

UE 91 – Exercices d'application
Orientation Pharmacie hospitalière,
Biologie médicale et Recherche



Dr. C. TRAN

CHIMIE THÉRAPEUTIQUE
Partie I



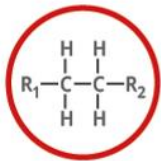
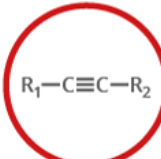
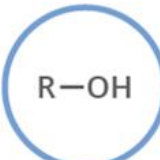
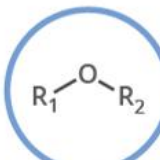
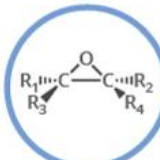
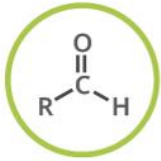
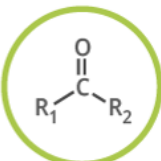
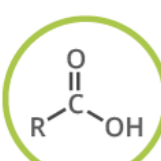
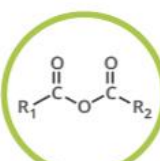
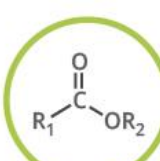
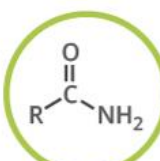
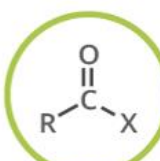
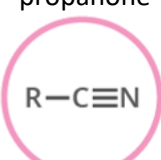
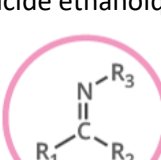
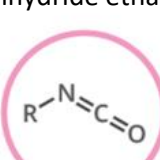
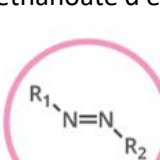
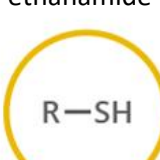
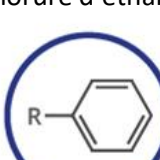
**PRINCIPALES PROPRIÉTÉS STRUCTURALES ET
PHYSICO-CHIMIQUES DES FONCTIONS
ORGANIQUES :**

alcool, phénol, amine, thiol, aldéhyde, cétone et acide
carboxylique.

**STÉRÉOISOMÉRIES
RELATIONS STRUCTURE - PROPRIÉTÉS
PHYSICOCHIMIQUES**

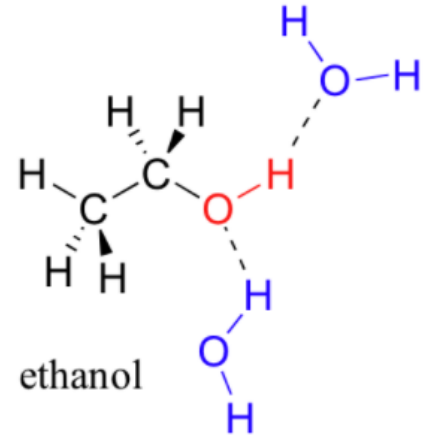
EXERCICES

PRINCIPAUX GROUPES FONCTIONNELS DE LA CHIMIE ORGANIQUE

● Hydrocarbures	● Oxygénés	● Halogénés	● Carbonylés	● Azotés	● Soufrés	● Aromatiques
 ALCANE Suffixe : -ane Ex.: éthane	 ALCÈNE : -ène éthylène	 ALCYNE : -yne éthyne	 ALCOOL : -ol éthanol	 ÉTHER : dialkyléther diéthyléther	 ÉPOXYDE : oxirane oxyde d'éthylène	 HALOGÉNURE D'ALKYLE : -halo chloroéthane
 ALDÉHYDE : -al éthanal	 CÉTONE : -one propanone	 ACIDE CARBOXYLIQUE : acide ...oïque acide éthanoïque	 ANHYDRIDE : anhydride ...oïque anhydride éthanoïque	 ESTER : ...oate d'...yle éthanoate d'éthyle	 AMIDE : - amide éthanamide	 HALOGÉNURES D'ACYLE : halogénure de ...oyle chlorure d'éthanoyle
 AMINE : - amine éthanamine	 NITRILE : - nitrile éthanenitrile	 IMINE : -imine éthanimine	 ISOCYANATE : isocyanate de ...yle isocyanate d'éthyle	 COMPOSÉS AZO : azo azoéthane	 THIOL : -thiol méthanethiol	 ARENE : -yl benzène éthyl benzène



- ❑ **Premiers termes** (jusqu'à 10 d'atomes de C) **liquides** (T et p ambiantes) : *rôle des liaisons hydrogène* par rapport aux hydrocarbures).
Au-delà : **solides**.
- ❑ Les alcools légers sont **miscibles avec l'eau** et avec de nombreux SO.
Cas de l'**octanol** (très peu soluble ; détermination du **log P**)
- ❑ Les alcools sont de **bons solvants protiques** (donneurs/accepteurs de liaison hydrogène).



Solvants protiques et aprotiques

- Les solvants :

- **Protique/aprotique** : lié à leur capacité de faire ou non des liaisons hydrogène

→ Protique donne, aprotique ne donne pas

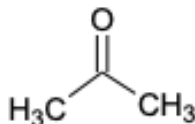
- **Polaire/apolaire** : lié à l'existence d'un moment dipolaire

→ Polaire possède, apolaire ne possède pas

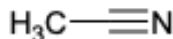
-> *Solvant aprotique polaire :*



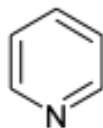
THF (tétrahydrofurane)



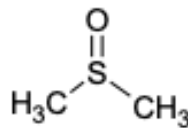
acétone



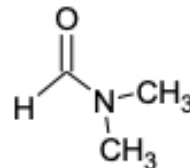
acétonitrile



pyridine

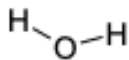


DMSO (diméthylsulfoxyde)

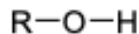


DMF (diméthylformamide)

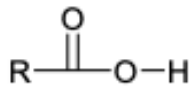
-> *Solvant protique polaire :*



Eau

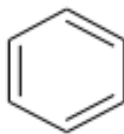


Alcool



Acide carboxylique

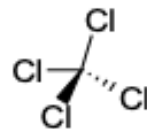
-> *Solvant aprotique apolaire :*



Benzène



Cyclopentane

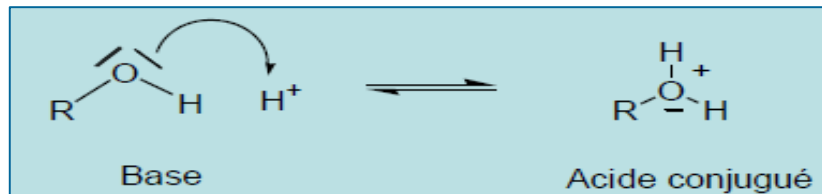


Tétrachlorure de carbone



☐ **Amphotère**, un alcool se comporte à la fois comme base ou acide.

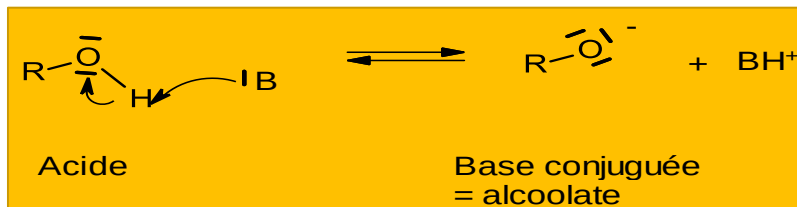
BASE



pKa = -2

Nécessité d'un acide fort pour protoner (H_2SO_4 : pKa = -9)

ACIDE



pKa = 16

*Nécessité d'une base très forte pour obtenir l'alcoolate (NaH : pKa = 37 ;
 RMgX : pKa = 40 ; mais non NaOH : pKa = 15,7)*

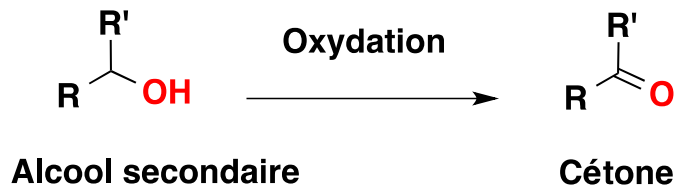
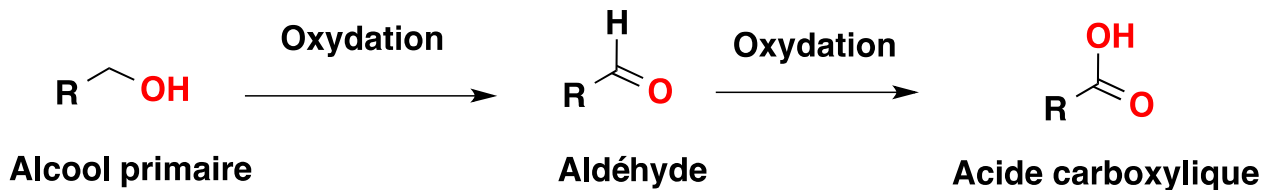


□ Oxydation

Un alcool **primaire** est oxydé en **aldéhyde**, puis en **acide**.

Un alcool **secondaire** est oxydé en **cétone**.

Un alcool **tertiaire** n'est **pas oxydable**.



Les alcools → médicaments



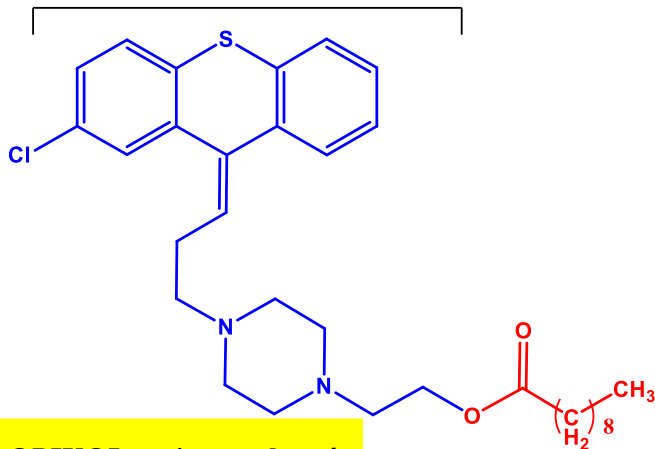
❑ Estérification

- ✓ préparations pour usage parentéral (phosphate, succinate,...)
- ✓ préparations retard (acide gras : œnanthate C7, décanoate C10, palmitate C16,...)

Ex. : zuclopenthixol Clopixol® ACTION PROLONGEE 200 mg/ml sol inj IM

Ind : états psychotiques chroniques 200 à 400 mg toutes les deux à quatre semaines.

Zuclopenthixol



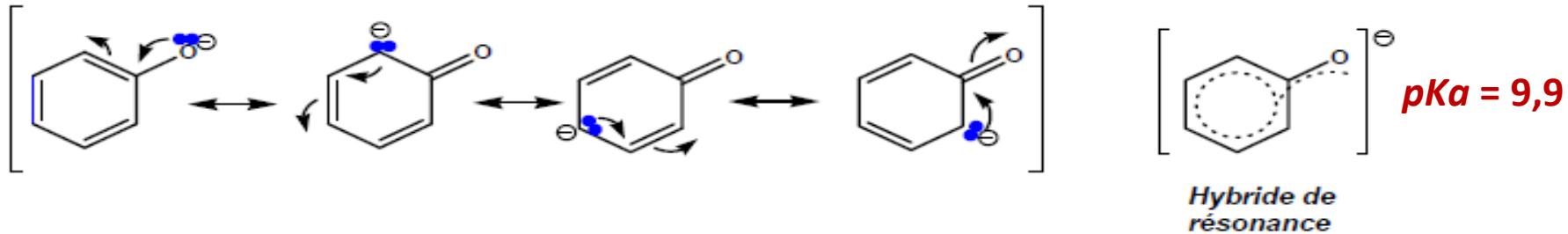
CLOPIXOL action prolongée
Zuclopenthixol décanoate



Les alcools - phénols

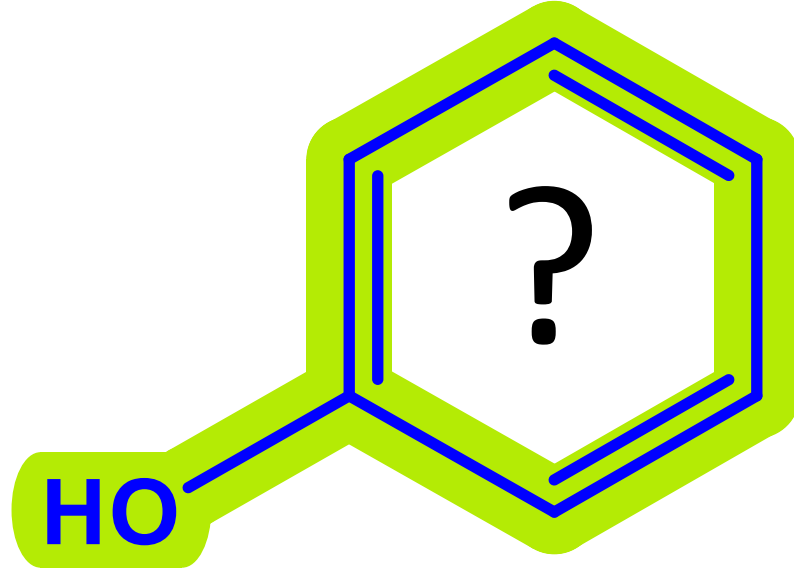
❑ Acidité

Les phénols sont **plus acides que les alcools** en raison de la stabilisation de l'ion **phénate** par mésomérie



Base conjuguée du phénol (ion phénate) stabilisée $\rightarrow$ **acidité plus forte** : donc ***phénate de sodium obtenu avec NaOH , ou Na_2CO_3 ($\text{pK}_a = 10,5$).***

Médicaments contenant un groupement phénol



Médicaments contenant un groupement phénol

Exp...

morphine (action analgésique : douleurs intenses, douleurs cancéreuses)

hydromorphone

naloxone (naloxone est un **antagoniste pur** et spécifique des morphinomimétiques)

estradiol (carences estrogéniques de la ménopause, contraception en assoc.)

diéthylstilbestrol (cancer de prostate)

raloxifène (prise en charge d'ostéoporoses)

propofol (agent anesthésique intraveineux d'action rapide)

paracétamol

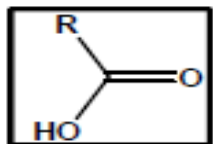
salbutamol (antiasthmatique)

salmétérol (antiasthmatique)

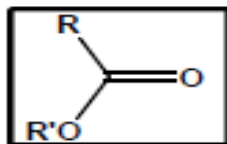
2. Les fonctions organiques oxygénées :

Aldéhydes, cétones et acides carboxyliques

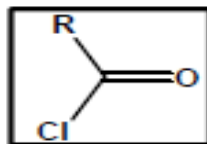
Hybridation sp^2 des atomes de C et d'O



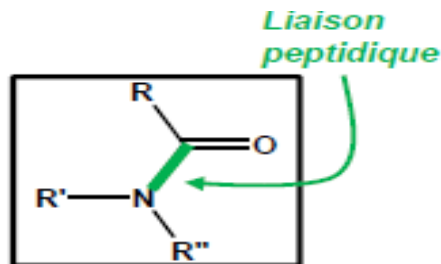
Acide
carboxylique



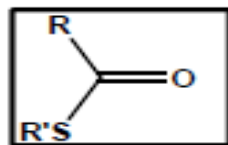
Ester



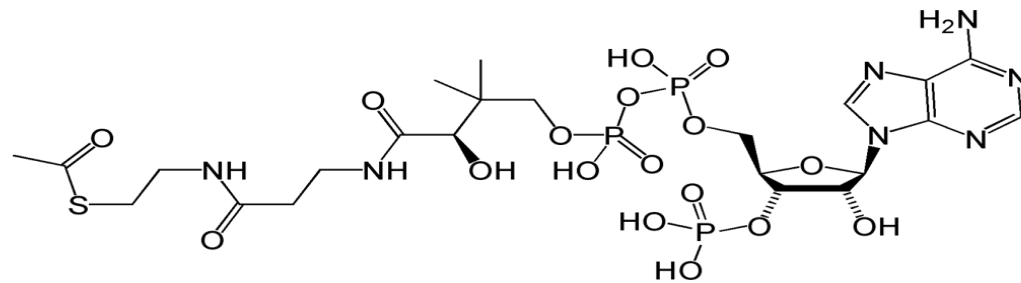
Chlorure d'acyle
(chlorure d'acide)



Amide



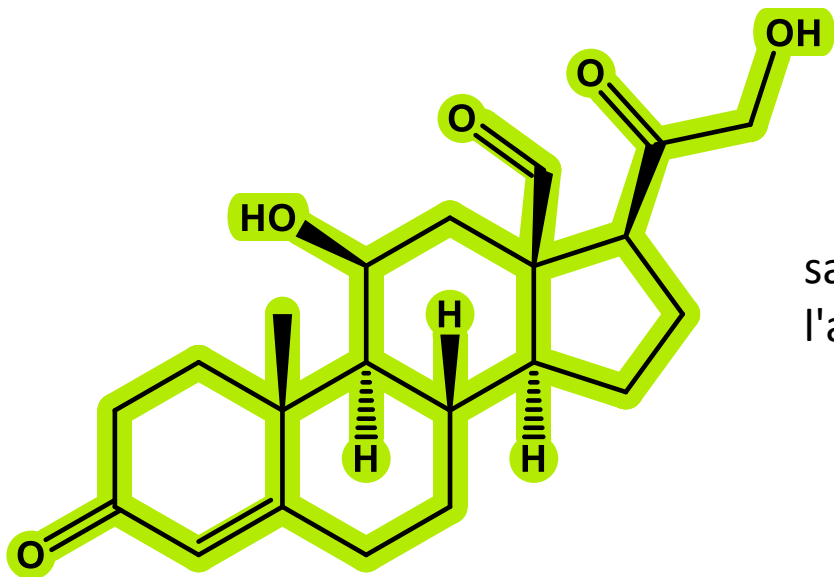
Thioester



AcétylCoenzyme A

2.1. Aldéhydes et cétones

... un aldéhyde physiologique : l'aldostérone

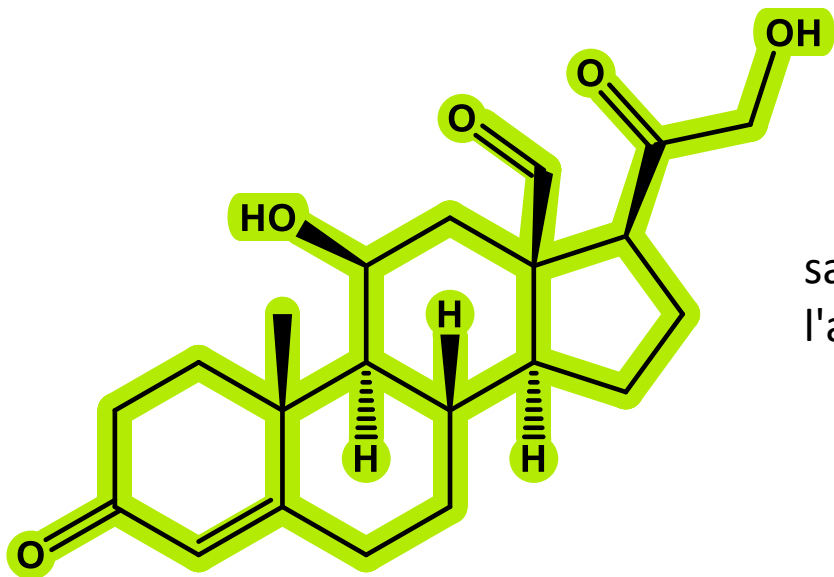


Aldostérone

sa sécrétion est principalement stimulée par l'action de ?

2.1. Aldéhydes et cétones

... un aldéhyde physiologique : l'aldostérone



Aldostérone

sa sécrétion est principalement stimulée par l'action de l'angiotensine II

2.1. Aldéhydes et cétones

Quelles sont les propositions vraies à propos du système rénine / angiotensine / aldostérone ?

- a) La rénine est une enzyme
- b) L'angiotensine II est une enzyme
- c) L'angiotensine II a un effet vasoconstricteur
- d) L'angiotensine I stimule la production d'aldostérone
- e) L'aldostérone augmente la réabsorption des ions Na^+ dans le tubule proximal

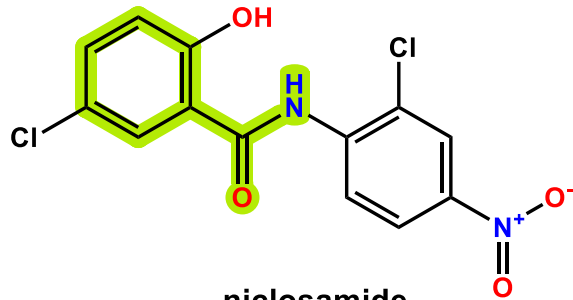
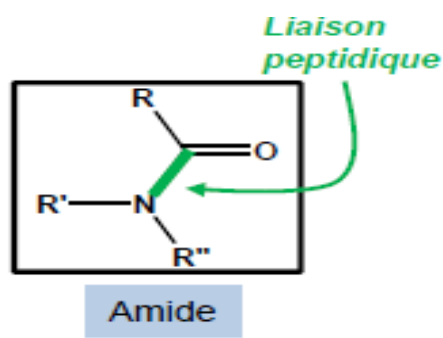
2.1. Aldéhydes et cétones

Quelles sont les propositions vraies à propos du système rénine / angiotensine / aldostérone ?

- a) La rénine est une enzyme
- b) L'angiotensine II est une enzyme
- c) L'angiotensine II a un effet vasoconstricteur
- d) L'angiotensine I stimule la production d'aldostérone
- e) L'aldostérone augmente la réabsorption des ions Na^+ dans le tubule proximal

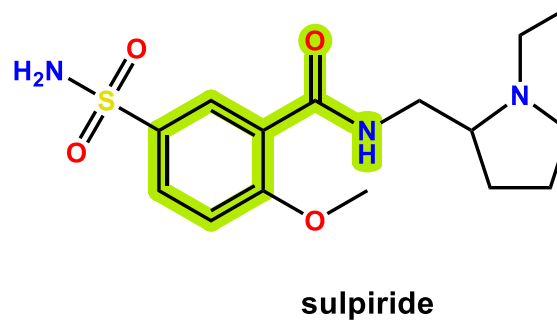
Réponse multiple : **a c**

L'**aldostérone** est une hormone produite par les glandes surrénales. Sa sécrétion est principalement stimulée par l'action de l'angiotensine II, ou par une élévation de la kaliémie (des événements liés à une diminution de la volémie de quelque étiologie que ce soit). Son rôle est de permettre la réabsorption de sodium au niveau du **tubule rénal distal** et de sécréter le potassium dans l'urine afin de maintenir la volémie et la tension artérielle dans les limites physiologiques.



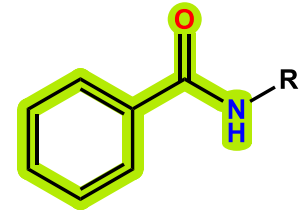
↓

Anthelminthique
(*Tænia*)



↓

antipsychotique neuroleptique
(anxiétés, états psychotiques)

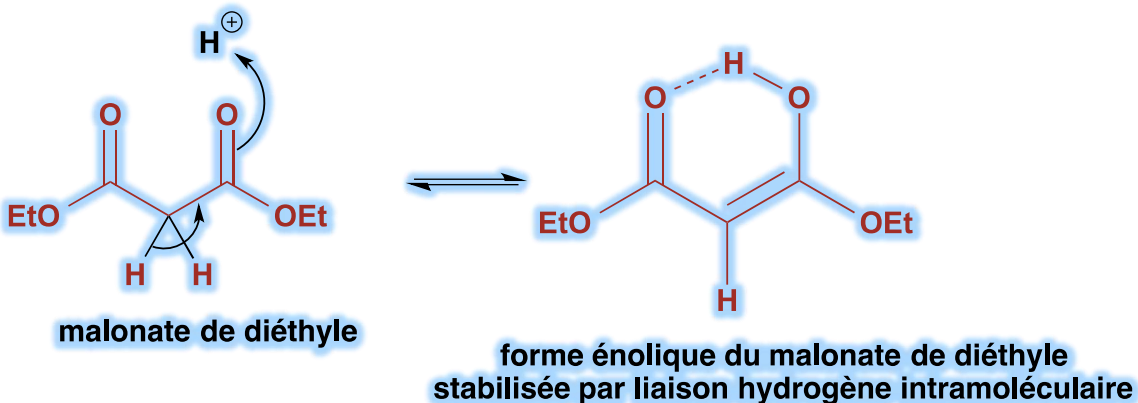


2.1. Aldéhydes et cétones

□ Tautomérisie céto-énolique

liée à la mobilité d'hydrogène en α du carbonyle

Les énols sont les formes tautomères des aldéhydes et des cétones énolisables

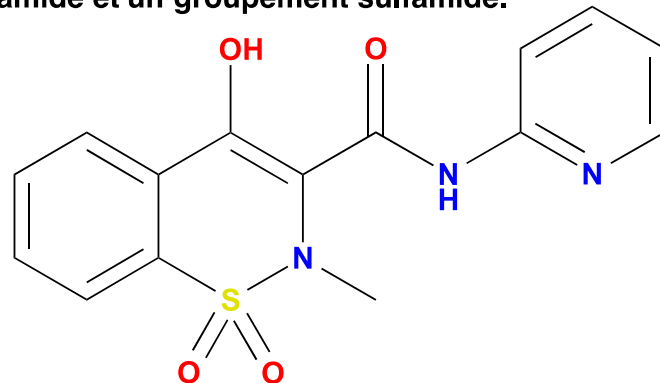


Sel de sodium (= énoles) solubles dans l'eau
Forme injectable

Enols stables

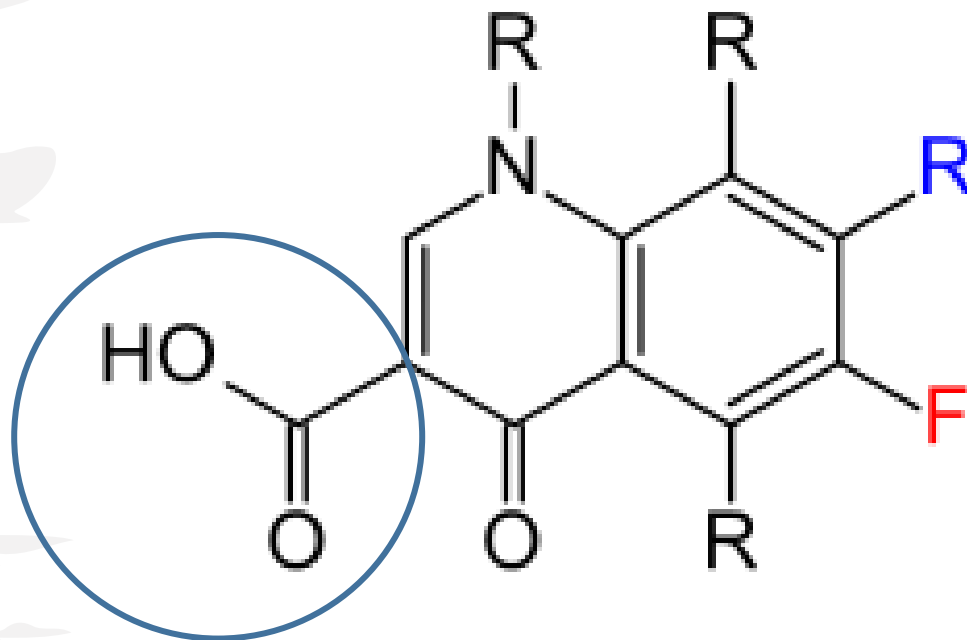
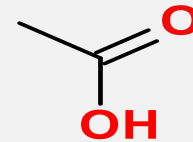
Le piroxicam (Feldène), un médicament anti-inflammatoire (utilisé pour traiter l'arthrite) est un énoI stable fondé sur un composé 1,3-dicarbonylé.

Sa structure comporte aussi un groupement amide et un groupement sulfamide.

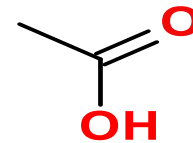


piroxicam : traitement de l'arthrite par une seule prise quotidienne

2.2. Acides carboxyliques

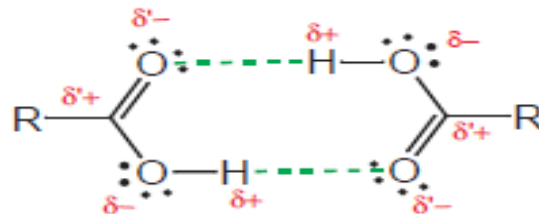


2.2. Acides carboxyliques

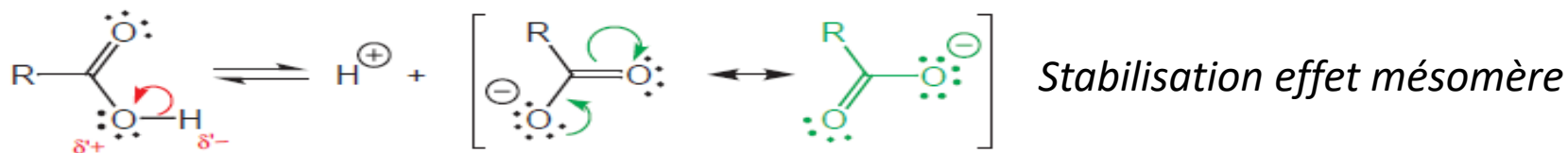


❑ Caractère dipolaire marqué du groupe COOH

qui induit de fortes interactions de type **van der Waals** et la possibilité de former des **liaisons hydrogène** de haute énergie.



Dimère maintenu par 2 liaisons hydrogène



❑ Caractère acide ($\text{pK}_a = 4-5 \gg \text{pK}_a$ d'un alcool) $\rightarrow$ sels hydrosolubles.

Parmi les affirmations suivantes, lesquelles s'appliquent aux fluoroquinolones ?

- a) Toutes les fluoroquinolones sont formellement contre-indiquées chez l'enfant de moins de 15 ans
- b) Ce sont des molécules acides
- c) Elles agissent en inhibant le changement de configuration topologique de l'ADN bactérien
- d) Elles sont normalement actives sur le pneumocoque et *Listeria monocytogenes*
- e) Elles peuvent être employées pour le traitement des infections ostéo-articulaires et génitales

Parmi les affirmations suivantes, lesquelles s'appliquent aux fluoroquinolones ?

- a) Toutes les fluoroquinolones sont **formellement** contre-indiquées chez l'enfant de moins de 15 ans
- b) **Ce sont des molécules acides**
- c) **Elles agissent en inhibant le changement de configuration topologique de l'ADN bactérien**
- d) Elles sont normalement actives sur le pneumocoque et *Listeria monocytogenes*
- e) **Elles peuvent être employées pour le traitement des infections ostéo-articulaires et génitales**

Réponse multiple : **b c e**

a) Contre indications FQ

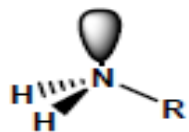
Enfant en période de croissance:

selon rapport bénéfice/risque (arthropathies)

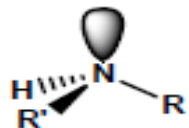
Pas de CI absolue.

- d) Pas tous, résistance à la norfloxacin pour les pneumocoques, pas d'activité sur *Listeria*

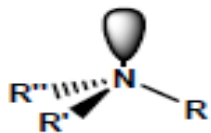
Les fonctions organiques azotées : amines



Amine primaire



Amine secondaire



Amine tertiaire

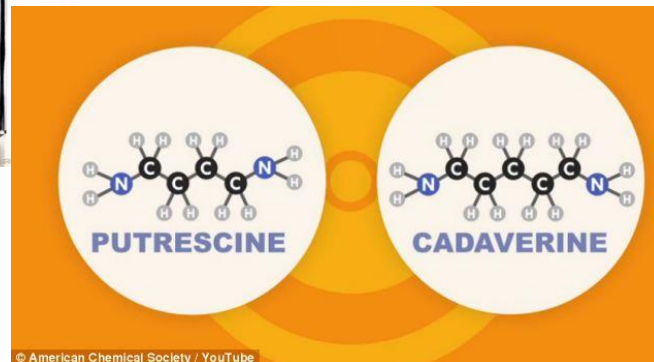


Sel d'ammonium quaternaire



Interconversion rapide

- ☐ Tout comme les alcools et à l'exception de la méthylamine (gaz) :
premiers termes liquides
à T et p ambiantes (rôle de la liaison hydrogène)
- ☐ **Solubilité** dans de nombreux SO.
- ☐ **Chiralité et interconversion**
- ☐ Forte **odeur désagréable** (putrescine, cadavérine).

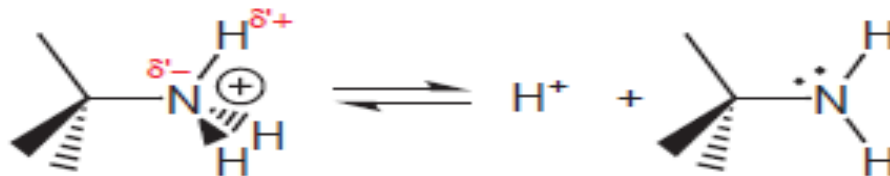


Les fonctions organiques azotées : amines

□ Basicité des amines

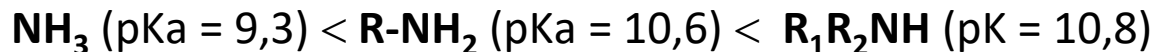
- ✓ liée à l'existence d'un **doublet non liant** sur l'atome N.

Du fait de l'électronégativité plus faible de l'azote,
les **amines sont des bases plus fortes** que les alcools



pKa de l'acide conjugué de l'amine (ammonium) = 10

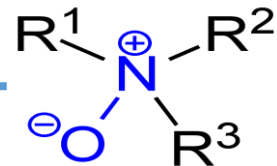
- ✓ **Basicité : ordre de grandeur**



aniline (**amine aromatique**) pKa = 4,6.

- ✓ **Formation de sels hydrosolubles** (chlorhydrates,...)

Les fonctions organiques azotées : amines

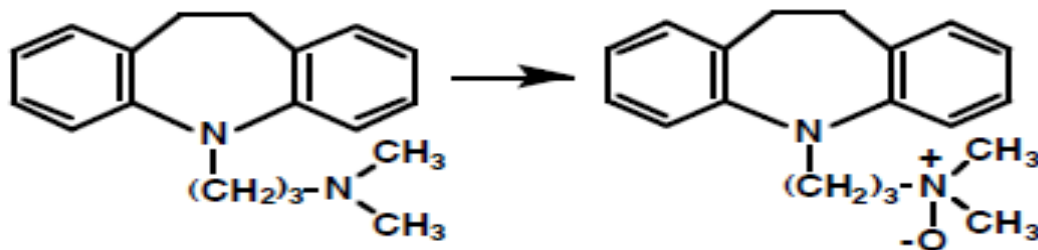


☐ N-Oxydation :

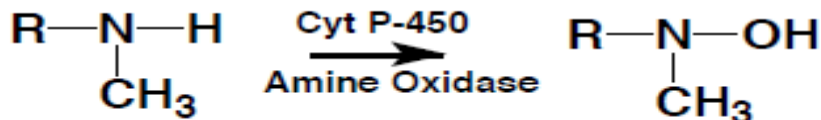
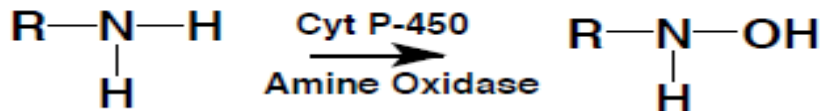
✓ amines N-oxyde

métabolites d'amines tertiaires (*CYP amine oxydase*)

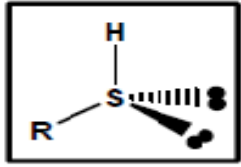
Exemple :



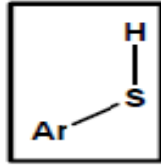
✓ hydroxylamines (amines I et II)



Les fonctions organiques soufrées



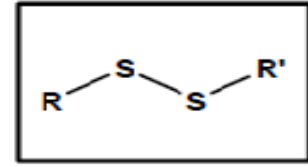
Thiol
(mercaptan)



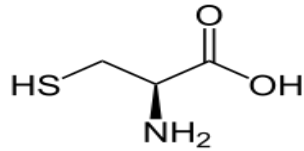
Thiophénol



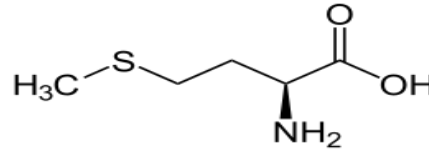
Thioéther



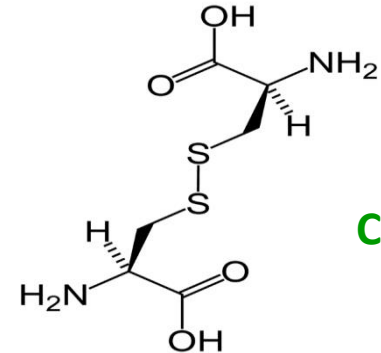
Disulfure



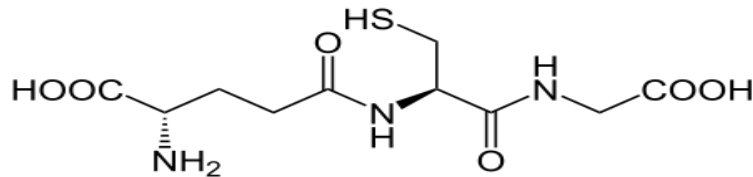
Cystéine



Méthionine



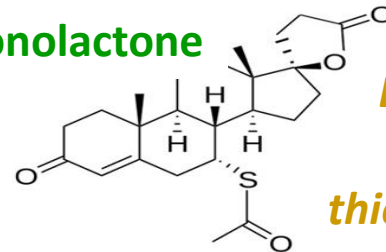
Cystine



Glutathion (GSH)

acide glutamique, cystéine et glycine

Spironolactone



Lactone = ester cyclique

thioester

Monsieur D, 53 ans, éthylique chronique, est admis en réanimation à la 10ème heure d'une intoxication médicamenteuse volontaire par 40 comprimés de Doliprane®, dosés à 1 g de paracétamol par comprimé. Le patient présente à l'admission des nausées, une asthénie et une sensibilité de l'hypocondre droit à la palpation abdominale. Il n'existe aucun signe alarmant, ni hémorragie, ni encéphalopathie hépatique.

Le bilan biologique est le suivant :

Pl Chlorure 98 mmol/L

Pl Sodium 135 mmol/L

Pl Potassium 3,7 mmol/L

Pl Glucose 3,2 mmol/L

Se ALAT 7040 UI/L

Se ASAT 9546 UI/L

Se LDH 565 UI/L (valeur usuelle : 150 - 300 UI/L)

Pl Activité du complexe prothrombinique 35 %

La paracétamolémie à la 10ème heure est de 80 mg/L (concentration thérapeutique usuelle : 10 à 20 mg/L). Par ailleurs, le dépistage HIV est négatif ainsi que l'antigène HBs. L'ECG est normal.

QUESTION n°: 2

Quel est le mécanisme d'action toxique du paracétamol ?

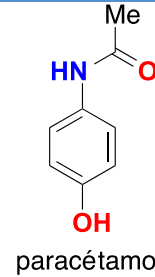
QUESTION n°: 4

Quels sont les traitements à mettre en œuvre ? Quels en sont les effets secondaires éventuels ?

Paracétamol : toxicité

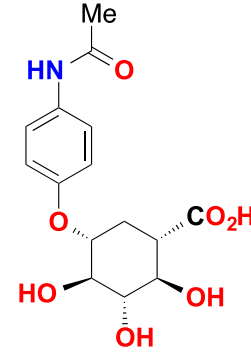


dose max.
4g/adulte
sain/j

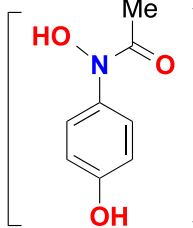


glucuronidation

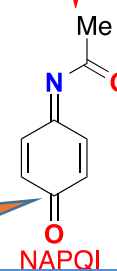
sulfatation



N-hydroxylation
par le Cyt P-450

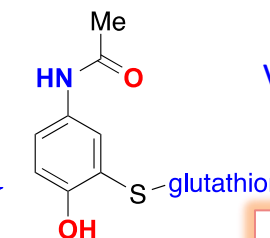


deshydratation



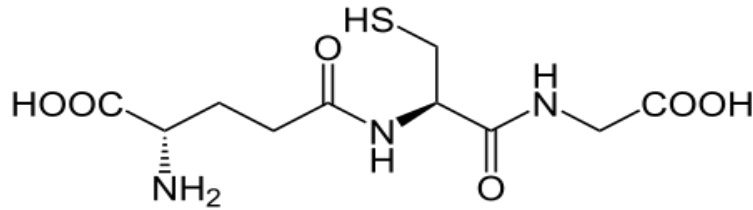
conjugaison
glutathion

conjugaison
protéines, acides nucléiques



Voie de détoxication
à dose normale

Réactions toxiques avec des
protéines et des acides
nucléiques (hépatite aiguë)

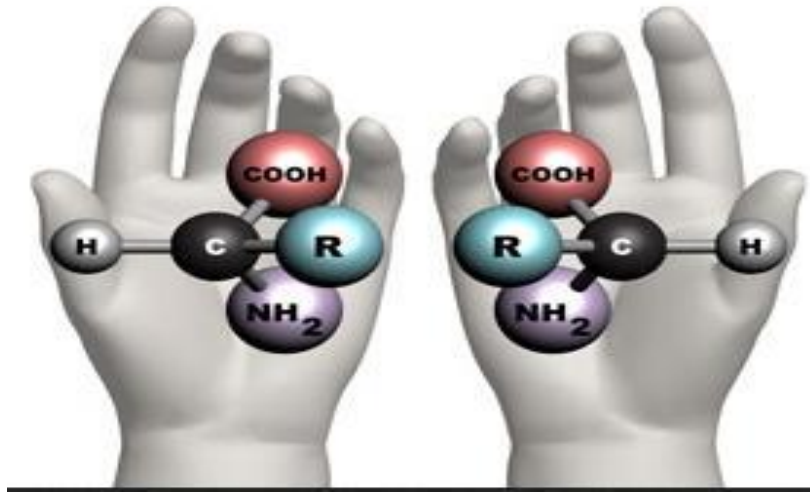


Glutathion (GSH)



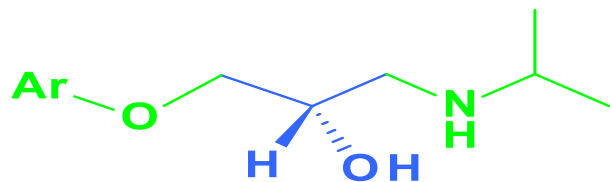
N-acétyl-p-benzo-
quinone-imine



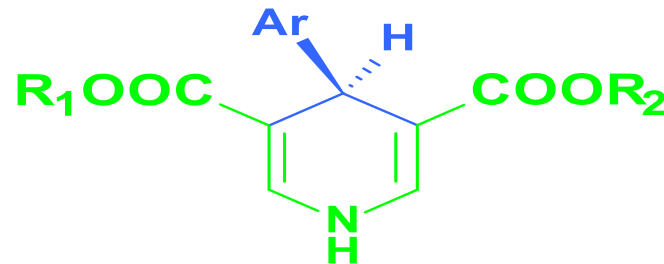


STÉRÉOISOMÉRIE

généralement un C, mais aussi un hétéroatome (P, S, ...) :
« molécules **asymétriques** »



Aryloxypropanolamines
bêta-bloquants

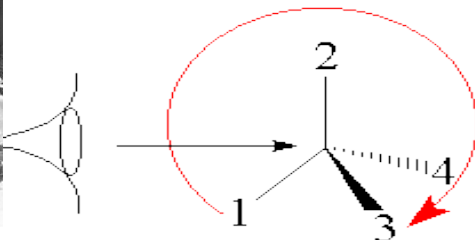


1,4-dihydropyridines
antagonistes calciques

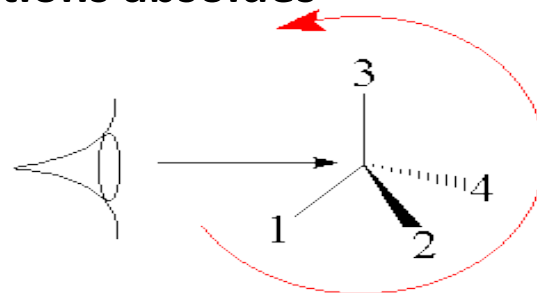
Centre de chiralité



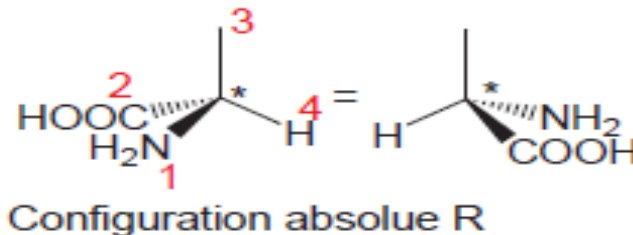
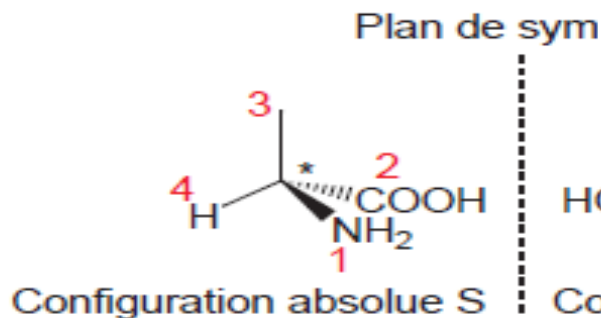
Nomenclature : règle de Cahn, Ingold et Prelog Attribution des configurations absolues



Configuration (R)
Sens des aiguilles
d'une montre

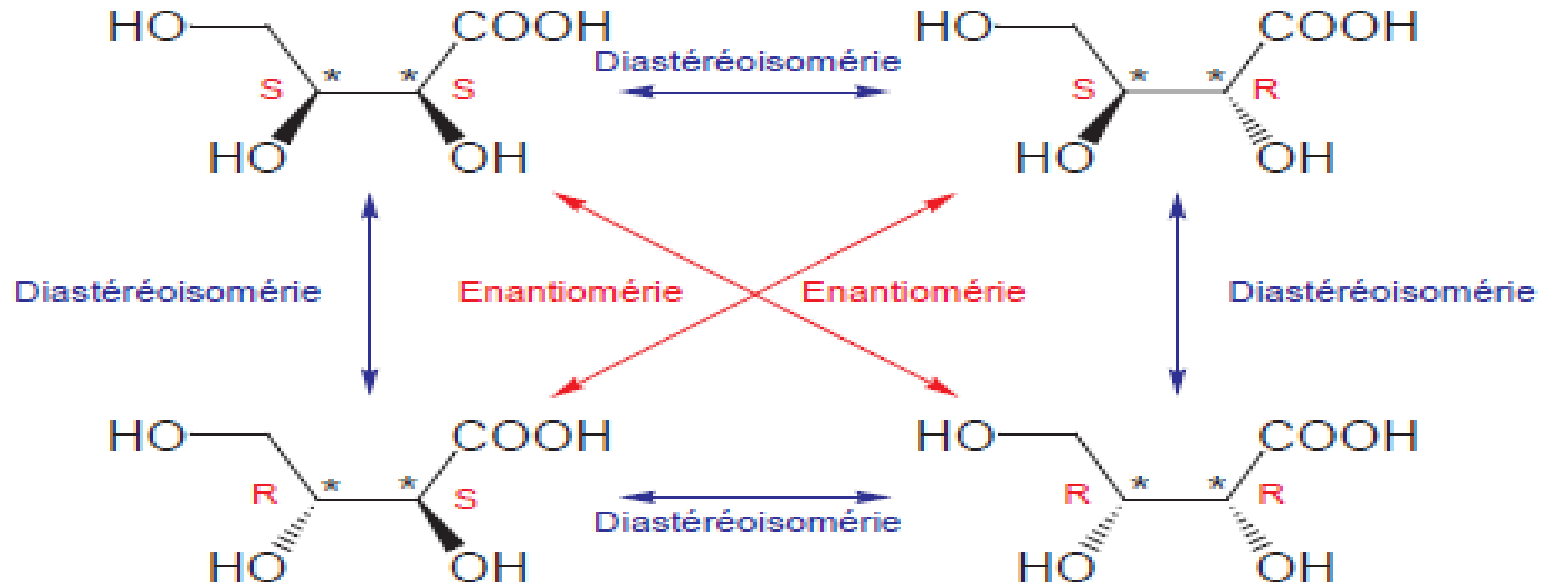


Configuration (S)
Sens inverse des aiguilles
d'une montre



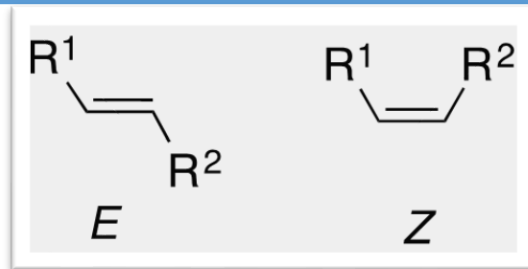
**Énantiomères de
l'alanine**

Énantiométrie - Diastéréoisomérie

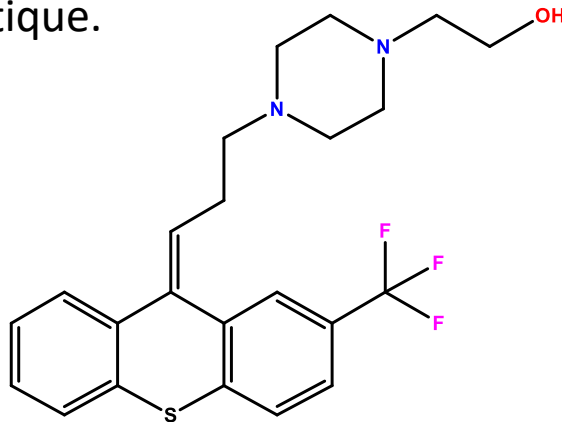


Relations de stéréoisométrie dans une molécule contenant deux atomes de carbone asymétriques

Diastéréoisomérie *E* et *Z*

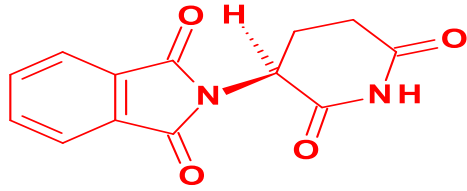


Parmi les médicaments citons un exemple de diastéréoisomérie *E/Z*. Le flupentixol est un neuroleptique de la famille des thioxanthènes. Seule la forme *Z*, présente dans la spécialité Fluanxol[®], se révèle antagoniste des récepteurs dopaminergiques et exerce une action anti-psychotique.

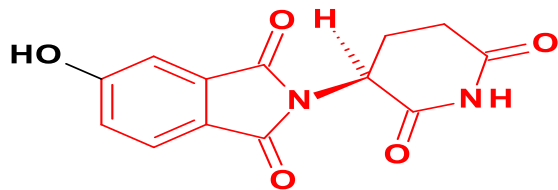
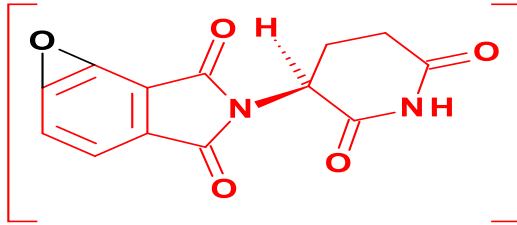


flupentixol (*Z*)

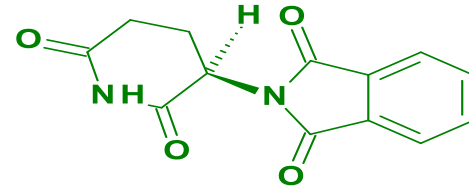
Chiralité et métabolisme



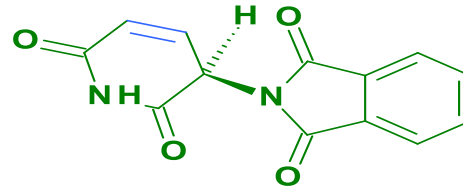
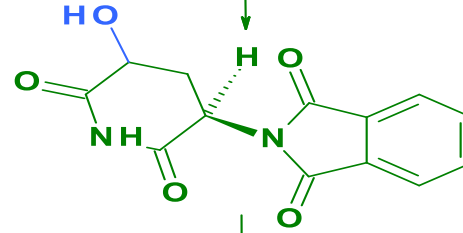
(S)-thalidomide



tératogène



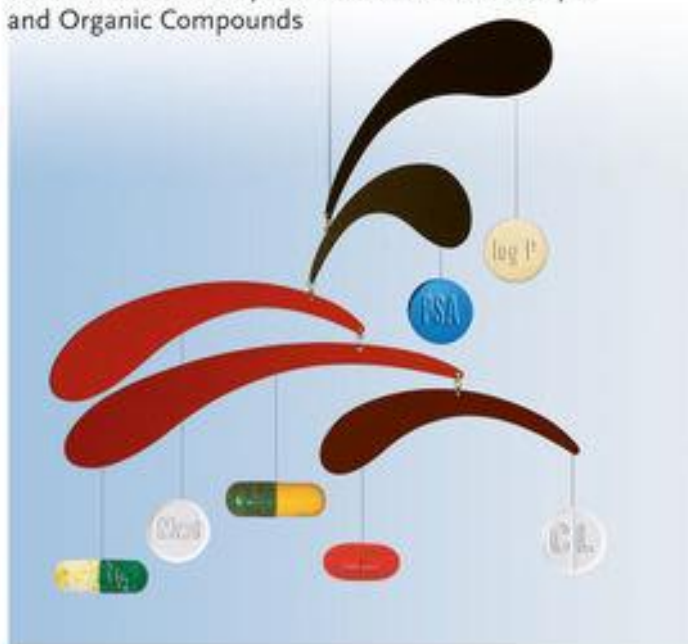
(R)-thalidomide



sédatif

Lead Optimization for Medicinal Chemists

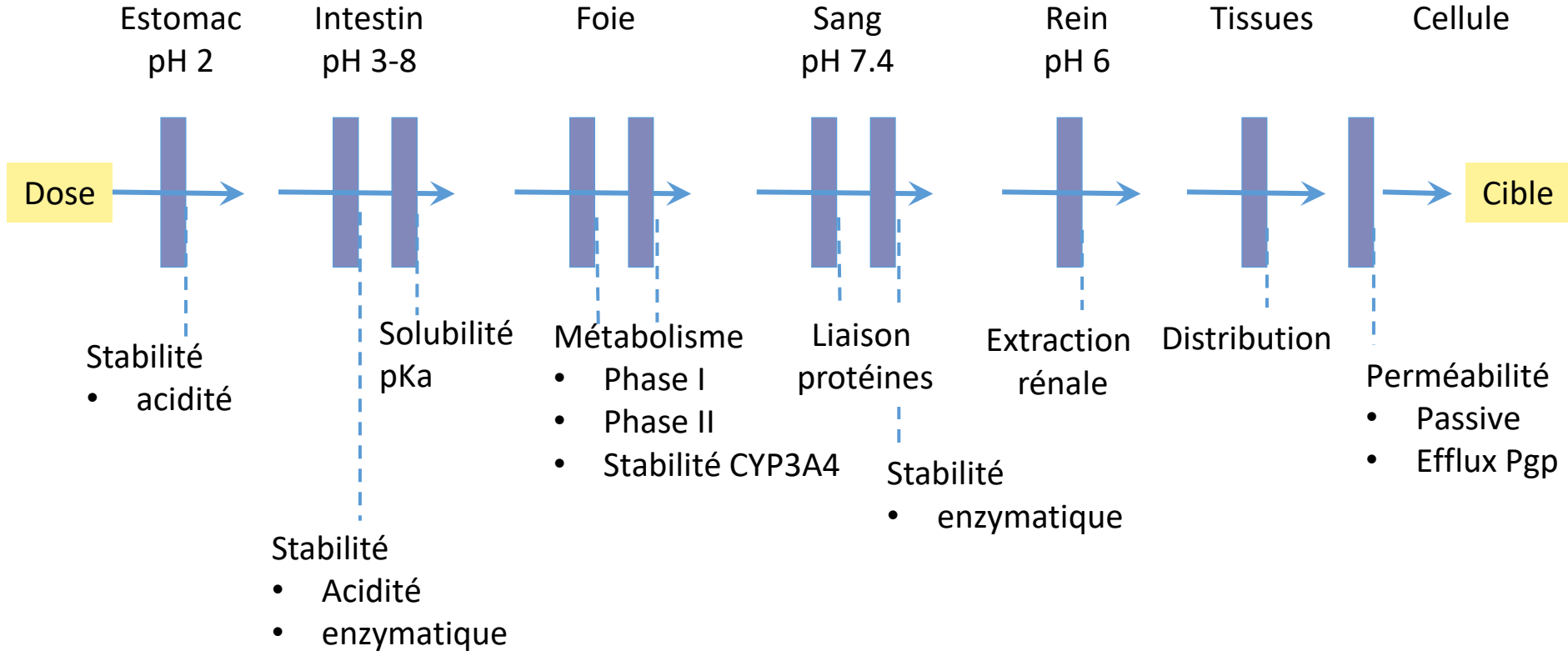
Pharmacokinetic Properties of Functional Groups and Organic Compounds

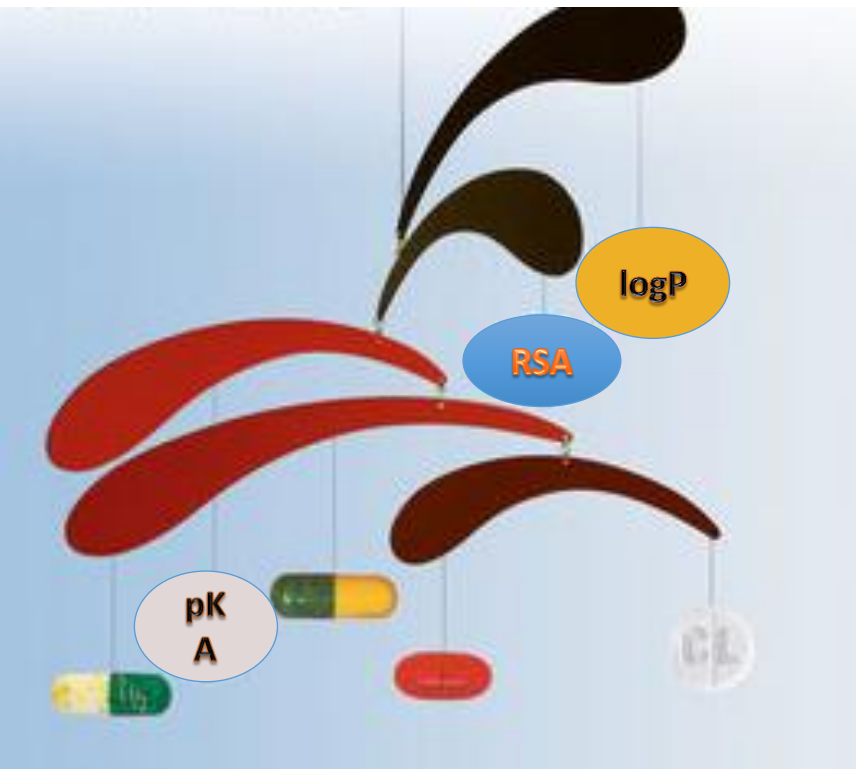


**RELATIONS STRUCTURE -
PROPRIÉTÉS PHYSICOCHIMIQUES**

- Corps humain : environ 75% d'eau
 - pH sang : $\sim 7,4$ (pH physiologique)
 - pH estomac : 1 - 3,5
 - pH duodénum : ~ 4
 - pH urine : ~ 6
 - Identification des groupes fonctionnels acides / basiques
- pKa* détermine le degré d'ionisation différents endroits dans le corps

Généralités



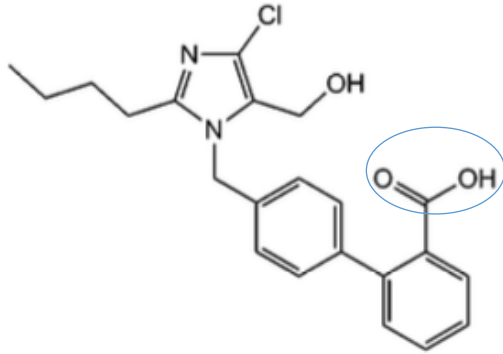


Relations Structure - Propriétés physicochimiques

- Propriétés acide / base
- Solubilité dans l'eau
- Coefficient de partage

- Coefficient de partage

Parmi les méthodes qui permettent d'augmenter la lipophilie d'un composé consiste à remplacer un groupe hydrophile par un équivalent bioisostérique.

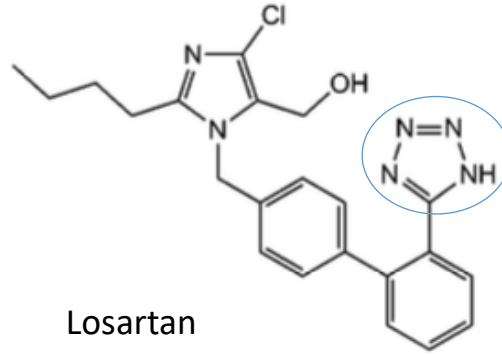


$Cl_{50} = 0.23 \mu M$

$pK_a = 4.5$

$\log P = 1.2$

Inactif par voie orale



Losartan

$Cl_{50} = 0.02 \mu M$

$pK_a = 5.0$

$\log P = 4.5$

Actif par voie orale

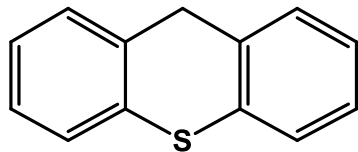
Le losartan, un exemple de l'utilisation d'un tétrazole bioisostère pour augmenter la lipophilie.

Le remplacement d'un groupe acide carboxylique par un tétrazole a augmenté la puissance et la lipophilie et a permis le développement d'un médicament actif par voie orale.

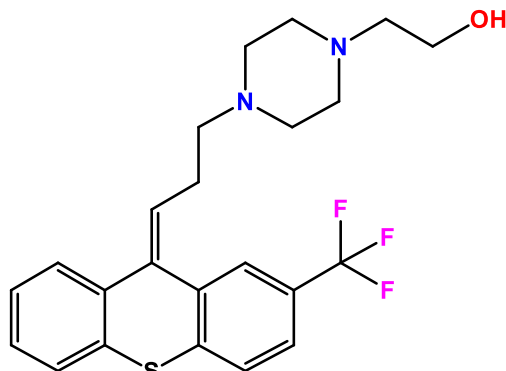
• hétérocycles → médicaments

hétérocycles

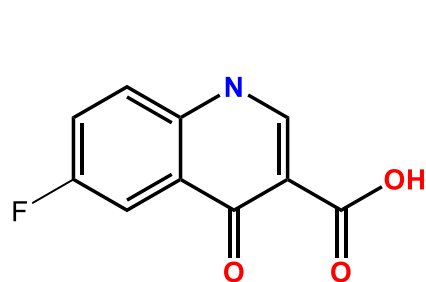
exemple



9H-thioxanthene

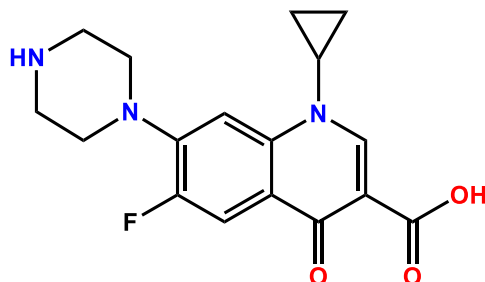


flupentixol



fluoroquinolones

l'acide quinoléine-3-carboxylique

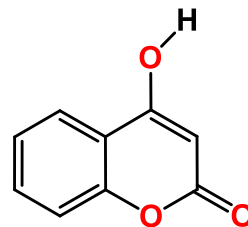


ciprofloxacine

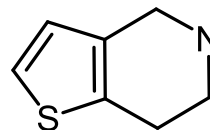


hétérocycles

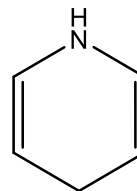
exemple



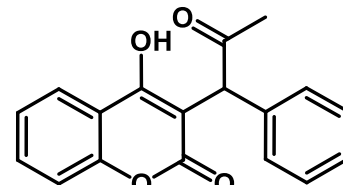
4-Hydroxycoumarine



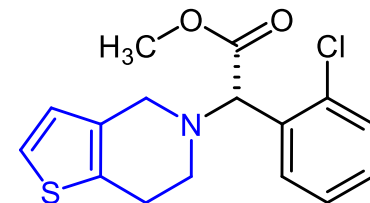
Thiénopyridines



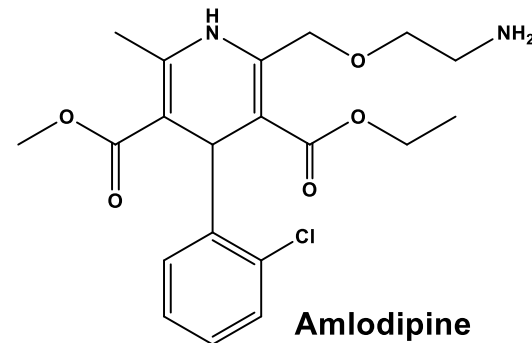
dihydropyridines



Warfarine



Clopidogrel (Plavix®)

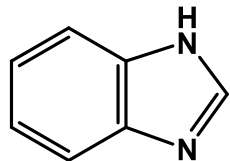


Amlodipine

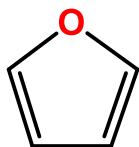
• hétérocycles → médicaments

hétérocycles

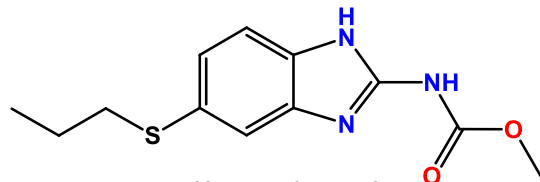
exemple



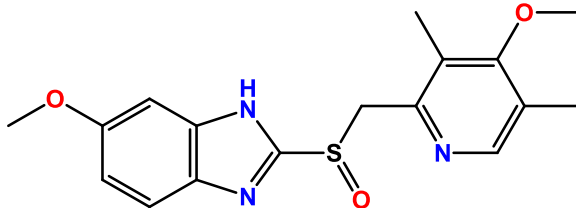
benzimidazole



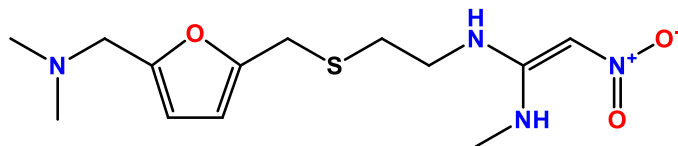
furane



Albendazole



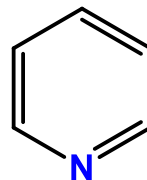
Oméprazole



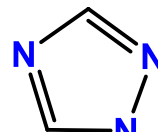
Ranitidine

hétérocycles

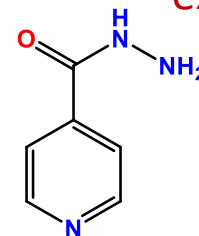
exemple



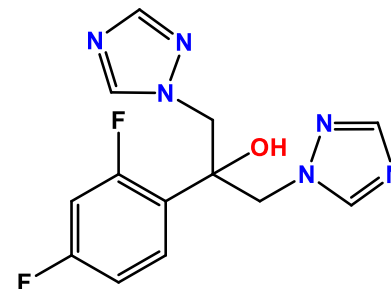
pyridine



triazole



isoniazide

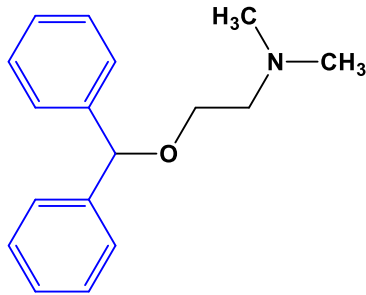


Fluconazole

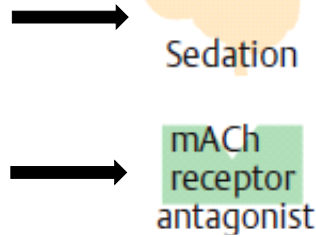


Anti-H1 de 1^{ère} génération

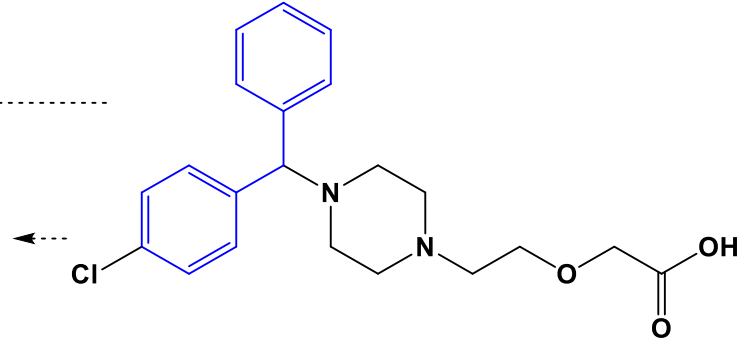
Série du **diphénylméthane**



Diphényldramine
logP = 3.6



Anti-H1 de 2^{ème} génération sélectifs
et moins sédatifs



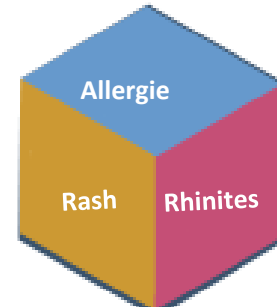
Cetirizine
logP = 2.8

2^{ème} G → Faible passage au niveau de BHE

1^{ère} G → Passent la BHE

Mal de mer Ok

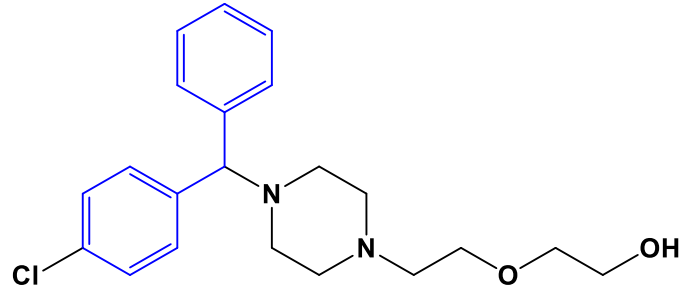
Effets antihistaminique + des effets antimuscariniques à médiation centrale sur le centre du vomissement qui aident à supprimer les nausées



Lipophilie – passage BHE



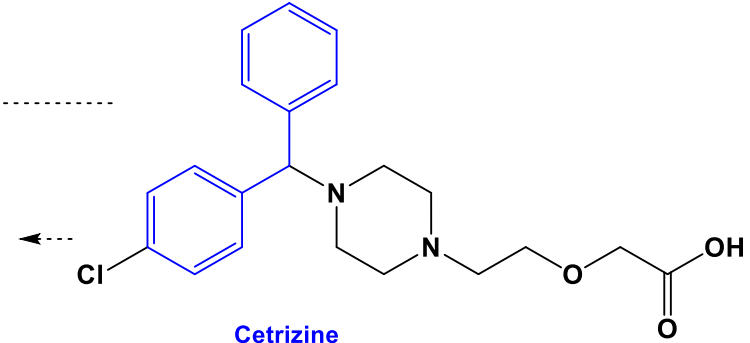
Anti-H1 de 2^{ème} génération sélectifs
et moins sédatifs



Hydroxyzine Passe la BHE :
Sédatif, anxiolytique
logP = 3.4

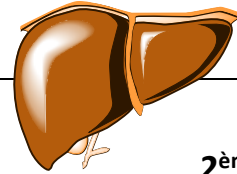
CNS
Sedation

mACh
receptor
antagonist



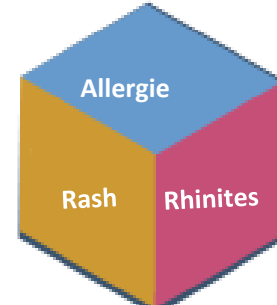
Cetirizine
logP = 2.8

Métabolisation



2^{ème} G → Faible passage au niveau de BHE

Attention avec l'hydroxyzine Effets
cardiaques : allongement de
l'intervalle QT

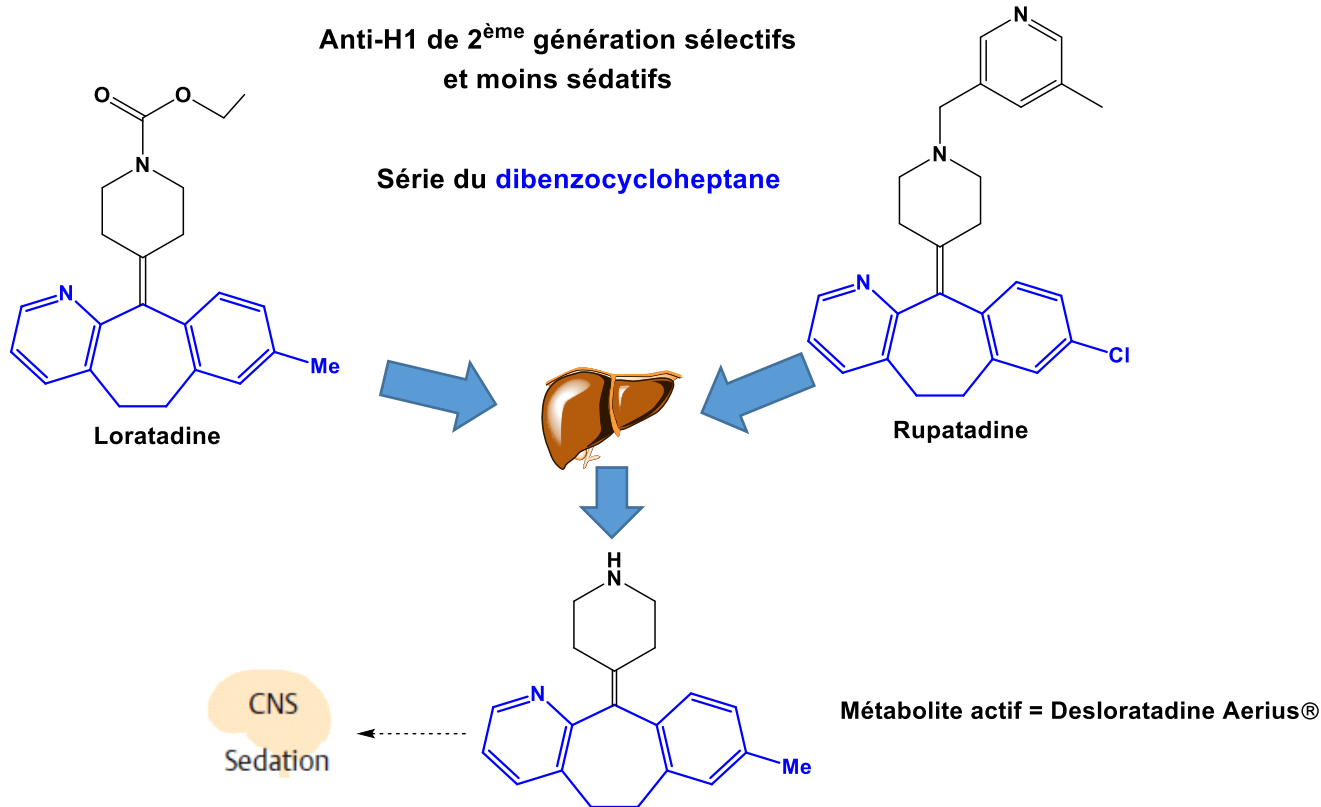


Lipophilie – passage BHE



Anti-H1 de 2^{ème} génération sélectifs
et moins sédatifs

Série du **dibenzocycloheptane**



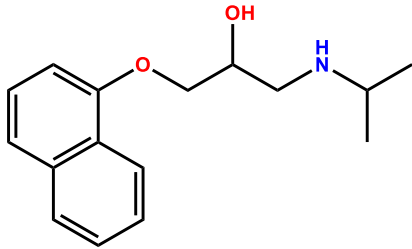
La puissance des antagonistes de l'histamine de 2^{ème} génération est (du plus fort au plus faible) *
desloratadine (Ki 0.4 nM) > lévocétirizine (Ki 3 nM) > cétirizine (Ki 6 nM) > fexofénadine (Ki 10 nM) > loratadine

Clin Pharmacokinet 2008; 47 (4): 217-230



Lipophilie – passage BHE

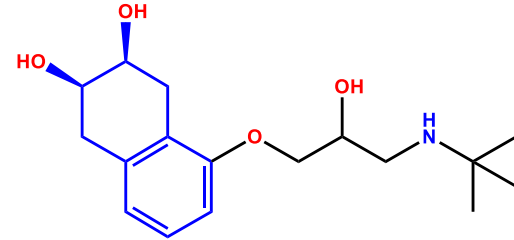
Les plus lipophiles : H₂O ❌
oxprénolol, propranolol



Propranolol : LogP = 3,48

- Il est liposoluble (**logP = 3,48**) → passage au niveau de la BHE, ce qui explique ses effets centraux (+++ cauchemars).
- **LPP** : 90 % (attention aux interactions méd.)
- **Métabolisme** : il est métabolisé par le foie en 4-OH propranolol, métabolite doté également de propriétés bêta-bloquantes.
- **t_{1/2} d'élimination** : 3 h.

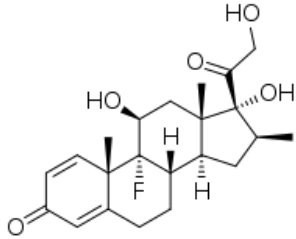
Les plus hydrophiles : H₂O ❤️
nadolol, aténolol, sotalol



Dérivé dihydroxylé du dihydropropranolol porteur en outre d'un groupement terbutyl à la place de l'isopropyl.

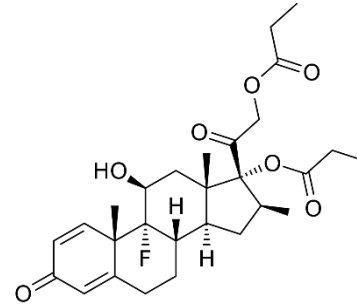
Nadolol : LogP = 0,81

- Il n'est pas liposoluble (**logP = 0,81**) et ne passe pas (ou peu) la BHE, ce qui explique la rareté de ses effets centraux (évite les cauchemars).
- **LPP** : 30 %
- **Métabolisme** : il n'est pas métabolisé par le foie.
- **t_{1/2} d'élimination** : 16 à 24 h. Il est éliminé par le rein → attention en cas d'IR.



Bétaméthasone

corticostéroïdes voie orale



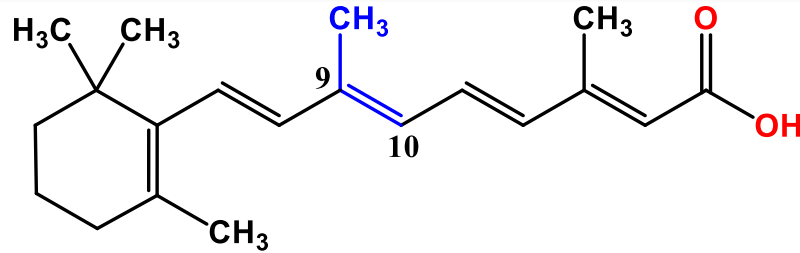
Bétaméthasone dipropionate

corticostéroïdes topiques

L'estérification des groupements alcools de bétaméthasone rend la molécule **plus lipophile** ce qui facilite le passage membranaire (peau).

Ind: Dermatite; eczéma....

Incompatibilités chimiques



Trétinoïne ou acide *tout-trans*-rétinoïque
est un métabolite naturel du rétinol

diffère de la vitamine A (rétinol) par le remplacement du groupe **CH₂OH** par le groupe acide **COOH**



Retacnyl[®], Locacid[®]

crème **0,05%**

traitement local des acnés rétentionnelles

1 fois/J soir (pour éviter l'effet de la lumière qui augmente l'irritation provoquée par le traitement).

Indications :

10 mg caps molle



Vesanoid[®]

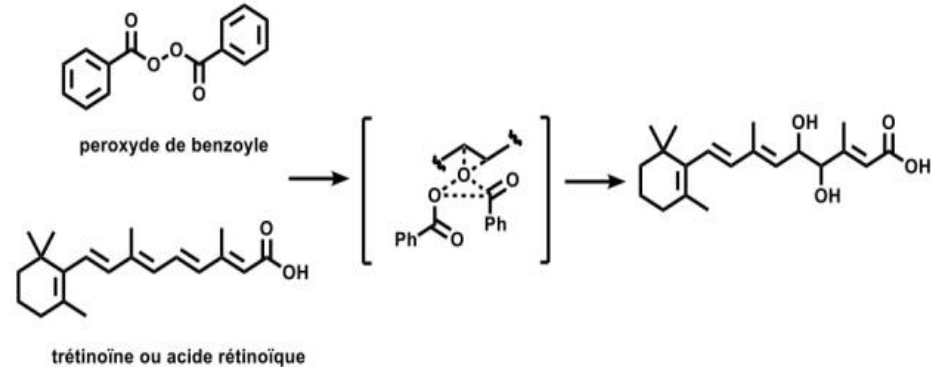
- Par voie orale, à dose élevée, dans le traitement de la leucémie aiguë promyélocytaire (t15,17)
- en association avec une chimiothérapie, notamment anthracycline et cytosine arabinoside.

Incompatibilités chimiques

Le traitement de l'acné inflammatoire → une antibiothérapie + traitement local à base de peroxyde de benzoyle + rétinoïde local ou de l'association des deux.

Il est déconseillé d'utiliser ces traitements locaux de façon concomitante. **En effet le peroxyde de benzoyle et les rétinoïdes peuvent réagir ensemble.**

Les peroxydes peuvent oxyder une double liaison carbone – carbone, il se forme un époxyde puis un diol par hydratation. Il s'agit d'une incompatibilité chimique.

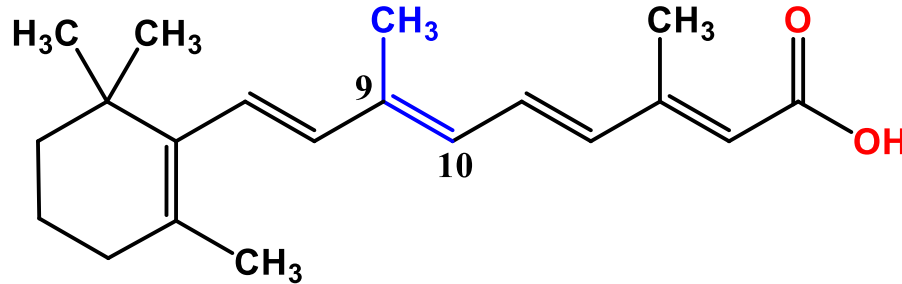


Conseils

Une fois appliqué, le peroxyde de benzoyle se transforme lentement en acide benzoïque et l'association de ce dernier avec la trétinoïne est possible s'ils sont appliqués à distance, ex si l'un est appliqué le matin et l'autre le soir.



Acide rétinoïque ou trétinoïne (DCI)



9-*trans*-RA = acide *tout-trans*-rétinoïque **Vesanoïd®**

- **Embryotoxique et tératogènes ! ... des conditions très strictes d'emploi**
- **Isomérisation en solution et à la lumière → (peut influencer sa concentration effective et, par la suite, son activité biologique)**

Pour répondre à cette source de variabilité, des analogues synthétiques de rétinoïde ont été conçus pour conserver la stabilité et l'activité biologique pendant l'utilisation.

Incompatibilités avec la lumière

Les principales familles de médicament contenant au moins une spécialité photosensibilisante sont les suivantes:

Médicaments pris par voie générale

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Antiépileptiques et Antidépresseurs

Statines

Diurétiques (thiazides, sulfamide, triamtèrene)

Antiparasitaires comme les antipaludéens (chloroquine et hydroxychloroquine)

Antiarythmiques comme l'Amiodarone

Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC)

Antibiotiques (quinolones, fluoroquinolones, tétracyclines, sulfamides, antibactériens)

Anticancéreux

Antifongiques

Inhibiteurs calciques

Neuroleptiques (chlorpromazine, phénothiazine)

Anxiolytiques

Fibrates

Antiacnéiques (trétinoïne + isotrétinoïne)

Inhibiteurs de la pompe à protons (omeprazole, pantoprazole, ...)

Antidiabétiques oraux notamment les sulfamides hypoglycémiantes comme le glimépiride

Médicaments pris par voie locale

- Pommades antiallergiques
- Pommades anti-acnéiques (adapalène, isotrétinoïne, peroxyde de benzoyle)
- Gels anti-inflammatoires

4.2.8 Effets indésirables de Thiazides

Il existe un risque de cancer de la peau lié à ce médicament (**hydrochlorothiazide**) en **cas d'exposition solaire sans précaution.**

L'hydrochlorothiazide favoriserait les altérations de l'ADN sous l'influence des rayons UV, il existe un risque de cancer de la peau lié à ce médicament.

→ Protection contre les rayons du soleil et rayons UV.

2^d PARTIE

EXERCICES & PROBLÈMES

wooclap



Parmi les affirmations suivantes concernant le paracétamol, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s)?

- a) Il possède un groupement phénol
- b) La dose maximale adulte en 1 prise par voie orale est 2 grammes
- c) Il dérive de l'acétanilide
- d) En cas de surdosage, il peut être responsable d'une nécrose hépatocytaire grave
- e) Il possède à la fois des propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires

Réponse multiple :

Parmi les propositions suivantes concernant la chimie des solutions, quelles sont celles qui sont exactes ?

A - Le dosage d'acides faibles peut être réalisé dans le diméthylformamide

B - Le diméthylsulfoxyde est un solvant polaire aprotique

C - L'échelle de pH est la même en milieu polaire aprotique et en milieu éthanolique

D - Le dosage des bases faibles peut être réalisé après leur dissolution dans l'acide acétique

2018

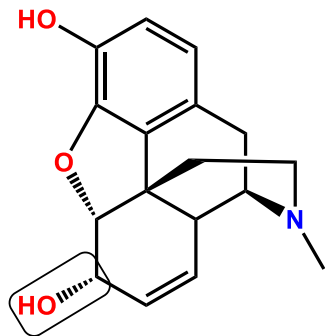
Parmi les propositions suivantes concernant l'hydromorphone (SOPHIDONE LP®), cocher la ou les réponse(s) exacte(s).

- a) est indiquée en cas de résistance à la morphine
- b) est contre-indiquée dans les douleurs aiguës
- c) comme la morphine, possède une fonction phénol
- d) est utilisée à des doses identiques à celles de la morphine
- e) est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 7 ans

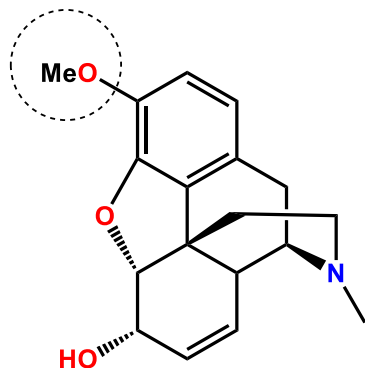
Annales 2010N

Parmi les propositions suivantes concernant la naloxone, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s)?

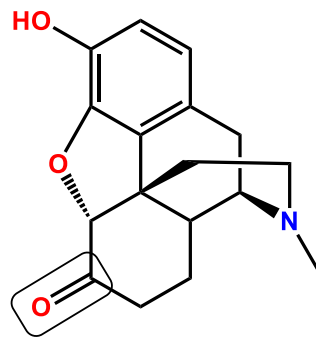
- A - Elle possède un caractère basique
- B - C'est un dérivé phénolique
- C - Elle est utilisable par voie orale
- D - Elle possède des propriétés agonistes des récepteurs mu
- E - Elle s'oppose à la dépression respiratoire induite par les morphiniques



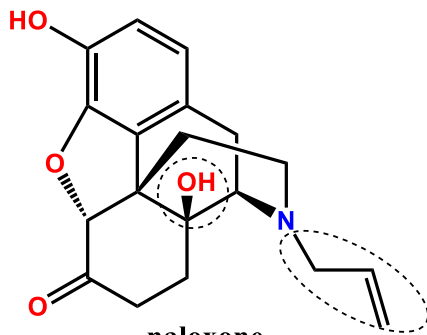
morphine



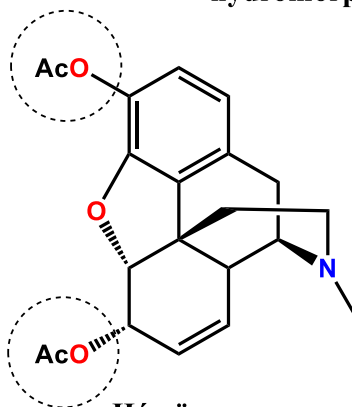
codéine



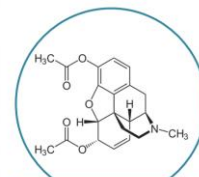
hydromorphone



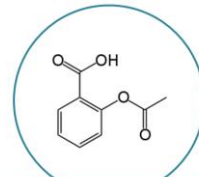
naloxone



Héroïne



Diamorphine



Acetylsalicylic acid

January

21

Felix Hoffmann (21 January 1868 – 8 February 1946) was a German chemist and pharmacist notable for re-synthesizing **diamorphine** and **acetylsalicylic acid**

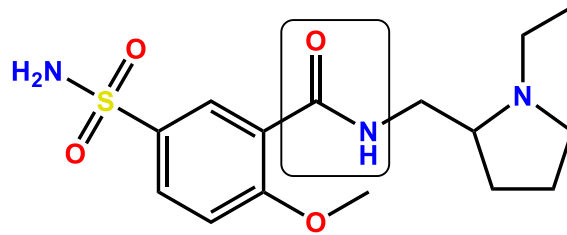
Parmi les propositions suivantes à propos du sulpiride (DOGMATIL®), laquelle est inexacte?

- a) C'est un dérivé benzamide
- b) C'est un antagoniste des récepteurs à la dopamine
- c) Il peut être associé à la lévodopa
- d) Il peut induire une hyperprolactinémie
- e) Il est peu métabolisé

Parmi les propositions suivantes à propos du **sulpiride** (DOGMATIL®), laquelle est inexacte?

- a) C'est un dérivé **benzamide** (oui)
- b) C'est un antagoniste des récepteurs à la dopamine (oui)
- c) Il peut être associé à la lévodopa (non déconseillé)
- d) Il peut induire une hyperprolactinémie (oui)
- e) Il est peu métabolisé (oui, le sulpiride est faiblement métabolisé chez l'homme)

Réponse simple : c



sulpiride

neuroleptique
action antagoniste de la dopamine

Sulpiride + lévoda → Déconseillées : Lévodopa : **antagonisme réciproque de la lévodopa et des neuroleptiques**. Chez le patient parkinsonien, utiliser les doses minimales efficaces de chacun des deux médicaments.

INTERACTIONS DU MÉDICAMENT **SULPIRIDE (action antagoniste de la dopamine)** AVEC D'AUTRES SUBSTANCES

Ce médicament **ne doit pas être associé** avec les médicaments contenant :

Agoniste dopaminergique D2 → risque d'annulation de leurs effets ;

Cabergoline (DOSTINEX et génériques), **agoniste dopaminergique D2** dérivé de l'ergot de seigle, inhibiteurs de la prolactine
ou du **quinagolide** (NORPROLAC), **agoniste D2 sélectif**. Il ne s'agit pas d'un dérivé de l'ergot de seigle.

Risque de troubles du rythme cardiaque graves

du **citalopram** (SEROPRAM), de l'**escitalopram** (SEROPLEX) inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (5-HT),
de la **dompéridone** (MOTILIUM et génériques) antagoniste de la dopamine aux propriétés antiémétique,
de l'hydroxyzine (ATARAX et génériques) antihistaminique antagoniste des récepteurs H1 centraux et périphériques
ou de la pipéraquine (EURARTESIM) :

INTERACTIONS DU MÉDICAMENT SULPIRIDE (action antagoniste de la dopamine)

AVEC D'AUTRES SUBSTANCES

Ce médicament **ne doit pas être associé** avec les médicaments contenant :

de la **cabergoline**, agoniste dopaminergique D2 dérivé de l'ergot de seigle, inhibiteurs de la prolactine (DOSTINEX et génériques), ou du **quinagolide**, agoniste D2 sélectif. Il ne s'agit pas d'un dérivé de l'ergot de seigle. (NORPROLAC) → **risque d'annulation de leurs effets ;**

du **citalopram** (SEROPRAM et génériques), de l'**escitalopram** (SEROPLEX et génériques) inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (5-HT),

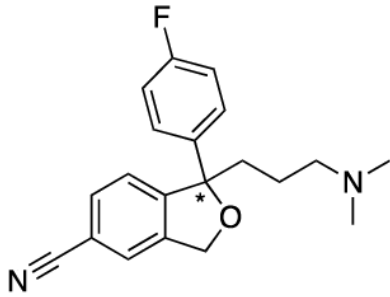
de la **dompéridone** (MOTILIUM et génériques) antagoniste de la dopamine aux propriétés antiémétique,

de l'**hydroxyzine** (ATARAX et génériques) antihistaminique antagoniste des récepteurs H1 centraux et périphériques

ou de la **pipéraquline** (EURARTESIM) : **risque de troubles du rythme cardiaque graves.**

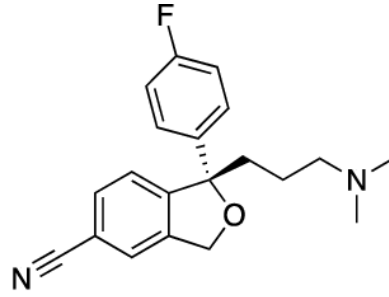
Il peut interagir avec les médicaments susceptibles de provoquer des torsades de pointes (notamment les antiarythmiques, certains antiparasitaires, les autres neuroleptiques), **les antiparkinsoniens dopaminergiques**, la lévodopa et l'oxybate de sodium.

citalopram vs escitalopram ?



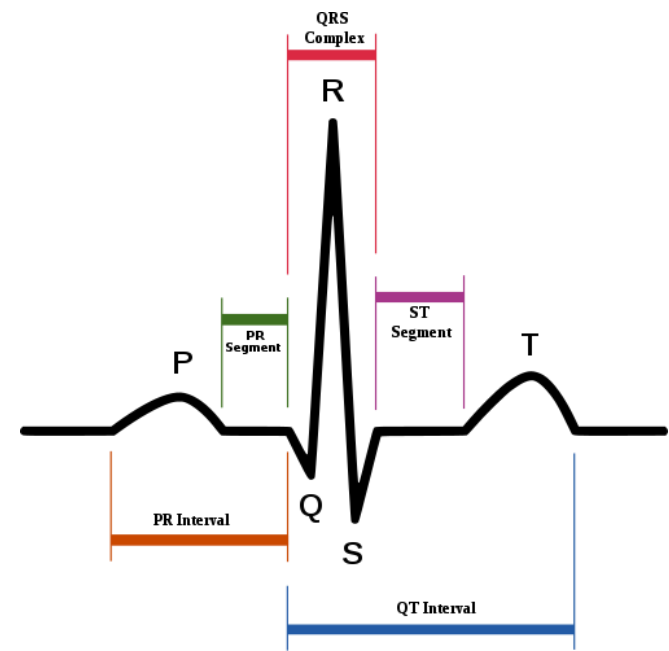
Citalopram

two stereoisomers: *R*-citalopram
and *S*-citalopram.



Escitalopram

one enantiomer, *S*-citalopram.



- Citalopram is linked to QT prolongation. This drug was initially approved to be used in a range from 20 to 60 mg/day. In 2011, the FDA recommended against its use in doses higher than 40 mg/day.
- Regarding prescribing tips, **escitalopram equivalent dose is half that of citalopram**

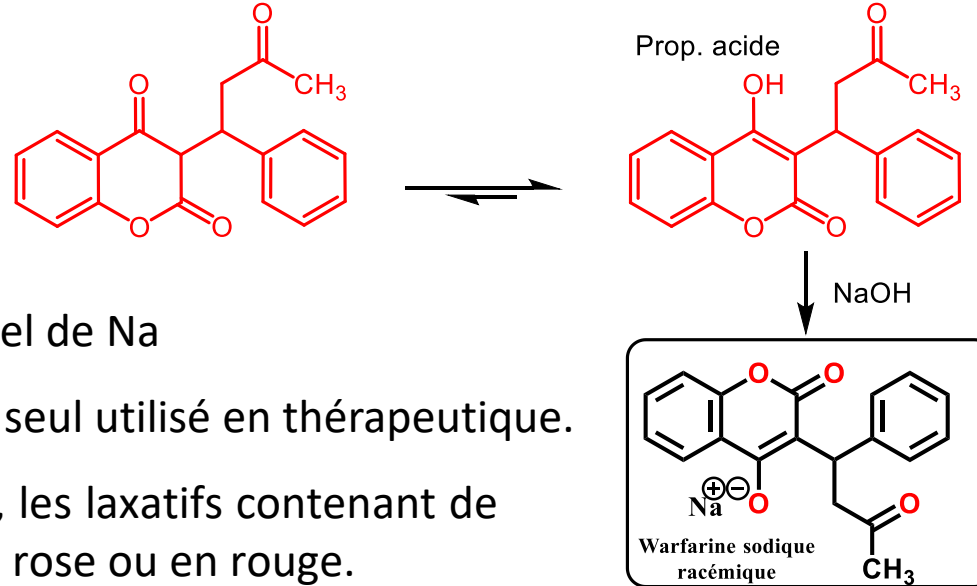
Citalopram is not recommended for patients with:

- Congenital long QT syndrome
- Bradycardia
- Hypokalemia or hypomagnesemia
- Recent MI
- Uncompensated heart failure

Parmi les propositions suivantes, une seule est fausse, laquelle?

- a) La warfarine (COUMADINE®) est utilisée en thérapeutique sous forme de sel sodique
- b) La demi-vie de l'acénocoumarol (SINTROM®) est plus longue que celle du tiocloumarol (APEGMONE®)
- c) La fluindione (PREVISCAN®) est un dérivé mono fluoré de la phénindione
- d) La phénindione (PINDIONE®) peut colorer les urines en rouge
- e) Le caractère acide des AVK est du à la présence d'un système céto-énolique

Réponse b)



Warfarine (un AVK)

- OH à caractère acide en 4 : formation du sel de Na

(warfarine sodique) très soluble dans H₂O, le seul utilisé en thérapeutique.

d) La **phénindione**, le rifampin (antibiotique), les laxatifs contenant de la phénolphthaléine peuvent colorer l'urine en rose ou en rouge.

Quelle(s) est (sont) la (les) affirmation(s) exacte(s) concernant les fluoroquinolones?

- a) Leur structure de base est l'acide quinoléine-3-carboxylique
- b) L'un de leurs effets indésirables est la photosensibilisation
- c) Elles inhibent l'activité enzymatique des topoisomérases de type II
- d) Elles sont actives sur les spirochètes
- e) Elles sont fortement fixées aux protéines plasmatiques

Réponse multiple :

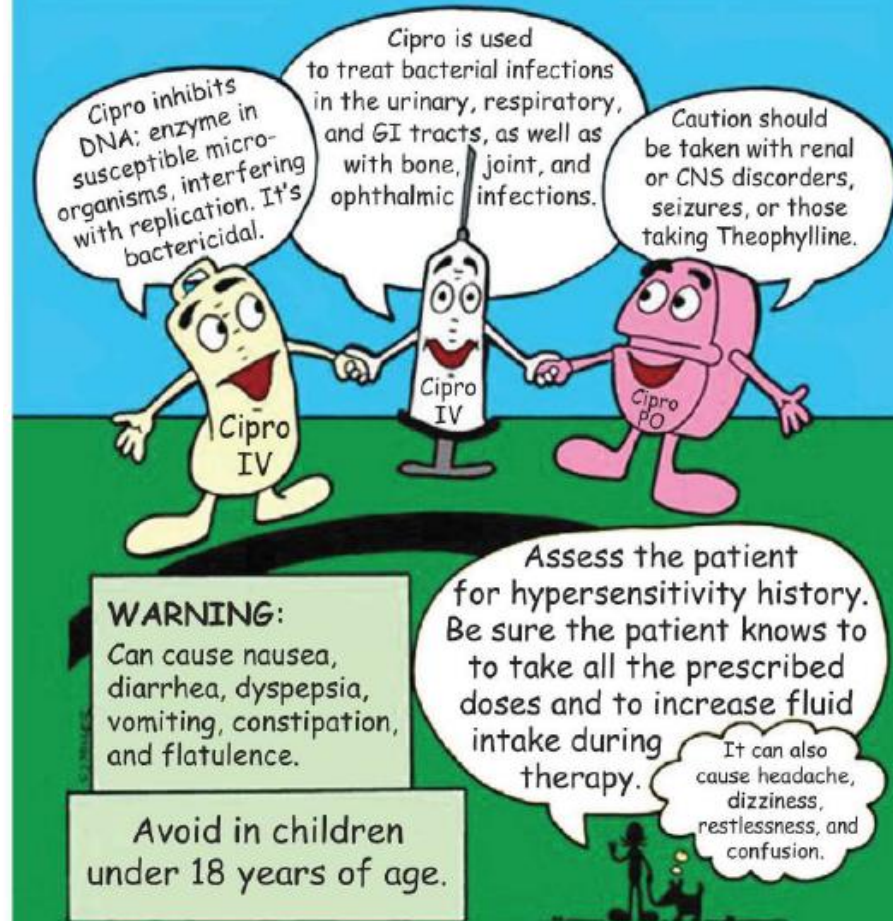
Photosensibilité :

La ciprofloxacine peut provoquer des réactions de photosensibilité. Les patients traités par la ciprofloxacine doivent être avertis d'éviter toute exposition directe importante au soleil ou aux rayons UV pendant le traitement.



CIPROFLOXACIN (CIPRO)

"For those hard to reach chronic bacterial infections"

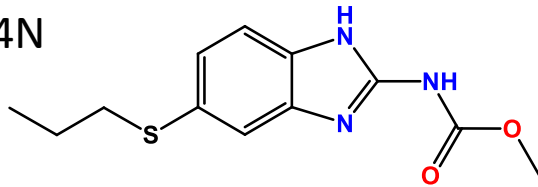


Parmi les molécules suivantes, quelle(s) est (sont) celle(s) qui fait (font) partie des anthelminthiques dérivés du benzimidazole

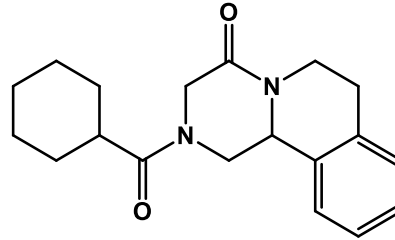
- a) Albendazole (ZENTEL)
- b) Praziquantel (BILTRICIDE)
- c) Fluconazole (TRIFLUCAN)
- d) Lansoprazole (OGAST) **benzimidazole mais pas d'activité anthelminthique**
- e) Flubendazole (FLUVERMAL)

Réponse multiple : **a e**

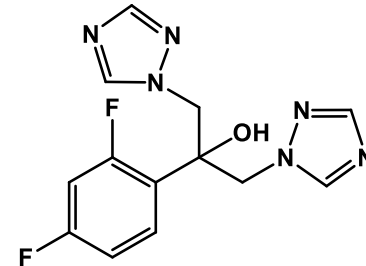
Annales 2004N



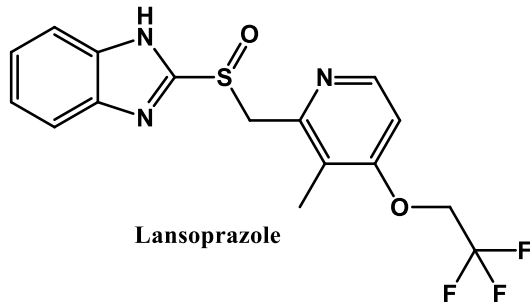
Albendazole



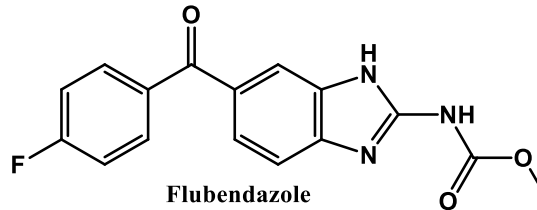
Praziquantel



Fluconazole



Lansoprazole

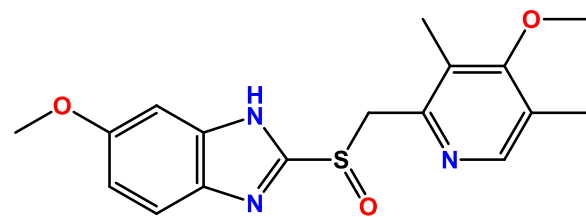


Flubendazole

Parmi les propositions suivantes concernant l'oméprazole, laquelle (lesquelles) est (sont) exactes ? Cette molécule :

- a) Est un inhibiteur de l'enzyme de conversion
- b) Est un dérivé benzimidazolé
- c) Est un inhibiteur de la pompe à protons
- d) Renferme une fonction sulfamide
- e) Est un inhibiteur de l'HMGCoA réductase (non, ces sont les statines)

Réponse multiple : b c



Oméprazole

Quelles sont les propositions exactes à propos du fluconazole ?

- a) Il inhibe la biosynthèse de l'ergostérol des champignons
- b) Il peut être utilisé en prophylaxie chez le patient sidéen
- c) Sa structure chimique ne comporte pas d'halogènes
- d) Il peut augmenter l'INR s'il est administré à un patient sous anti-coagulants oraux
- e) Il est utilisé pour le traitement des onychomycoses

Réponse multiple :

Parmi les propositions suivantes concernant le 1,25 di-hydroxy-cholécalciférol, quelles sont celles qui sont exactes ?

- A – Il est synthétisé par le rein à partir du 1-hydroxy-cholécalciférol
- B – Il facilite la minéralisation osseuse
- C – Il enduit la synthèse d'ostéocalcine par les ostéoblastes
- D – C'est la forme de stockage de la vitamine D
- E- Il augmente l'absorption passive du calcium par l'intestin

Parmi les propositions suivantes concernant le 1,25 di-hydroxy-cholécalciférol, quelles sont celles qui sont exactes ?

A – Il est synthétisé par le rein à partir du 1-hydroxy-cholécalciférol

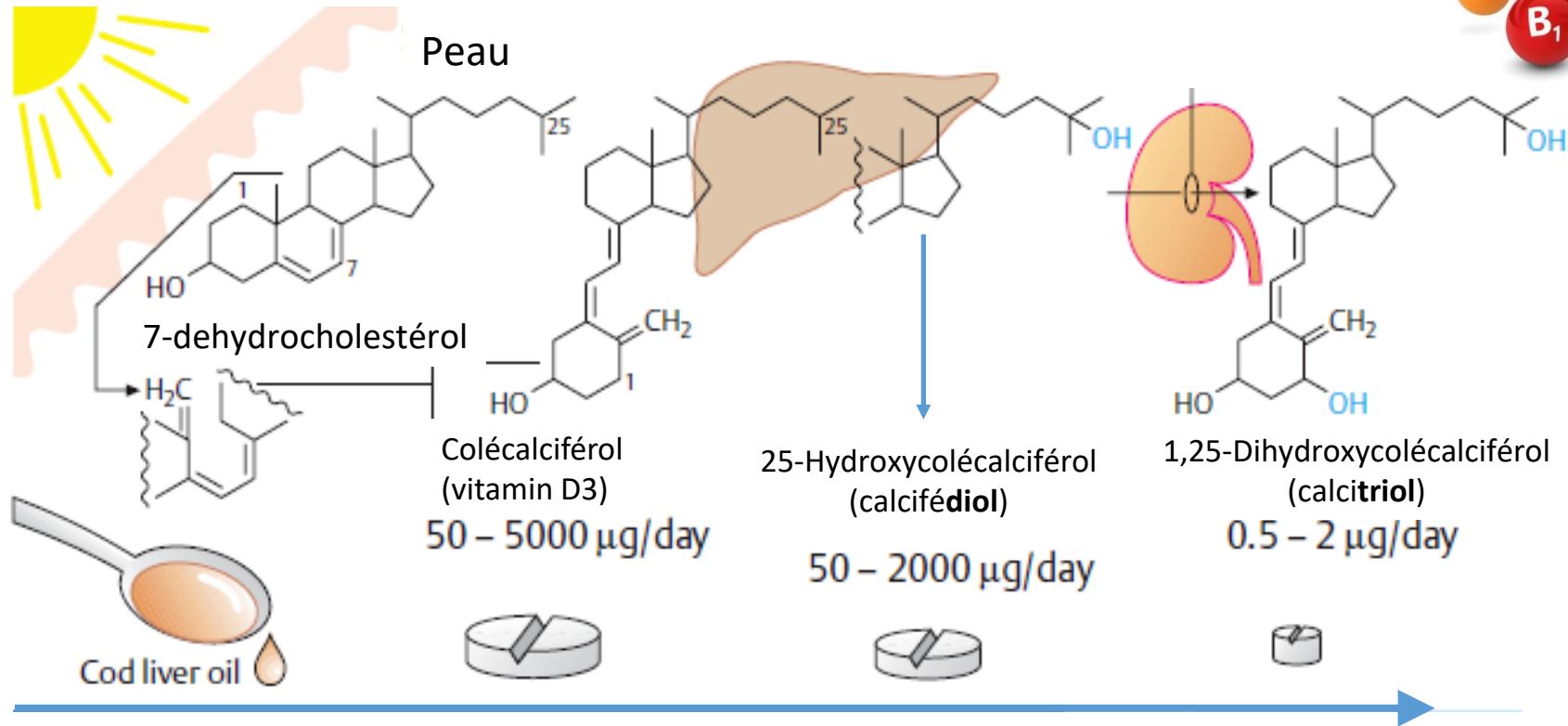
B – Il facilite la minéralisation osseuse

C – Il enduit la synthèse d'ostéocalcine par les ostéoblastes

D – C'est la forme de stockage de la vitamine D

E- Il augmente l'absorption passive du calcium par l'intestin

Les vitamines



Efficacité : vitamine D < 25-OH-vitamine D < 1,25-di-OH vitamine D.

La vitamine **D** augmente l'absorption intestinale du calcium et sa fixation sur le tissu ostéoïde



Parmi les propositions suivantes concernant les diurétiques, quelle(s) est (sont) celle(s) qui est (sont) exacte(s) ?

A - La spironolactone est un épargneur de potassium **ok**

B - Le furosémide inhibe la réabsorption du sodium au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé, **ok**

C - Le furosémide inhibe l'anhydrase carbonique **non**

D - L'hydrochlorothiazide a un effet hyperkaliémiant **non** (diurétiques hypokaliémiants)

E - Le furosémide peut entraîner une hyponatrémie **ok**

Parmi les propositions suivantes concernant les antibiotiques utilisés en association avec l'oméprazole dans l'éradication de *Helicobacter pylori* laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A – Amoxicilline **ok**

B – Fidaxomicine **non**

C – Clarithromycine **ok**

D – Levofloxacin **ok**

E – Amikacine **non**

La fidaxomicine est un antibiotique à spectre antimicrobien étroit qui présente une activité bactéricide sur *Clostridium difficile*.

Parmi les propositions suivantes concernant les fibrates, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A - Ils, activent les récepteurs PPAR-gamma **non**

B - Ils sont très faiblement liés aux protéines plasmatiques **non**

C - Ils peuvent entraîner des atteintes musculaires **oui**

D - Ils sont contre-indiqués en cas d'insuffisance hépatique sévère . **oui**

Les fibrates agissent en activant des récepteurs intra-nucléaires hormonaux appelés **PPAR α (peroxisome proliferator activating receptors alpha)** qui régulent la transcription des gènes impliqués dans le métabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides (chylomicrons et VLDL) et des HDL.

Les fibrates sont généralement bien absorbés par voie orale et **liés aux protéines plasmatiques (ce qui contribue au risque d'interactions, notamment avec les antivitamines K)**. Ils sont principalement éliminés par voie urinaire.

Parmi ces propositions concernant les thérapies ciblées anticancéreuses inhibitrices d'activité tyrosine kinase, quelle(s) est (sont) celle(s) qui est (sont) exacte(s).?

A - Elles ne diffusent pas au niveau intracellulaire . non

B - Elles augmentent l'internalisation du récepteur à activité tyrosine kinase qu'elles inhibent non

C - Leurs dénominations communes internationales (DCI) possèdent le suffixe "inib« oui

D - Elles sont administrées par voie orale oui

E - Ce sont des substrats du cytochrome P450 3A4 oui

Inib : Exp imatinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib....

Parmi les propositions suivantes, indiquer celle(s) qui est (sont) exacte(s). Le furosémide (LASILIX) :

- A - Possède une structure cyclopentano-perhydro-phénanthrène
- B - Est porteur d'une fonction sulfamide N-substituée
- C - Est un diurétique d'épargne potassique
- D - Agit principalement au niveau de la branche descendante de l'anse de Henlé
- E - Est employé dans le traitement d'urgence de l'oedème aigu du poumon

A, non , c'est un sulfamide dérivé de l'acide 2-aminobenzoïque

B, non la fonction sulfamide n'est pas substituée sur l'azote

C, non c'est un hypokaliémiant

D, non, agit principalement au niveau de la branche **ascendante ! de l'anse de Henlé**

E, Oui

Laquelle(lesquelles) de ces affirmations est(sont) juste(s) ? La nifédipine...

a) inhibe les canaux calciques de type T non (**classe L**)!

b) diminue la post charge myocardique **oui**

c) est contre-indiquée chez la femme enceinte **non**

d) est faiblement liée aux protéines plasmatiques **non**

e) est utilisée dans le traitement de la maladie de Raynaud **non (HTA)**

Réponse : b



Comment participer ?



1 Allez sur wooclap.com

2 Entrez le code d'événement dans le bandeau supérieur

Code d'événement

INTERN2023A

 [Copier le lien de participation](#)