitréal, dans le corps vitré
  - en intracaverneux, dans le corps caverneux du pénis
  - en intraventriculaire
- dans les os :
  - en intraosseux, dans la moelle du corps long de l'os
  - en palatin, dans le palais
  - en intra-articulaire, dans une articulation
- dans la cellule ;

- en intracellulaire
- chez la femme enceinte, en intrafoetal, à destination du fœtus

#### **4. la pharmacodynamie (PD) :**

Elle décrit ce que le médicament fait à l'organisme : c'est l'étude détaillée de la façon dont les médicaments agissent (l'interaction récepteur/substance active). Cette réponse est une composante de l'effet thérapeutique recherché.

#### **5. la pharmacovigilance :**

C'est l'étude des méthodes de détection et de prévention des effets indésirables.

#### **6. Effet indésirable:**

Une réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique, ou résultant d'un usage du médicament ou produit.

#### **7. La pharmacocinétique**

**La pharmacocinétique** a pour but d'étudier le devenir d'un médicament dans l'organisme .La détermination des paramètres pharmacocinétiques d'un médicament apporte les informations qui permettent de choisir les voies d'administration et d'adapter les posologies pour son utilisation future.

On peut distinguer schématiquement **4 étapes** dans la pharmacocinétique d'un médicament  
:  
— son absorption

- sa diffusion dans l'organisme
- son métabolisme
- son élimination de l'organisme

## 7.1 Absorption d'un médicament

L'absorption est le processus par lequel le médicament inchangé passe de son site d'administration à la circulation générale (site de mesure). La voie d'administration du médicament influence cette première phase : la voie intra veineuse est la voie de référence puisque par définition, à la différence des autres voies (orale par exemple) toute la dose administrée atteint la circulation générale.

### 7.1.1 Evaluation de l'absorption : « la biodisponibilité »

La biodisponibilité se définit comme étant la fraction de la dose de médicament administré qui atteint la circulation générale et la vitesse à laquelle elle l'atteint.

## 7.2. Distribution

Une fois la circulation sanguine atteinte, les médicaments vont se distribuer dans l'organisme. Les caractéristiques physico-chimiques du médicament conditionnent son affinité pour les différents tissus mais d'autres facteurs vont influencer la distribution

### 7.2.1 Fixation aux protéines plasmatiques

Dans la circulation générale, le médicament peut se lier aux protéines plasmatiques, présentes en grande quantité, pour former des complexes. Il s'agit le plus souvent d'une liaison réversible et en équilibre tel que : **Seul le médicament libre est actif**

Différentes protéines plasmatiques et structures cellulaires sont impliquées :ex

- Albumine++
- Alpha1 glycoprotéine acide (AAG)++

La fixation aux protéines plasmatiques dépend beaucoup des caractéristiques acido-basiques du médicament. Schématiquement :

Médicament libre + Protéine libre  $\Leftrightarrow$  Complexe **médicament-protéine**

### 7. 2.2.Diffusion tissulaire

Généralement, la distribution se fait dans l'espace extracellulaire (volume plasmatique + volume interstitiel) et peut aussi comprendre le volume cellulaire. Pour diffuser les médicaments doivent passer les membranes tissulaires. Dans certains tissus (foie...), la paroi vasculaire est composée de capillaires discontinus permettant une diffusion facile du médicament. A l'opposé dans d'autres organes (cerveau...) la paroi vasculaire est composée de capillaires continus difficilement franchissable.

La diffusion tissulaire est donc dépendante de :

- Caractéristiques physico-chimiques du médicament (lipophilie)
- Capacité du médicament à franchir les parois vasculaires et cellulaires
- La fixation protéique (sanguine et tissulaire)
- Le débit sanguin tissulaire (très élevé pour le foie et le rein, faible pour l'os et la peau...)

### 7.3. Métabolisme des médicaments «Biotransformations »

#### 7.3.1 Définition

Le terme de **métabolisme** fait référence à la transformation, par une réaction enzymatique d'un médicament en un ou plusieurs autres composés actifs ou inactifs au plan pharmacologique. De nombreux tissus peuvent réaliser cette transformation (peau, poumon, rein, intestin...). Les hépatocytes contiennent un grand nombre d'enzymes impliquées dans la transformation des médicaments, en particulier les réactions d'oxydoréduction, les hydroxylations ou la rupture oxydative des liaisons N-C et O-C. L'élément fondamental de ce système enzymatique est le cytochrome P450 comprenant de nombreuses iso enzymes. Schématiquement on distingue 2 phases de métabolisme selon les processus de transformation induits par ces enzymes : les réactions de phase I et celles de phase II.

#### **7.4. Elimination**

##### **7.4.1 Elimination hépatique**

Outre de ses capacité métaboliques, le foie participe à l'excrétion des médicaments hors de l'organisme par le biais du système biliaire. Après excrétion dans la bile, le médicament se retrouve dans l'intestin où il peut être réabsorbé : c'est le cycle **entéro-hépatique**.

##### **7.4.2 Elimination rénale**

La plupart des molécules sont éliminées dans les urines, soit sous forme inchangée, soit sous forme de produits de dégradation.

##### **7.4. 3 Autres voies d'excrétion**

Les autres voies (salivaires, pulmonaire...) sont usuellement négligeables par rapport aux voies rénale et hépatique.

### **8. Demi-vie d'un médicament**

Un paramètre synthétique est largement utilisé pour exprimer l'élimination d'un médicament de l'organisme : la **demi-vie**. La **t<sub>1/2</sub>** correspond au temps nécessaire pour passer d'une **concentration** plasmatique à sa moitié, quel que soit le niveau de cette concentration. Le facteur de proportionnalité, entre la dose administrée et la concentration plasmatique, est le **volume de distribution**. Une autre manière d'exprimer la même notion est de considérer la **t<sub>1/2</sub>** comme le temps mis pour diminuer de moitié la quantité totale de molécule contenue dans l'organisme quelle que soit la dose. Généralement la demi-vie est calculée à partir des concentrations plasmatiques mesurées durant la phase d'élimination.

## 1. Cheminement du médicament jusqu'à sa cible : « pharmacocinétique »

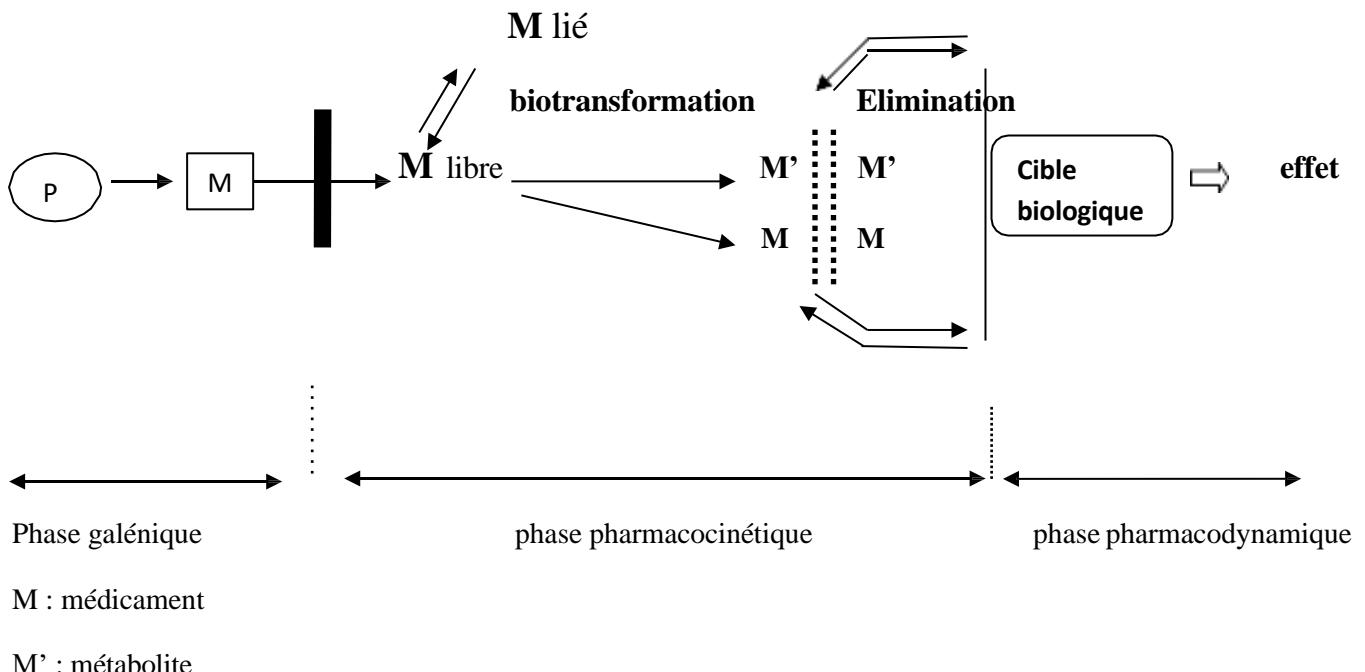


Figure IV.1 Cheminement du médicament jusqu'à sa cible

la pharmacocinétique comporte plusieurs processus : l'absorption , la distribution , la biotransformation et l'élimination , ces processus impliquent le passage au travers des membranes cellulaires .

## 2. facteurs influençant l'absorption

### 2.1.Caractéristiques physico-chimiques propres à la molécule :

- taille de la molécule(MM)
  - sa forme dans l'espace (stéréochimie)
  - solubilité au site d'absorption
  - degré d'ionisation au site d'absorption
  - Solubilité dans les lipides ( lipophilie).
- }      → passage membranaire.

### 2.2.Nature de la structure membranaire :

Bicouche phospholipidique

La structure en double couche de la membrane plasmique est directement due aux propriétés amphiphiles des **phospholipides** qui possèdent une extrémité hydrophile, c'est-à-dire aimant l'eau, et une extrémité hydrophobe, qui au contraire craint l'eau.

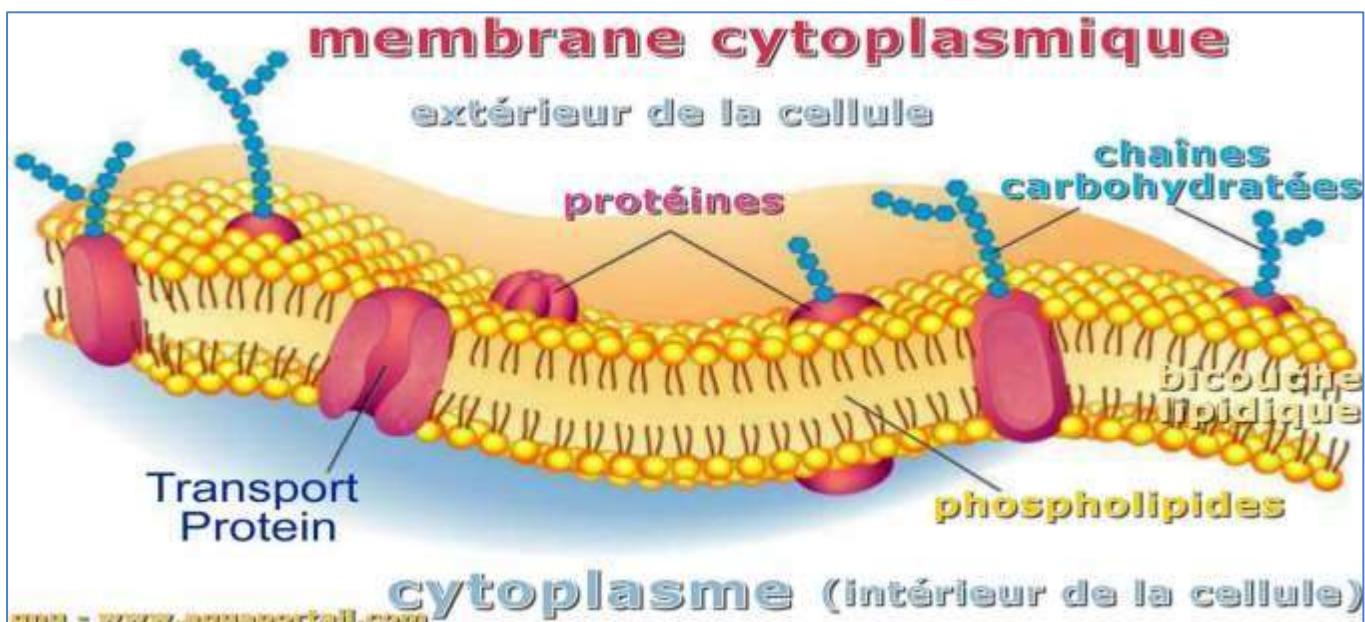


Figure IV.2 La structure en double couche de la membrane plasmique

### 2.3 passage membranaire : plusieurs processus

#### - diffusion passive

La diffusion simple est la diffusion à travers la membrane plasmique (dans le sens des concentrations fortes vers les concentrations faibles, jusqu'à équilibre des concentrations de part et d'autre de la membrane). La diffusion libre est un phénomène physique passif. Ce type de passage n'est possible que si la molécule est « soluble » dans la membrane phospholipidique, c'est-à-dire qu'elle peut traverser directement la bicouche de phospholipides. La molécule doit donc être hydrophobe (apolaire) ou, si elle est hydrophile (polaire), sa charge globale doit-être nulle (en pratique : l'éthanol). La bicouche lipidique est imperméable à la diffusion simples de molécules chargées quelles que soient leurs tailles en raison de sa charge et de son haut degré d'hydratation

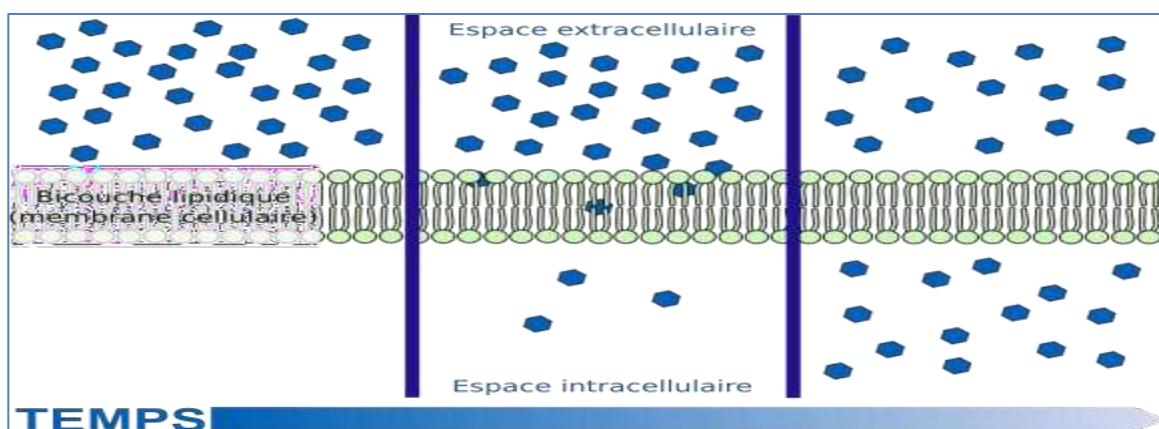


Figure IV.3 Mécanisme de diffusion passive

### - Filtration (petites molécules solubles dans l'eau)

La membrane cellulaire présente des pores qui assurent une continuité entre le milieu extracellulaire aqueux et le milieu intracellulaire aqueux. Dans la lumière des pores, le système est également aqueux. Le diamètre des pores est faible.

Les composés hydrosolubles pourront emprunter cette voie pour traverser la membrane cellulaire. Les composés doivent, en plus, avoir un poids moléculaire faible et être peu volumineux car le diamètre des pores est limité (souvent inférieur à 7 Å). Le passage ne consomme pas d'énergie mais est possible grâce à la différence de la concentration des deux côtés de la membran

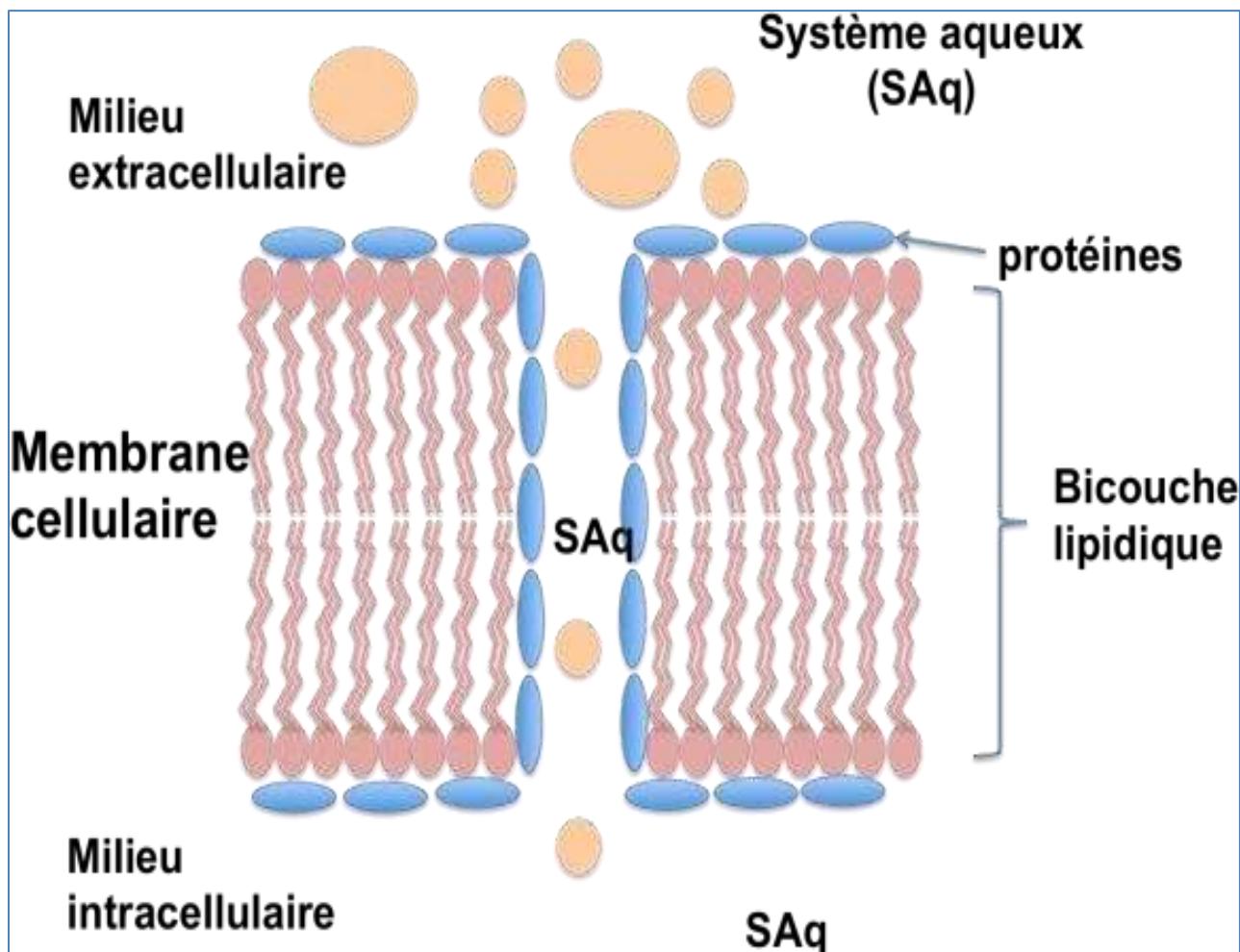


Figure IV.4 Mécanisme de Filtration

**- Transport actif :**

Le transport actif implique le transfert d'une molécule contre le gradient de concentration grâce à l'utilisation d'une protéine transmembranaire de type pompe. Il y a donc nécessité de fournir de l'énergie car ce transport n'est pas spontané. Il est considéré comme primaire si l'énergie provient de l'hydrolyse d'un nucléotide triphosphate (Ex: ATP) ou secondaire lorsque l'énergie provient du gradient électrochimique d'un autre élément que celui transporté (on parle alors de couplage). Certaines bactéries peuvent tirer de la lumière l'énergie nécessaire à ces transports actifs.

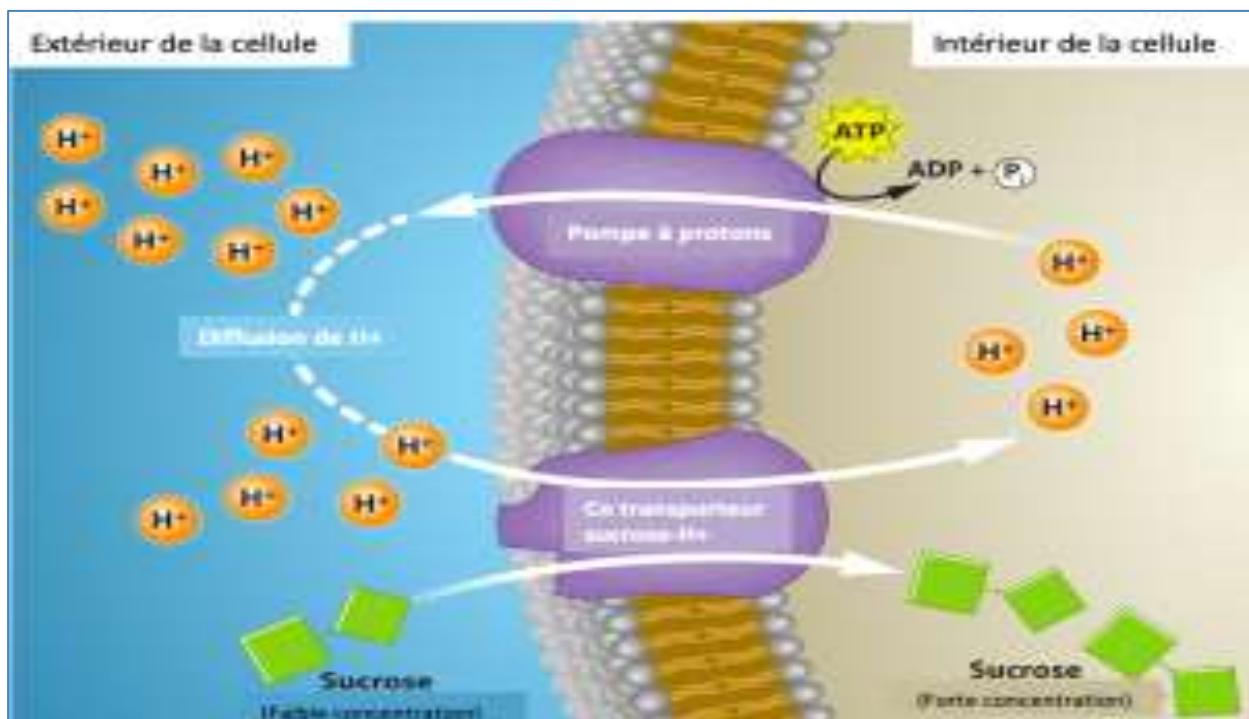


Figure IV.5 Mécanisme de Transport actif

**Diffusion passive :** dépend de

- gradient de concentration
- la taille moyenne des molécules MM
- balance hydrophile/hydrophobe : coefficient de partage **P**

**P : index de lipophilie :** expérimentalement il est bien corrélé au passage des membranes biologiques

« **n- octanol/H<sub>2</sub>O**

$$\text{[PA] eau} \rightleftharpoons \text{[PA] octanol}$$

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

phase apolaire (octanol):phase lipidique de la bicouche.

phase aqueuse : eau des cellules.

**plus P est élevé :**

- plus le PA est lipophile
- plus la [PA] intracellulaire est grande
- l'absorption est plus rapide

#### 2.4.degré d'ionisation

molécules non ionisables : à l'équilibre , les concentrations en PA libre deviennent égales de part et d'autre de la membrane .

molécules ionisables : état d'équilibre dépendra des différences de PH de part et d'autre de la membrane et du PKa du PA.

### 3. Facteurs influençant la distribution

après l'absorption le médicament est distribué dans les liquides cellulaires et interstitiels.

le PA lipophiles =meilleure distribution + meilleure activité biologique.

### 4 .Facteurs influençant l'élimination

élimination rénale : concerne les molécules de faibles taille MM ( par diffusion passive) .facile pour les molécules ionisées.

Élimination gastro-intestinales : élimination dans la bille sous la forme conjuguée ou après hydrolyse intestinales → action prolongée.

élimination pulmonaire : excrétion peu importante (alcoolémie).

Élimination dans le lait maternel : composé à log P élevé.

## 5. Les cibles des médicaments

Les principales cibles de l'action d'un médicament sur les cellules de mammifères peuvent globalement être divisées en :

### 5.1. Les récepteurs

Ce sont des macromolécules dont la fonction est de lier un ligand (ici le médicament) et de convertir cette interaction en un effet, c'est-à-dire en une modification du fonctionnement cellulaire. Pour cela, ces récepteurs peuvent être couplés avec des enzymes ou des canaux ioniques. Un des principaux type est représenté par les récepteurs couplés à une protéine G ;

### 5.2. Les canaux ioniques

Ces cibles sont représentées par un canal ionique (cationique ou anionique). La liaison du médicament sur un site de reconnaissance du canal modifie sa conformation et donc sa conductance. Ainsi un canal peut être activé ou inhibé et on parle à ce moment de "récepteur-canal" ;

### 5.3. Les enzymes

Un certain nombre de médicaments agissent directement sur des enzymes. Il s'agit le plus souvent d'inhiber (parfois d'activer) leur activité catalytique ou alors de détourner leur activité pour diminuer le rôle de la protéine normalement synthétisée. Il existe également une catégorie de récepteurs-enzymes associant dans la même structure un site de fixation et de reconnaissance du ligand et une activité enzymatique (récepteurs à activité tyrosine kinase: insuline, facteurs de croissance, etc.) ;

### 5.4. Les transporteurs de molécules

Le transport des ions et des petites molécules organiques à travers les membranes cellulaires nécessite généralement une protéine de transport. Selon les cas, ce transport sera passif ou au contraire actif et nécessitant de l'ATP (ex. Na/K ATP<sup>ase</sup>, cible des digitaliques). Un certain nombre de médicaments ont pour cible ces transporteurs (par exemple ceux qui interfèrent avec le système de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline). L'action stimulatrice ou inhibitrice dépend du système concerné ;

### 5.5. Les récepteurs régulant la transcription de l'ADN :

Outre les récepteurs capables de réguler indirectement la transcription génique, il existe une catégorie de cibles des médicaments qui permet une modulation directe de la transcription protéique. Il s'agit principalement des récepteurs aux stéroïdes et aux hormones thyroïdiennes.

## 6. Mode de fixation des molécules

1. liaisons irréversibles (rares) 160-560 kJ/mol.

2. liaisons réversibles (dissociables) :

2.1. Liaisons ioniques (20 kJ/mol)

2.2. Interaction de Van der Waals : (2 kJ/mol)

2.2. liaison dipôle-dipôle : molécules non ioniques mais polaires (force de Keesom) (4 kJ/mol)

2.4. liaison hydrogène : liaison H (4-40 kJ/mol), entre les atomes électronégatifs et des H liés à hétéroatome.

## 7. Découvertes et mise au point de médicaments

Les étapes :

- Le choix de la maladie
- Le choix de la cible pour le médicament (spécificité et sélectivité)
- La mise au point d'une évaluation biologique strucrurée
- L'identification d'une molécule de la tête de série
- Établissement de la structure de la tête de série
- Synthèse d'analogues structuraux
- Protection du médicament par un brevet
- Détermination des relations structure-activité (RSA)
- Identification du pharmacophore
- Amélioration des interactions avec la cible
- Amélioration des propriétés pharmacocinétiques
- Étude du métabolisme
- Tests de toxicité
- Mise au point du procédé de fabrication
- Tests cliniques
- Commercialisation

## 8. L'identification d'une tête de série

**Tête de série :** molécule possède l'activité pharmacologique recherchée même si faible et accompagnée d'effets indésirables, point de départ pour concevoir le médicament idéal.

Découverte de diverses manières :

- Criblage de substances naturelles (végétal, animal, ....)

- Connaissances médicales des civilisations anciennes
- Criblage de banques de composés chimiques
- À partir de médicaments existants
- Par synthèse combinatoire
- Par conception assistée par ordinateur

## 9. Les relations structure – activité ( RSA)

L'objectif de cette étude est de découvrir quelques parties de la molécule sont indispensables à l'activité biologique. Réalisation : synthèse de composés de structures proches de la tête de série par légères modifications successives. Recherche des groupements fonctionnels et de leur recherche des groupements fonctionnels et de leur influence : ceci en supprimant ou modifiant différents groupements.

Une **relation quantitative structure à activité** (en anglais : *Quantitative structure-activity relationship* ou QSAR, parfois désignée sous le nom de **relation quantitative structure à propriété** - en anglais : *quantitative structure-property relationship* ou QSPR) est le procédé par lequel une structure chimique est corrélée avec un effet bien déterminé comme l'activité biologique ou la réactivité chimique.

Ainsi, l'activité biologique peut être exprimée de manière quantitative, comme pour la concentration de substance nécessaire pour obtenir une certaine réponse biologique. De plus lorsque les propriétés ou structures physio-chimiques sont exprimées par des chiffres, on peut proposer une relation mathématique, ou *relation quantitative structure à activité*, entre les deux. L'expression mathématique obtenue peut alors être utilisée comme moyen prédictif de la réponse biologique pour des structures similaires.

La QSAR la plus commune est de la forme : activité = f(propriétés physico-chimiques et/ou structurales).

Le postulat de base pour les hypothèses sur des objets chimiques est que des objets similaires ont des activités similaires. Ce principe est appelé relation structure-activité (RSA, ou SAR pour *structure-activity relationship* en anglais). Le problème sous-jacent est donc la définition d'une *petite* différence sur un niveau moléculaire, chaque type d'activité, comme la réaction chimique, la biotransformation, la solubilité, l'activité de cible et d'autres encore, peuvent dépendre d'une autre différence. Un exemple concret est donné par l'article de revue sur le bioisostérisme<sup>1</sup>.

En général, l'intérêt est plus de trouver de fortes tendances. Les hypothèses avancées reposent habituellement sur un nombre fini de données chimiques. Ainsi, le principe d'induction devrait être respecté afin d'éviter les hypothèses surappries et les interprétations erronées et inutiles sur les données chimiques/structurales.

Le paradoxe SAR est le fait que toutes les molécules similaires ne montrent pas des activités similaires.

**Applications en chimie:** Une des premières applications de la QSAR concernait la prédiction des points d'ébullition. Il est bien connu par exemple que pour une famille de composés chimiques, particulièrement en chimie organique, il existe une corrélation forte entre la structure et les propriétés observées. On peut citer comme exemple simple la relation entre le nombre de carbones dans les alcanes et leur point d'ébullition. Il existe une tendance nette à l'augmentation de la température d'ébullition avec le nombre d'atomes de carbone, ce qui sert de moyen prédictif pour les points d'ébullition des alcanes les plus lourds.

Les méthodes de Hammett, de Taft et prédiction de pK<sub>a</sub> sont des applications particulièrement intéressantes.

Cette méthode de prédiction a été très largement utilisée pour les propriétés chimiques et physiques des molécules. L'idée de base est de décomposer une molécule en un certain nombre de groupes fonctionnels qui possèdent une contribution constante à la propriété étudiée. Il a été montré que le logP d'un composé peut être déterminé par la somme de ceux de ses fragments. Les valeurs logP fragmentaires ont été déterminées statistiquement. Cette méthode donne des résultats mixtes et est généralement considérée comme n'ayant pas de précision de +/- 0,1 unité<sup>10</sup>.

### Domaine d'application

L'utilisation de modèles (Q)SAR pour la gestion du risque chimique s'accroissant régulièrement et étant aussi utilisé pour des visées réglementaires (en Union européenne : enregistrement, évaluation et autorisation des produits chimiques), il est crucial d'être capable d'affirmer la pertinence des prédictions. L'espace des descripteurs chimiques engendré par un ensemble spécifique de produits chimiques est appelé domaine d'applicabilité, qui permet d'indiquer lorsqu'un composé peut être pertinemment « prédit ».

## 9.1. Influence de divers groupements dans la RSA

- Rôle liant du groupe hydroxyle OH

Au-delà de son influence considérable dans les réactions chimiques, le groupe hydroxyle joue également un rôle essentiel dans le domaine de la biochimie, étant impliqué dans de nombreuses conversions biochimiques et dans la synthèse de biomolécules essentielles. Par exemple, la présence du groupe hydroxyle peut permettre des réactions enzymatiques, influençant la vitesse et l'orientation de ces réactions. De plus, il n'est pas rare de trouver le groupe hydroxyle au cœur de processus biochimiques vitaux tels que :

- **La synthèse des protéines** : Le groupe hydroxyle joue un rôle important dans le processus de phosphorylation. La phosphorylation, l'ajout d'un groupe phosphate à une molécule, est un mécanisme essentiel dans la fonction cellulaire et la régulation des protéines.
- **Métabolisme énergétique** : Les glucides sont des sources d'énergie cruciales pour la plupart des organismes vivants, et le groupe hydroxyle est un élément clé de leur structure. Par exemple, le glucose, une source d'énergie primaire, porte plusieurs groupes hydroxyles.
- **Signalisation cellulaire** : De nombreuses hormones, comme les stéroïdes, contiennent des groupes hydroxyles. Ces hormones sont essentielles à la transmission de signaux entre les cellules et à la régulation de diverses réponses biologiques.

De plus, la capacité du groupe hydroxyle à former des liaisons hydrogène entre en jeu. Cette capacité lui permet de contribuer à la stabilisation des grandes biomolécules, telles que les protéines et l'ADN, par le biais d'interactions intermoléculaires.

Pour illustrer, dans une molécule de protéine, de nombreux acides aminés contiennent des groupes hydroxyles. Ces groupes peuvent participer à des liaisons hydrogène intra et intermoléculaires, ce qui permet à la protéine de se plier dans une forme spécifique. Cette forme est essentielle à la fonction de la protéine.

Même l'ADN, la molécule qui contient toutes nos informations génétiques, repose sur des interactions

hydroxyle. Par exemple, le squelette de sucre de l'hélice d'ADN possède des groupes hydroxyles qui peuvent s'engager dans une liaison hydrogène, ce qui stabilise davantage la molécule. Le groupe hydroxyle est donc essentiel pour soutenir les différentes fonctions de la vie, de la production d'énergie à la transmission d'informations au sein des cellules. Une fois que tu auras saisi son rôle et son influence sur divers fronts, tu apprécieras l'ampleur de son importance biologique.

### Maîtriser le groupe hydroxyle : Prochaines étapes

Après avoir exploré des exemples du groupe hydroxyle et de ses applications dans la vie quotidienne et dans le domaine de la biochimie, tu es déjà sur la bonne voie pour maîtriser cet élément de la chimie. Pour approfondir tes connaissances, nous allons nous intéresser à deux domaines essentiels : comprendre l'impact du groupe hydroxyle sur la liaison et étudier l'influence du groupe hydroxyle sur la polarité.

Lorsque l'on étudie des molécules complexes, il est essentiel de comprendre le rôle que joue chaque atome et chaque groupe dans la liaison pour appréhender la structure globale de la molécule. Dans le contexte des molécules comportant le groupe hydroxyle, le groupe -OH affecte de manière significative la façon dont ces molécules se lient et réagissent avec d'autres substances. Dans le groupe hydroxyle, la liaison entre l'atome d'oxygène et l'atome d'hydrogène est "covalente polaire". Qu'est-ce que cela signifie ? Dans une liaison covalente polaire, les électrons impliqués dans la liaison ne sont pas également partagés par les deux atomes. Ils sont plutôt attirés par l'atome le plus électronégatif, qui, dans ce cas, est l'oxygène. Par conséquent, une légère charge négative ( $\delta-$ ) se développe sur l'atome d'oxygène, et une légère charge positive ( $\delta+$ ) apparaît sur l'atome d'hydrogène.

- Rôle liant du groupement phosphate

Un groupe phosphate n'est qu'un atome de phosphore lié à quatre atomes d'oxygène, mais il joue de nombreux rôles importants. Avec les sucres et les bases, il constitue les acides nucléiques, comme l'ADN et l'ARN. En tant que vecteur énergétique, comme l'ATP, il fournit l'énergie nécessaire au mouvement des muscles.

Le phosphate est partout en biochimie. L'adénosine (ATP ou AMP) contient un ou plusieurs groupes phosphates. L'ADN est lié par du phosphate. L'un de atomes d'oxygène doit être lié à un autre atome pour former un groupe phosphate. Sinon, la structure est un ion phosphate car il a une charge négative nette ( $-PO_4^-$ ).

Le groupe phosphate est important chez les êtres vivants de différentes manières. Premièrement, c'est un composant structurel important du nucléotide, qui est l'unité structurelle de base de l'ADN et de l'ARN.

Deuxièmement, c'est un composant de molécules riches en énergie, comme l'ATP. Troisièmement, il est également lié à des coenzymes comme le NADP/NADPH impliqués dans les réactions anaboliques (telles que la photosynthèse chez les plantes et la synthèse des lipides chez les animaux).

Il fait également partie de la tête hydrophile des phospholipides de la membrane biologique.

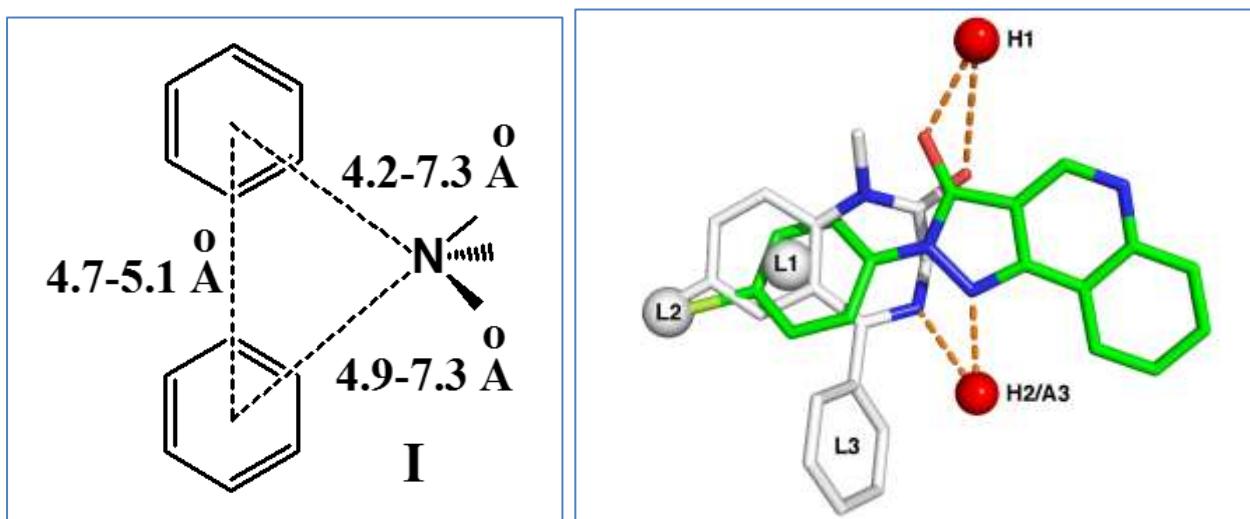
La base conjuguée entièrement déprotonée de l'acide phosphorique est appelée ion phosphate ou phosphate inorganique (souvent abrégé " $P_i$ "). Lorsque deux groupes phosphate sont liés l'un à l'autre, la liaison elle-même est appelée "anhydride phosphate" et le composé est appelé "pyrophosphate inorganique" (souvent abrégé " $PP_i$ ").

## 9.2. Identification du pharmacophore

### Pharmacophore :

Un **pharmacophore** est constitué par une partie pharmacologiquement active d'une molécule servant de modèle. Les pharmacophores sont donc des ensembles d'atomes actifs utilisés dans la conception de médicaments. Le pharmacophore est une représentation géométrique idéalisée, seule la modélisation en 3D peut permettre une utilisation optimale pour la création de nouveaux médicaments.

Un **pharmacophore** est l'ensemble des groupements fonctionnels disposés selon un arrangement spatial adéquat, assurant la fixation du médicament sur le récepteur et donc capable d'induire la réponse physiologique. Le squelette de la molécule assure le maintien de cet échafaudage et ne joue a priori pas de rôle déterminant dans le déclenchement de la réponse (pour autant qu'il n'empêche pas l'interaction pour raisons d'encombrement stérique). En théorie les médicaments qui provoquent une réponse physiologique donnée sur un récepteur donné devraient posséder le même pharmacophore



Pharmacophore des [antihistaminiques](#).

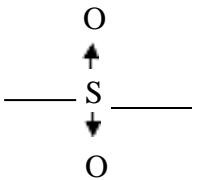
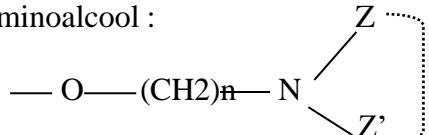
Pharmacophore de la [benzodiazépine](#) .

Figure IV.6. Exemples des pharmacophores

### Les fragments actifs :

Exemples de fragments actifs les plus classiques entrant dans la composition de pharmacophores

Tableau IV.1 Exemples de fragments actifs dans la composition de pharmacophores

Fonctions simples	activités
Amidine : 	- Sys-cardiovasculaire - inhibiteur enzymatique
Sulfone :  Selon le cas	-bactériostatique - diurétique - hypoglycémiante - anticonvulsivante
Aminoalcool : 	- anesthésique local - psychostimulante

## 1. Introduction

Actuellement les principaux médicaments anti-cancéreux appartiennent à 7 familles :

- les alkylants
- les analogues des purines
- les intercalants
- les poisons du fuseau
- les inhibiteurs du protéasome
- les agents immunomodulateurs –
- les anticorps

Très souvent un traitement associe plusieurs de ces médicaments.

Tous ces médicaments s'attaquent aussi aux cellules normales si elles se divisent intensément. C'est ce qui explique une partie de leurs effets secondaires.

Les trois premières familles visent directement l'ADN ; les poisons du fuseau et les inhibiteurs du protéasome interviennent sur d'autres fonctions cellulaires importantes pour une cellule en division. Les agents immunomodulateurs agissent au niveau de l'environnement immunitaire des cellules. Seuls les anticorps ciblent les lymphocytes B (la lignée cellulaire atteinte par la maladie de Waldenström) mais sans faire de différence entre cancéreux et normaux.

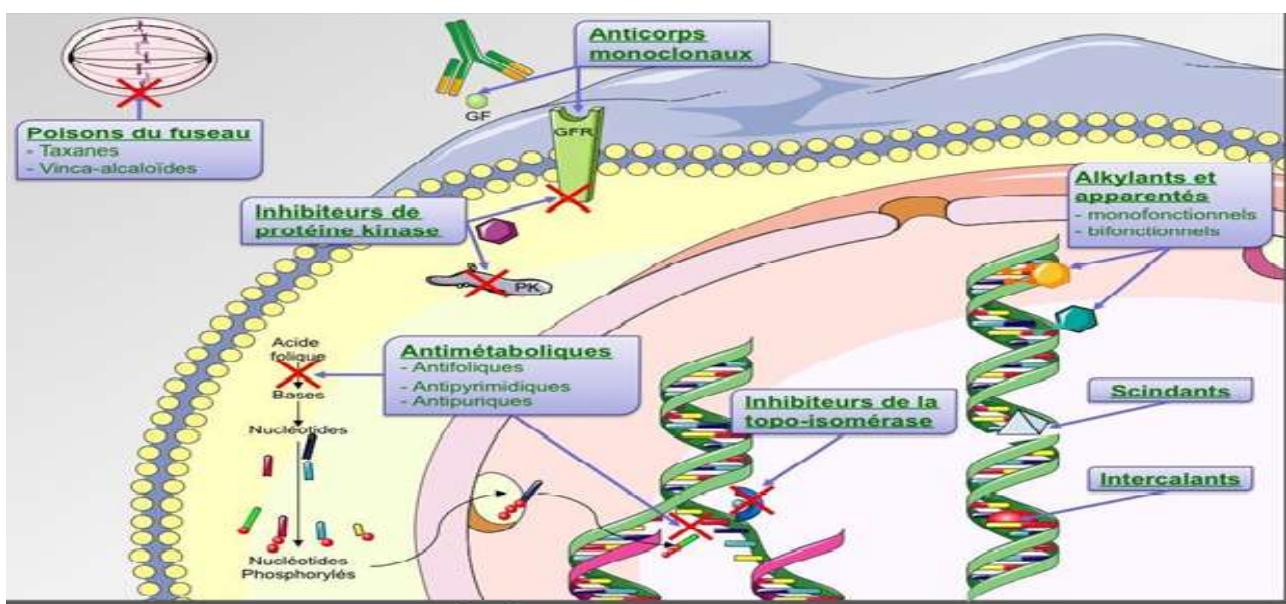


Figure V.1 Les différentes types des médicaments anticancéreux.

## 2. Les alkylants

Un médicament alkylant est capable d'ajouter des groupements chimiques alkyles à des endroits précis (les guanines) de l'ADN d'une cellule. Cela empêche les deux brins d'ADN de se séparer au moment d'être recopiés. Dès lors, ces cellules cessent de se diviser. Les cellules cancéreuses se divisent plus activement que les mêmes cellules non cancéreuses ; elles sont donc plus sensibles aux dégâts provoqués à leur ADN par un agent alkylant.: tous les types cellulaires seront touchés pour peu qu'ils se divisent souvent, qu'ils soient cancéreux ou pas.

Exemples : Bendamustine (= Treakisym, Ribomustin ou Treanda), Cyclophosphamide (=, Cytoxan ou Endoxan), Chlorambucil (= Leukeran), Melphalan (= Alkeran) ou Chloraminophène.

## 3 .Les analogues de purines

Comme les précédents, ce sont des composés qui visent l'ADN. Ils ressemblent aux nucléotides (un composant des chromosomes) et sont incorporés à la place des vrais nucléotides dans l'ADN lors de sa synthèse. Soit la synthèse est alors arrêtée, soit le nouveau brin d'ADN est alors impossible à recopier à nouveau.

Là encore les cellules touchées sont plutôt celles qui se développent le plus, mais pas spécifiquement les cellules cancéreuses.

Exemples : Fludarabine (= Fludara), Cladribine (= Leustatin), ou Pentostatine.

#### **4. Les intercalants**

Là encore c'est l'ADN qui est attaqué. Les intercalants agissent en compétition avec la topo-isomérase, une enzyme indispensable au recopiage de l'ADN. Une fois encore, l'action n'est pas spécifique des cellules cancéreuses, mais concerne tous les types cellulaires se divisant souvent.

Exemples : Doxorubicile (= Adriamycine), Daunorubicine (= Cérubidine)

#### **5. Les poisons du fuseau**

Ce sont des substances qui agissent au moment de la division cellulaire. Lorsque les chromosomes ont été recopiés, ils doivent migrer à deux pôles de la cellule avant qu'une membrane sépare ces deux régions cellulaires, créant ainsi deux cellules identiques. Cette migration des chromosomes nécessite des molécules appelées tubulines. En venant se fixer sur la tubuline, les poisons du fuseau empêchent la migration des chromosomes et arrêtent la division cellulaire.

Exemples : Vincristine (= Oncovin)

#### **6. Les inhibiteurs du protéasome**

Le protéasome est un complexe de plusieurs enzymes dont le rôle est de détruire les protéines cellulaires mal fabriquées, abîmées ou "usées". C'est un peu l'éboueur ou la station d'épuration de la cellule. Lorsque la dégradation de ces protéines est interrompue, la perturbation pour la cellule est généralement importante, entraînant notamment l'arrêt de la division cellulaire.

Cette perturbation est encore plus néfaste pour des cellules cancéreuses qui ont un rythme important de division. Dans les cellules tumorales, l'activité du protéasome semble également participer à la résistance à l'apoptose (mort programmée de la cellule), donc à augmenter la survie de ces cellules. L'utilisation d'inhibiteurs du protéasome favorisera donc plutôt la mort des cellules cancéreuses.

Exemples : Bortezomib (= Velcade)

## 7. Les agents immunomodulateurs

Ce sont des médicaments qui agissent sur l'immunité en l'activant, en la diminuant ou en l'orientant. Pour le traitement de la maladie de Waldenström, on cherchera à orienter les autres cellules immunitaires de la moelle contre les lymphocytes cancéreux. C'est une action indirecte qui ne peut qu'aider un autre médicament et ne constitue pas seule le traitement.

Exemples : Thalidomide ou Lénalidomide (= Revlimid)

Le cas de la **dexaméthasone** est plus complexe et on ne connaît probablement pas tout de ses effets. C'est un immunodépresseur (qui diminue la résistance immunitaire) et c'est aussi un anti-inflammatoire et un antiémétique (contre les vomissements), deux effets qui peuvent être précieux au cours d'une chimiothérapie.

Mais elle montre également une action anti tumorale contre certaines cellules cancéreuses comme celles du myélome multiple, un cancer proche de la maladie de Waldenström.

Donc pour plusieurs raisons bien ou moins bien élucidées, on introduit souvent la dexaméthasone dans les combinaisons de médicaments des chimiothérapies.

## 8. Les anticorps

Ces médicaments sont des immunoglobulines obtenues par génie génétique et qui visent à reconnaître et à se lier spécifiquement à des lymphocytes B cancéreux.

Malheureusement le composant membranaire (appelé CD20 et CD 52) qu'ils reconnaissent n'est pas porté uniquement par des cellules cancéreuses : elles entraînent la mort de toutes les cellules B pour peu qu'elles appartiennent à certains stades de développement.

Exemples : Rituximab (= Rituxan) (anti-CD20), Tositomab (= Bexxar) (anti CD20), Ibrutumomab tiuxetan (= Zevalin) (anti-CD20), Ofatumumab (= Arzerra) (anti-CD20) ou Alemtuzumab (= Campath) (anti-CD52).

## 9. Les combinaisons

Pour de meilleurs résultats, les protocoles de traitement associent plusieurs médicaments.

utilisent des abréviations pour désigner ces combinaisons. En voici quelques unes :

- Rituximab + Cyclophosphamide + Doxorubicine + Oncovine (Vincristine) + Prednisone = (R-CDOP)
- Rituximab + Cyclophosphamide + Vincristine (Oncovine) + Prednisone = (R-CVP)
- Rituximab + Cyclophosphamide + Prednisone = (R-CP)
- Bendamustine + Rituximab = (BR)
- Rituximab + Fludarabine + Cyclophosphamide = (R-FC)
- Rituximab + Cyclophosphamide + Dexaméthasone = (R-CD)
- Bortezomib (= Velcade) + Dexaméthasone + Riruximab = (BDR)

Attention : l'abréviation ne dit pas tout ; et une même abréviation pour deux patients peut recouvrir des conditions bien différentes en terme de doses, de modes d'administration ,de vitesse de perfusion etc...

## 10. Les facteurs de croissance

A côté des ces molécules qui cherchent à tuer directement ou indirectement les cellules cancéreuses, les patients peuvent recevoir d'autres médicaments, notamment :

- des antihistaminiques, en particulier pour minimiser une éventuelle réaction au Rituximab

- des antibiotiques ou des antiviraux qui apportent une protection contre les infections bactériennes ou virales chez des patients dont l'immunité est affaiblie

Les facteurs de croissance peuvent être utilisé pour relancer ou aider à la fabrication par la moelle osseuse de cellules sanguines dont le nombre a fortement été diminué par la chimiothérapie ou la maladie.

En fonction de la famille de cellules sanguines qui manquent, on peut activer spécifiquement leur production en donnant au patient le facteur de croissance adapté.

Exemples :

Pour activer la production de globules rouges : l'Erythropoïétine (EPO), pour celle des globules blancs : le CSF (pour Colony-stimulating factor), l'interleukine 4 (IL4), l'interleukine 5 (IL5) et l'interleukine 7 (IL7), et pour celle des plaquettes : l'interleukine 6 (IL6) et la thrombopoïétine (TPO).

## 1. Introduction

La vectorisation des médicaments à l'aide des nanotechnologies représente une approche de recherche qui pourrait répondre aux besoins d'innovation en vue de trouver des médicaments plus efficaces et répondant à des besoins thérapeutiques non satisfaits. On présente d'abord la morphologie, l'organisation supramoléculaire et les caractéristiques des nanovecteurs de première, deuxième et troisième génération, qui servent à l'adressage des médicaments. Ces divers nanovecteurs (liposomes, nanoparticules, polymères, etc.) assurent la protection du médicament contre la dégradation par l'environnement biologique, la régulation de la libération de la molécule active par un stimulus externe, l'évasion de la reconnaissance par le système réticulo-endothélial, le contournement des mécanismes de résistance multidrogues de la cellule cancéreuse, et enfin la cible spécifique du médicament sur la cellule malade à l'aide de ligands sélectifs.

Il s'en suit un certain nombre de **conséquences** non négligeables :

- Administration de doses relativement élevées.
- Apparition d'effets indésirables .

Différents **vecteurs** ont été proposés pour **conduire** les médicaments au contact des tissus visés et si possible

jusqu'à l'intérieur de la cellule cible.

## 2. Généralités

### 1.DÉFINITIONS

les formes vécteurs

Nouveaux systèmes particulaires de délivrance de médicaments, sphériques et de taille variable allant de 10 nm à 1 mm pouvant, de par leur taille et leur structure, améliorer l'administration des principes actifs.

### La véctorisation:

Opération visant à moduler et si possible à totalement maîtriser la distribution d'une substance en l'associant à un système approprié appelé : **VECTEUR**.

### **3. PRINCIPE**

Rendre la distribution des médicaments dans l'organisme aussi **indépendante** que possible des propriétés propres à la molécule active ; pour la **soumettre** aux propriétés physico-chimiques d'un vecteur choisi en fonction de la cible visée.

### **4.POTENTIALITÉS D'APPLICATION DES VECTEURS**

- Protéger la molécule active depuis le site d'administration jusqu'au site d'action,
- Améliorer le transport des PA jusqu'à certains sites difficiles à atteindre et de leur pénétration dans les cellules visées,
- Accroître la spécificité d'action, efficace et régulière des PAs au niveau de la cible.
- Diminuer la toxicité pour certains organes par modification de la distribution tissulaire des PA

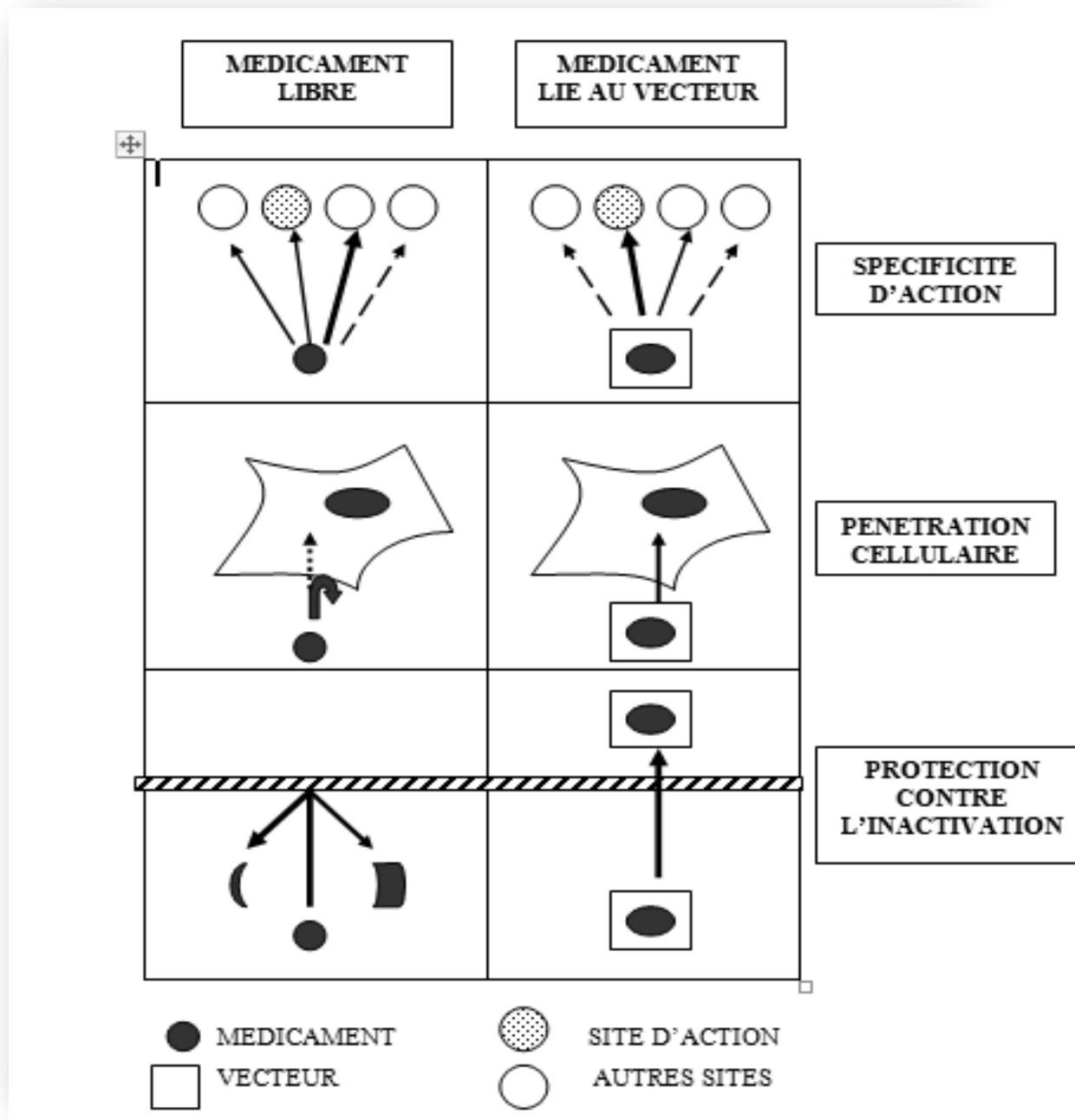


Figure VI.1 Comparaison entre un médicament libre et vectorisé

## 5. CARACTÉRISTIQUES D'UN BON VECTEUR

- Atoxique

- Biodégradable
- De taille convenable permettant
  - ✓ Incorporation d'une gamme de principes actifs.
  - ✓ Internalisation de la molécule dans la cellule cible.
- Liaison PA-VECTEUR stable mais réversible.
- Protection de la molécule active du site d'administration jusqu'à la cible visée.

Fabrication facile.

Un bon vecteur devra être biocompatible, stable, sûr, efficace, adapté au principe actif, capable de le stocker en quantité suffisante et de le relarguer de manière désirée, sa synthèse ne doit pas poser de problème industriellement.

Plusieurs générations de stratégies se sont succédé, mettant en jeu des vecteurs plus ou moins performants. Les premiers avaient une surface non modifiée, la deuxième génération était "furtive" grâce à la pégylation par exemple, qui prolonge leur durée de vie dans le système sanguin, limitée par la réponse immunitaire. La troisième génération porte en plus des molécules de surface permettant de faire du ciblage<sup>2</sup>. Il est également envisagé de combiner thérapie et imagerie grâce à l'encapsulation simultanée d'un principe actif et d'agent d'imagerie. L'utilisation de vecteurs sensibles à des stimuli tels que le pH ou la

température peut également permettre d'accélérer le relargage ou de le provoquer à l'endroit désiré.

Il est en général utile de charger au maximum les vecteurs en principes actifs. Les paramètres permettant de quantifier cela sont : le taux de charge (masse de principe actif rapportée à la masse de vecteur) et l'efficacité de charge (masse de principe actif chargée rapportée à la masse de principe actif totale engagée), tous les deux étant exprimés en pourcentages. Pour maximiser ces paramètres avec un vecteur donné, on augmente progressivement la quantité de principe actif engagée.

## **6. CLASSIFICATION DES VECTEURS**

**Vecteurs synthétiques** : Il peut s'agir de systèmes micellaires variés, notamment des liposomes, des nano ou micro-particules, etc. La nature chimique de ces vecteurs est également variable : des systèmes lipidiques (phospholipides) aux particules inorganiques en passant par des polymères. L'échelle de taille est large : de 50 nm à 1 mm selon la voie d'administration. Le choix et la synthèse de ces vecteurs doit intégrer les contraintes liées au principe actif : solubilité, stabilité et toxicité.

- a. **Selon la structure** : macromolécules, vésicules, particules .
- b. **Selon les potentialités** : 1<sup>ère</sup> , 2<sup>ème</sup> , 3<sup>ème</sup> génération .

Tableau VI.1 Classification Des Vecteurs

Diamètre	> 1 µm	< 1 µm	< 1µm
Génération	1 <sup>ère</sup>	2 <sup>ème</sup>	3 <sup>ème</sup>

Cible	Tissus	Tissus		Cellules
<b>Exemples</b>	Microcapsules et microsphères pour chimio-embolisation.	<b>Passif.</b> Erythrocytes, liposomes, nanocapsules, pH sensible, nanospheres.	<b>Actif</b> Liposomes thermo-ou magnétiques.	Anticorps monoclonaux, vecteurs de deuxièmes générations pilotés par des anticorps monoclonaux.

### Structure et taille

- Composées d'un matériau enrobant constitué de **polymères** synthétiques ou naturels ou encore de **lipides** et, en général, d'une matière active.
- Présentent une taille comprise entre **1 et 1000 µm**.
- 02 types sont distingués:
  - Les **microcapsules**

Les **microsphères**.

- **LES MICROCAPSULES**

Systèmes **creux** formés d'un réservoir délimité par une paroi **polymérique** dans laquelle se trouve le principe actif à l'état solide ou liquide.

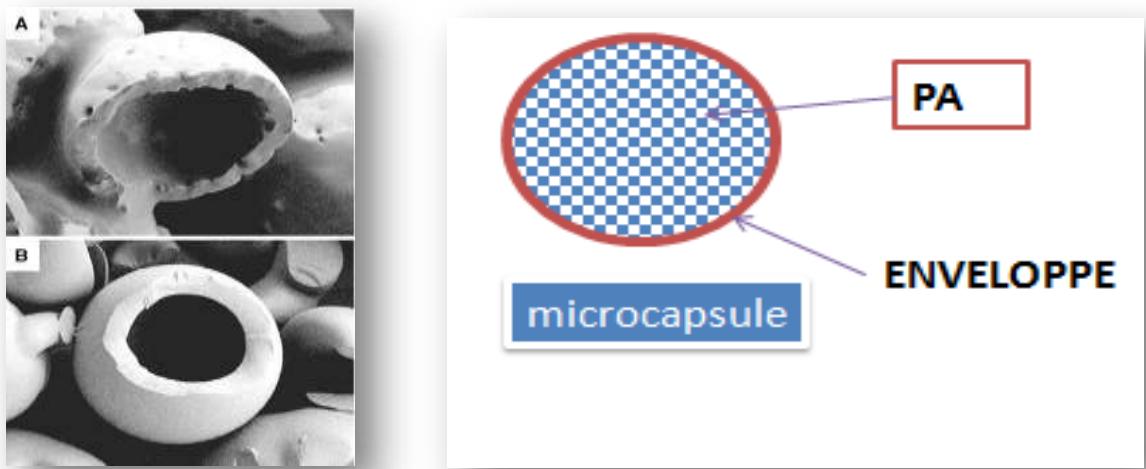


Figure VI.2 les microcapsules

- **LES MICROSPHÈRES**

Systèmes **pleins** formés d'une **matrice polymérique** dans laquelle le principe actif est dispersé ou dissous.



Figure VI.3 les microsphères

- **Matériaux constitutifs**

Ces systèmes sont obtenus typiquement par auto-organisation de copolymères à bloc amphiphiles<sup>7</sup>. Le choix des polymères doit prendre en compte de nombreuses contraintes liées à la biocompatibilité, biodégradabilité et au processus utilisé pour charger en principe actif les systèmes micellaires obtenus. Les micelles contiennent un cœur hydrophobe utilisé pour stocker des molécules hydrophobes<sup>6</sup>. Les polymersomes, de taille plus importante, possèdent une structure cœur/écorce adaptée à tous types de molécules. Il s'agit de vésicules constitués de polymères synthétiques contrairement aux liposomes<sup>6</sup>. La morphologie du polymersome (sphérique à cylindrique) peut être contrôlée par la part relative de chaque bloc du copolymère amphiphile<sup>6</sup>. Les polymersomes sont plus stables que les liposomes et le relargage est contrôlé par la dégradation du polymère. Ils ont montré leur efficacité par rapport à un principe actif anticancéreux libre : le paclitaxel et la doxorubicine encapsulés dans des polymersomes ont permis de réduire la taille d'une tumeur sous cinq jours<sup>6</sup>.

- **Composés non polymériques**

La cire de carnauba et l'alcool cétylique officinal

- **Les Polymères**

- Naturelle (gélatine, chitosane, alginate de sodium, agarose, sérum albumine ...)
- Hémi synthétique (dérivés de la cellulose )
- Synthétique : Homopolymères et copolymères des acides lactique et glycolique (PLA, PLGA)

**c . Vecteurs issus de virus ou d'êtres vivants**

Les vecteurs viraux sont issus de la capsule de virus (partie qui assure le ciblage). On les obtient par récupération de virus dans les cellules hôtes, réPLICATION et suppression de la partie virulente. Les principaux sont :

- les rétrovirus (voie sanguine)
- les adénovirus (ciblent les poumons)
- les virus dérivés de l'herpès (ciblent les ganglions, les cellules neuronales)
- les virus adéno associés AAV
- Ils permettront de corriger un gène (thérapie génique) ou d'en inactiver une partie (thérapie antisens). Une partie de l'ADN viral est ainsi remplacée par un gène qui sera acheminé par le vecteur dans les cellules de l'organisme. La taille de gène qui peut être modifiée, le type de cellule cible, le caractère définitif ou non du traitement ainsi que les risques varient avec le type de vecteur viral employé.

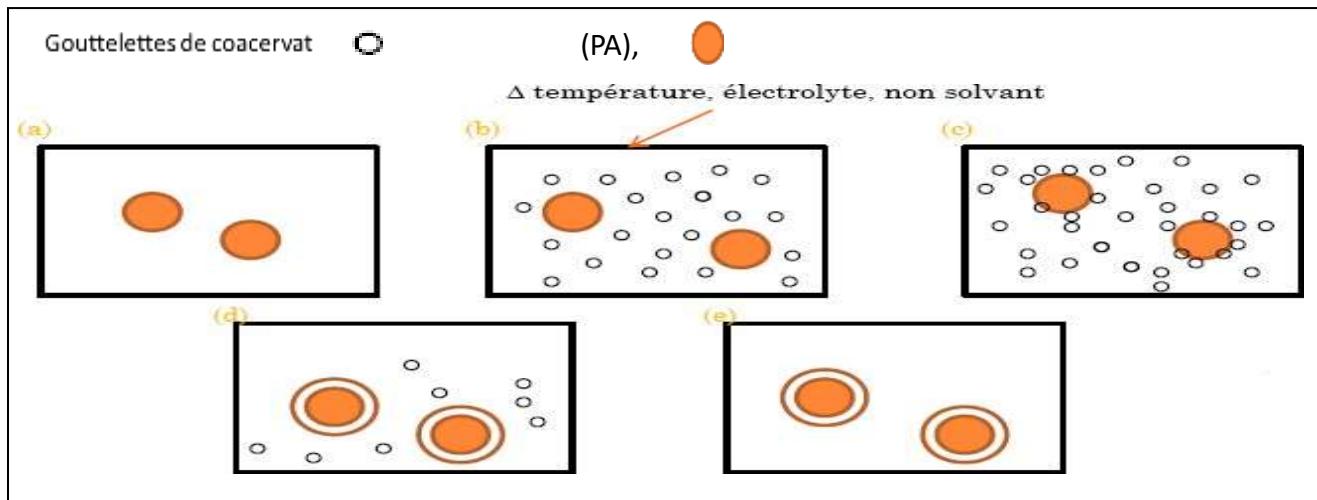
L'utilisation de bactériophages ou de bactéries est également à l'étude.

- **Procédés de fabrication**

### **Microencapsulation en milieu dispersant liquide :**

- **Emulsion et évaporation-extraction de solvant**
- **Gélification thermique**

- **Microencapsulation en milieu dispersant gazeux**



- (a) : dispersion du PA dans la solution du polymère
- (b) : formation des gouttelettes de coacervat
- (c) : dépôt du coacervat
- (d): Fusion des gouttelettes de coacervat et formation d'un enrobage continu
- (e): Solidification de l'enveloppe

Figure VI.4 Microencapsulation en milieu dispersant liquide

## **LES LIPOSOMES**

Les liposomes sont des vésicules sphériques constituées de bicouches lipidiques et de taille allant de quelques dizaines à quelques milliers de nm de diamètre<sup>3</sup>. Ils ont une grande capacité de stockage mais généralement insuffisante pour les molécules de grande taille comme les protéines<sup>4</sup>. Des molécules hydrophiles peuvent être stockées dans le cœur hydrophile, tandis que des molécules hydrophobes peuvent se placer au niveau des bicouches hydrophobes. Les molécules neutres se placent à l'interface entre les deux. On peut obtenir des liposomes par hydratation de films phospholipidiques<sup>5</sup> ou

d'autres méthodes. Ils comportent plusieurs bicouches lipidiques séparées par des couches d'eau et sont dits MLV. Un traitement permet d'obtenir à partir de ces derniers des liposomes de taille homogène et avec une unique bicouche lipidique : on parlera de SUV ou de LUV selon la taille des liposomes en question<sup>3</sup>. Le mode de préparation des liposomes (avec encapsulation simultanée ou non), leur composition et leur taille ont une incidence sur la quantité de principe actif encapsulé. Ils ont la propriété d'être biocompatibles et de ne pas (ou peu) induire de réactions toxiques, allergiques ou antigènes inappropriées<sup>1</sup>. Ils subissent de la biodégradation, protègent le principe actif et peuvent le délivrer à plusieurs types de cellules (possibilité de faire du ciblage)<sup>6</sup>. Les liposomes fusionnent avec les membranes cellulaires de l'organisme ou sont endocytées, ce qui permet de délivrer la molécule chargée. Un défaut majeur est la rapidité de leur opsonisation et leur incapacité à atteindre des cellules extra-vasculaires (des administrations cutanées sont bien sûr possibles)<sup>6</sup>

Selon sa nature ,le PA peut se loger soit dans la cavité aqueuse soit dans la paroi lipidique.

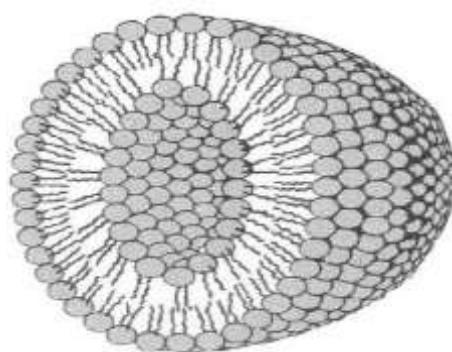


Figure VI.5. LES LIPOSOMES

#### ▪ **Méthode de Bangham**

- ✓ Dissolution des lipides dans un solvant organique
- ✓ Evaporation sous vide du solvant organique

- ✓ Dispersion des lipides séchés dans une solution aqueuse de PA à encapsuler
- ✓ Élimination des substances non encapsulées par des techniques de séparation

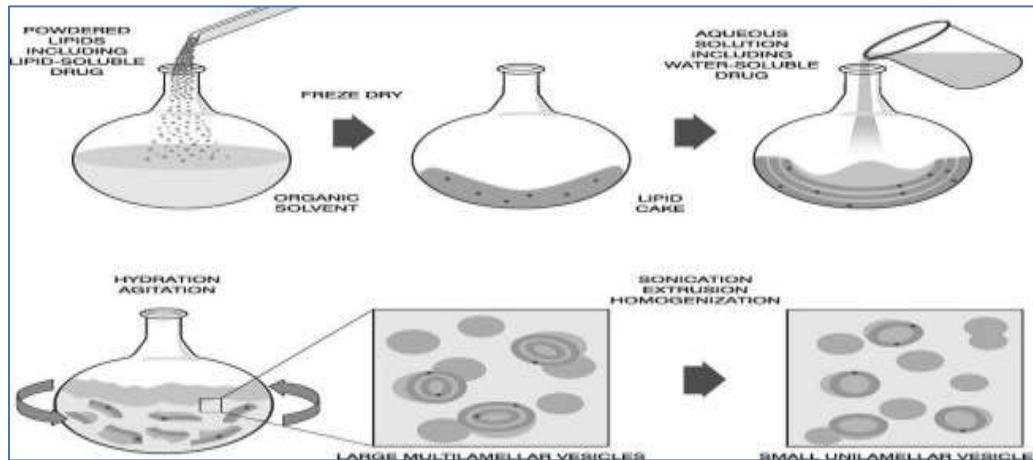


Figure VI.6 Méthode de Bangham

#### ▪ Polymères utilisés

- ✓ Polymères synthétiques biodégradables

- Polyalkylcyanoacrylate.
- Polybutylcyanoacrylate.

- ✓ Polymères naturelles

- Albumine
- Gélatine

## 7. APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

- Chimiothérapie anticancéreuse : (Doxoribucine)
  - ✓ Diminution de la toxicité cardiaque de la doxoribucine.
  - ✓ Ciblage du cancer du foie et de la rate.
  - ✓ Thérapie antimicrobienne : (amphotéricine B)
  - ✓ Augmentation de l'activité antimicrobien par :
    - amélioration de la diffusion intracellulaire d'antibiotiques
    - Diminution de la toxicité rénale de l'amphotéricine B

## Références bibliographiques

- Serge Kirkiacharian, Guide de chimie médicinale et médicaments, Lavoisier, 2010, 900 p. (ISBN 978-2-7430-1906-8).
- Roland Barret, Principes fondamentaux de chimie thérapeutique : Médicaments, propriétés physico-chimiques, prodrogues, pharmacophore, coll. « Chimie », septembre 2018, ISTE Editions ,(ISBN 978-1-78406-481-5).
- Graham L. Patrick, Chimie Pharmaceutique, éditions de Boeck Supérieur, (ISBN 9782744501548).
- Rueil-Malmaison, Médicaments Groupe Liaisons, 2007, 867 p. (ISBN 978-2-915585-41-4).
- Jacques Beaulieu, Ces médicaments qui ont changé nos vies, Éditions Multimondes, 2014, 182 p. (ISBN 978-2-89544-478-7)
- Claude Bohuon et Claude Monneret, Fabuleux hasards Histoire de la découverte de médicaments, EDP Sciences, 2014, 140 p. (ISBN 978-2-7598-0378-1)
- Serge Kirkiacharian, Guide de chimie médicinale et médicaments, Lavoisier, 2010, 869 p. (ISBN 978-2-7430-1906-8)
- Luc Perino, Une brève histoire du médicament, L'œil Neuf Éditions, 2009, 137 p. (ISBN 978-2-915543-29-2)
- Ministère des Solidarités et de la Santé, « Principe actif ou substance active », sur solidarites-sante.gouv.fr, 13 juin 2016 (2020).
- Vega Anne, « Positivisme et dépendance : les usages socioculturels du médicament chez les médecins généralistes français », Sciences sociales et santé, 3/2012 (Vol. 30), p. 71, DOI : 10.3917/ss.303.0071.
- Mathieu Guerriaud, « Droit pharmaceutique », Elsevier Masson, 2016 (ISBN 9782294747564,
- cf. Sébastien Dalgalarondo & Philippe Urfalino, « Choix tragique, controverse et décision publique. Le cas du tirage au sort des malades du sida », Revue française de sociologie, vol. 41, n° 1, 2000, p. 141
- Jacques-Antoine Robert et Alexandre Regnault, Médicaments : les règles du jeu,
- Hogerzeil HV. The concept of essential medicines: lessons for rich countries. BMJ. 2004; 329 (7475):1169-72 (<https://doi.org/10.1136/bmj.329.7475.1169>).
- Bazargani YT, Ewen M, de Boer A, Leufkens HG, Mantel-Teeuwisse AK. Essential medicines are more available than other medicines around the globe. PLoS One. 2014; 9(2): e87576 (<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087576>).
- Maiti R, Bhatia V, Padhy BM, Hota D. Essential Medicines: An Indian Perspective. Indian J Community Med. 2015; 40(4):223-32 (<https://doi.org/10.4103/0970-0218.164382>).

- Gustafsson LL, Wettermark B, Godman B, Andersen-Karlsson E, Bergman U, Hasselstrom J et al. The ‘wise list’ – a comprehensive concept to select, communicate, and achieve adherence to recommendations of essential drugs in ambulatory care in Stockholm. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2011; 108 (4):224-33 (<https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2011.00682.x>).
- Moja L, Zanichelli V, Mertz D, Gandra S, Cappello B, Cooke GS et al. WHO’s essential medicines and AWaRe: recommendations on first- and second-choice antibiotics for empiric treatment of clinical infections. *Clin Microbiol Infect.* 2024; 30 Suppl 2: S1-s51 (<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2024.02.003>).
- Kaddurah-Daouk R, Kristal BS, Weinshilboum RM, « Metabolomics: a global biochemical approach to drug response and disease », *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, vol. 48, 2008, p. 653– 83 (PMID 18184107, DOI 10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094715)
- Kaddurah-Daouk R, Weinshilboum RM, « Pharmacometabolomics: implications for clinical pharmacology and systems pharmacology », *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, vol. 95, n° 2, février 2014, p. 154– 67 (PMID 24193171, DOI 10.1038/clpt.2013.217, S2CID 22649568)
- Bensegueni Tounsi L, 2013-2014: Cours pharmacologie générale, 3ème année Docteur vétérinaire - ISVK Constantine.
- Benyoussef S., Belguith J., Hadjji R., 2015-2016: Introduction a l’enseignement de pharmacie cours de Pharmacie & Toxicologie 2ème année DV. Ecole nationale de médecine vétérinaire de Sidi Thabet, Tunisie
- Bousquet-Mélo A, 2007: Cours pharmacologie générale, école nationale vétérinaire de Toulouse
- Chaubaud M, 2010: La caféine, Antenne Médicale de prévention du Dopage (AMPDLR), Longuedoc Roussillion.
- Dominique P, 2002: Pharmacologie. (ed.). Vuibert.
- El yamani M et Seret C, 2012: La toxicologie, Agence Française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail
- Goole J., 2008: Développement et évaluation de mini comprimé flottants à libération prolongée », thèse de doctorat en science pharmaceutique, université de Bruxelles
- Langer R., 1990.: New methods of drug delivery. *Science* 249: 1527-1533.
- Lechat P, 2006: Pharmacologie, Niveau DCEM1, Université Pierre et Marie Curie, Service de pharmacologie
- Le Hir, 2001: Principes méthodologiques généraux pour la recherche et l'évaluation relatives à la médecine traditionnelle. Organisation mondiale de la Santé Genève.
- Lezzar N, 2007-2008: Cours pharmacologie générale, 2ème année vétérinaire lMD- ISVK Constantine.
- Meissonnier I, Devisme PH et Join-Lambert P, 1997: Livre : Dictionnaire des médicaments vétérinaires: DMV, page:18, édition des points vétérinaire.

- Montrsruc J L, 2014: Lexique de pharmacologie médicale; Laboratoire de Pharmacologie Médicale et Clinique Faculté de Médecine. TOULOUSE
- Vercauteren J, 2011: Plan formule et illustrations du cours de Pharmacognosie - Formation Commune de Base édition. Université Montpellier I. Laboratoire de Pharmacognosie.2ème cycle des études de Pharmacie.
- Viau C, Tardif R, 2003: Chapitre 5: Toxicologie, article: Paris In : Environnement et santé publique - Fondements et pratiques.
- Wehrlé P, 2012: Formes pharmaceutiques et voies d'administration pharmacologie et thérapeutique - IFSI s1 faculté de pharmacie – université de Strasbourg
- Garnier M., Delamare J., Dictionnaire illustré des termes de médecine, 30e éd., Paris, Éd. Maloine, Paris, 2002, 1088 p. (ISBN 978-2-224-03092-6)
- G. A. Patani et E. J. LaVoie, Bioisosterism: A Rational Approach in Drug Design, Chem. Rev., 1996, 96, 3147-3176, DOI 10.1021/cr950066q
- Danail Bonchev et D.H. Rouvray, Chemical Graph Theory: Introduction and Fundamentals, Gordon and Breach Science Publishers, 1990 (ISBN 0-85626-454-7).
- E. K. Freyhult, K. Andersson et M. G. Gustafsson, Structural modeling extends QSAR analysis of antibody-lysozyme interactions to 3D-QSAR, J. Biophys., 2003, 84, p. 2264-2272, PMID 12668435 [archive]
- Roberto Todeschini et Viviana Consonni, Handbook of Molecular Descriptors, Wiley-VCH, 2000 (ISBN 3527299130)
- Richard O. Duda, Peter E. Hart, David G. Stork, Pattern Classification, Wiley-interscience, 2001 (ISBN 0-471-05669-3)
- A. Leach, Molecular Modelling: Principles and Applications, Prentice Hall, 2001 (ISBN 0-582-38210-6)
- Schölkopf, B., K. Tsuda et J. P. Vert, Kernel Methods in Computational Biology, MIT Press, Cambridge, MA, 2004.
- Gusfield, D., Algorithms on Strings, Trees, and Sequences: Computer Science and Computational Biology, Cambridge University Press, 1997 (ISBN 0-521-58519-8)
- C. Helma (éd.), Predictive Toxicology, CRC, 2005 (ISBN 0-8247-2397-X)
- S. A. Wildman et G. M. Crippen, Prediction of Physicochemical Parameters by Atomic Contributions, J. Chem. Inf. Comput. Sci., 1999, 39, 868-873, DOI 10.1021/ci9903071
- Thomas Seidel, Oliver Wieder, Arthur Garon et Thierry Langer, « Applications of the Pharmacophore Concept in Natural Product inspired Drug Design », Molecular Informatics, vol. 39, n° 11, novembre 2020, p. 2000059 .
- Deborah Giordano, Carmen Biancaniello, Maria Antonia Argenio et Angelo Facchiano, « Drug Design by Pharmacophore and Virtual Screening Approach », Pharmaceuticals, vol. 15, n° 5, 23 mai 2022, p. 646 (ISSN 1424-8247, PMID 35631472, PMCID PMC9145410, DOI 10.3390/ph15050646,
- Shuker SB, Hajduk PJ, Meadows RP, Fesik SW. Discovering high-affinity ligands for proteins: SAR by NMR. Science 1996 ; 274 : 1531–1534.

- Kuo LC. Fragment-based drug design : tools, practical approaches and examples. *Methods in enzymology*, vol. 493. London : Academic Press, 2011 : 592 .
- Congreve M, Carr R, Murray C, Jhoti H. A rule of three for fragment-based lead discovery? *Drug Discov Today* 2003 ; 8 : 876–877.
- Hopkins AL, Groom CR, Alex A. Ligand efficiency: a useful metric for lead selection. *Drug Discov Today* 2004 ; 9 : 430–431.
- Wells JA, McClelland CL. Reaching for high-hanging fruit in drug discovery at protein-protein interfaces. *Nature* 2007 ; 450 : 1001–1009.
- Erlanson DA. Introduction to fragment-based drug discovery. *Top Curr Chem* 2012 ; 317 : 1–32.
- Zartler ED, Shapiro MJ. Fragment-based drug discovery: a practical approach. New York : John Wiley and Sons Ltd, 2008 : 286 p.
- Dalvit C. NMR methods in fragment screening: theory and a comparison with other biophysical techniques. *Drug Discov Today* 2009 ; 14 : 1051–1057.
- Cala O, Guilliere F, Krimm I. NMR-based analysis of protein-ligand interactions. *Anal Bioanal Chem* 2014 ; 406 : 943–956.
- Davies DR. Screening ligands by X-ray crystallography. *Methods Mol Biol* 2014 ; 1140 : 315–323.
- Navratilova I, Hopkins AL. Emerging role of surface plasmon resonance in fragment-based drug discovery. *Future Med Chem* 2011 ; 3 : 1809–1820.
- Maple HJ, Garlish RA, Rigau-Roca L, et al. Automated protein-ligand interaction screening by mass spectrometry. *J Med Chem* 2012 ; 55 : 837–851.
- Meiby E, Simmonite H, Le Strat L, et al. Fragment screening by weak affinity chromatography: comparison with established techniques for screening against HSP90. *Anal Chem* 2013 ; 85 : 6756–6766.
- Silvestre HL, Blundell TL, Abell C, et al. Integrated biophysical approach to fragment screening and validation for fragment-based lead discovery. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013 ; 110 : 12984–12989.
- Hajduk PJ, Huth JR, Tse C. Predicting protein druggability. *Drug Discov Today* 2005 ; 10 : 1675–1682.
- Baker M.. Fragment-based lead discovery grows up. *Nat Rev Drug Discov* 2013 ; 12 : 5–7.
- Scott DE, Coyne AG, Hudson SA, Abell C. Fragment-based approaches in drug discovery and chemical biology. *Biochemistry* 2012 ; 51 : 4990–5003.
- Tsai J, Lee JT, Wang W, et al. Discovery of a selective inhibitor of oncogenic B-Raf kinase with potent antimelanoma activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008 ; 105 : 3041–3046.
- Barelier S, Krimm I. Ligand specificity, privileged substructures and protein druggability from fragment-based screening. *Curr Opin Chem Biol* 2011 ; 15 : 469–474.
- Barelier S, Pons J, Marcillat O, et al. Fragment-based deconstruction of Bcl-xL inhibitors. *J Med Chem* 2010 ; 53 : 2577–2588.

- Barelier S, Pons J, Gehring K, et al. Ligand specificity in fragment-based drug design. *J Med Chem* 2010 ; 53 : 5256–5266.
- Barelier S, Linard D, Pons J, et al. Discovery of fragment molecules that bind the human peroxiredoxin 5 active site. *PLoS One* 2010 ; 5 : e9744.
- Krimm I, Lancelin JM, Praly JP. Binding evaluation of fragment-based scaffolds for probing allosteric enzymes. *J Med Chem* 2012 ; 55 : 1287–1295.
- Krimm I. INPHARMA-based identification of ligand binding site in fragment-based drug design *Med Chem Commun* 2012 ; 3 : 605–610.
- Aguirre C, ten Brinck T, Walker O, et al. Bcl-xL conformational change upon fragment-binding revealed by NMR. *PLoS One* 2013 ; 8 : e64400.
- Mullard A. Protein-protein interaction inhibitors get into the groove. *Nat Rev Drug Discov* 2012 ; 11 : 173–175.
- Morley AD, Pugliese A, Birchall K, et al. Fragment-based hit identification: thinking in 3D. *Drug Discov Today* 2013 ; 23 : 1221–1227.
- Shayne C. Gad, *Handbook of pharmaceutical biotechnology*, John Wiley and Sons, 2007, 1659 p. (ISBN 978-0-471-21386-4 et 0-471-21386-1,
- Kewal K. Jain, *Drug delivery systems*, Springer, 2008, 251 p. (ISBN 978-1-58829-891-1 et 1-58829-891-4.
- Monika Schäfer-Korting, *Drug Delivery*, Springer, 2010, 480 p. (ISBN 978-3-642-00476-6 et 3-642-00476-8.
- Tsuneya Ikezu et Howard E. Gendelman, *Neuroimmune Pharmacology*, Springer, 2008, 827 p. (ISBN 978-0-387-72572-7 et 0-387-72572-5,