

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université Ferhat ABBAS Sétif 1

Université Sétif 1- Ferhat ABBAS

Faculté des Sciences

Département de Chimie

POLYCOPIÉ DE COURS

Chimie Thérapeutique II

Destiné aux étudiants de 2^{ème} année de Master en Chimie Pharmaceutique

- Préparé par

Dr . Zakia MESSASMA

Maitre de Conférences A

Année universitaire : 2025/2026

Avant Propos

AVANT PROPOS

La chimie thérapeutique, aussi appelée chimie médicinale, est une discipline scientifique qui se consacre à la découverte, à la conception et au développement de nouveaux médicaments. Elle implique l'étude des relations entre la structure chimique des molécules et leur activité biologique, ainsi que le métabolisme de ces molécules dans l'organisme.

Le présent cours s'adresse aux étudiants en deuxième année, Master Chimie Pharmaceutique. Il couvre en trois chapitres, les antibiotiques, les anti-inflammatoires stéroïdiennes et non stéroïdiennes et les vitamines. Ce master est pluridisciplinaire à l'intersection de la chimie, de la pharmacologie et de la médecine et permet d'amener les connaissances indispensables aux métiers visés dans les domaines : des industries chimiques et pharmaceutiques.

L'objectif réel de cet enseignement offre des compétences théoriques et pratiques, en chimie médicinale à l'interface de la chimie, de la pharmacologie et de la médecine et de concevoir des composés biologiquement actifs, d'étudier leur métabolisme et d'interpréter leur mode d'action à l'échelle moléculaire, en se fondant notamment sur des relations quantitatives structure-activité.

Nous espérons que ce manuel remplira les objectifs fixés.

Table des matières

Table des matières

Avant Propos	<i>i</i>
Chapitre I . Les Antibiotiques	Pages
I.1. Rappel historique	1
I.2. Pharmacologie générale des antibiotiques	1
I.2.1. Définition et origine des antibiotiques	1
I.2.2. Cibles bactériennes des antibiotiques	1
I.3. Paramètres pharmacodynamiques	2
I.3.1. Antibiotiques bactériostatiques ou bactéricides	2
I.3.2. Effet post-antibiotique	3
I.4. Principes généraux du choix d'un antibiotique	3
I.4.1. Facteurs liés au microorganisme infectant	3
I.4.2. Facteurs liés au médicament	4
I.4.3. Facteurs liés au patient	4
I.5. Mode d'action des antibiotiques	4
I.6. Combinaison d'antibiotiques	5
I.7. Classification des antibiotiques	6
I.7.1. Antibiotique agissant sur la paroi : <u>Famille des Bêta-lactamines</u> (Pénicillines, Cephalosporines, Carbapénèmes et Monobactames)	6
I.7.2. Le Phénicolés	19
I.7.3. Les aminosides	22
I.7.4. Les Macrolides	23
I.7.5. Les Tétracyclines	25
I.7.6. Les Sulfamides	27
Chapitre II. Les anti-inflammatoires	Pages
II.1. Introduction	30
II.2. Définition	30
II.3. Classification	30
II.3.1. Anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS)	30
a- Définition et structure	31
b- Classification	31
c- Obtention	32
II.3.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	36
a- Définition	36
b- Classification des AINS	36
- Dérivés de l'acide salicylique (ou Salicylés)	37
- Fénamates ou dérivés de l'acide anthranilique	40
- Aryl acetates ou dérivés de l'acide acétique	42
- Dérivés indoliques	43

Chapitre III. Les Vitamines	Pages
III.1. Introduction	51
III.2. Définition et nomenclature	51
III.3. Classification	52
- Vitamine A	53
- Structure	53
- Fonction	54
- Rétinoïdes	48
- rétinoïdes de première génération	55
- rétinoïdes de deuxième génération	56
- rétinoïdes de troisième génération	56
- Vitamine B	57
- Vitamine B1	57
- Fonction	58
- Métabolisme	58
- Vitamine B2	59
- Fonction	60
- Métabolisme	61
- Vitamine B3	61
- Vitamine B5	63
- Métabolisme	64
- Vitamine B6	65
- Propriétés physicochimiques	66
- Métabolisme	67
- Vitamine B8	69
- Vitamine B9	71
- Vitamine B12	71
- Vitamine D	72
- Vitamine E	76
- Vitamine K	82
- Vitamine C	84
Références	102

CHAPITRE I
LES ANTIBIOTIQUES

I.1. Rappel historique

Plusieurs savants, tels Pasteur et Joubert, en **1877**, et Vuillemin, en **1889**, ont observé que certains micro-organismes en inhibaient d'autres combattant telle ou telle maladie. Le microbiologiste Alexander Fleming en **1929**, sur l'une de ses cultures de *Staphylococcus aureus*, contaminée par une moisissure : *Penicillium notatum*, observa que la bactérie ne poussait plus dans la zone où se développait la moisissure. Fleming soupçonna que celle-ci sécrétait une substance inhibitrice qu'il nomma Pénicilline. Il prouva par la suite que la Pénicilline n'était pas nocive pour l'homme et suggéra de l'utiliser comme antibiotique. En **1939**, Florey et Chain purifièrent la pénicilline G et, avec Abraham et Heatley, démontrent ses vertus comme médicament. Waksman S. passa au crible des milliers de microorganismes. Avec Schatz et Bugie, il découvrit la "Streptomycine" en **1944** dans des cultures de la bactérie *Streptomyces griseus*. En **1948**, Ehrlich isola le "Chloramphénicol" à partir de *Streptomyces* et Duggar la Tétracycline. *Streptomyces* se révéla une bactérie précieuse : elle est à l'origine de nombreux autres antibiotiques comme l'érythromycine (**1952**), l'Amphotéricine B (**1956**), la Vancomycine (**1956**), la kanamycine (**1957**), la Lincomycine (**1962**). En **1963**, c'est la Gentamicine qui fut extraite d'une moisissure. À partir de là, les chercheurs du monde entier n'eurent de cesse à trouver de nouveaux antibiotiques et de créer des variétés de semi-synthèse (tel le Chloramphénicol) à partir des souches existantes, ou de synthèse chimique (tels les Sulfamides, les Quinolones) dans le but d'une plus grande efficacité.

I.2. Pharmacologie générale des antibiotiques**I.2.1. Définition et origine des antibiotiques**

Les antibiotiques sont des substances d'origine naturelle, produites par des micro-organismes (champignons microscopiques et bactéries), ou de synthèse chimique, qui, à très faible concentration ont le pouvoir d'inhiber la croissance, voire de détruire des bactéries ou d'autres micro-organismes. Le terme d'antibiotique dérive de celui d'antibiose (du grec anti «Contre» et bios «la vie»), il désigne une molécule qui détruit ou bloque la croissance des bactéries.

I.2.2. Cibles bactériennes des antibiotiques

Certains antibiotiques vont agir sur des bactéries comme *Escherichia coli* dans les voies digestives et urinaires, d'autres sur les *pneumocoques* ou sur *Haemophilus influenzae*

dans les voies respiratoires, d'autres encore sur les staphylocoques ou les streptocoques présents au niveau de la peau ou de la sphère ORL.

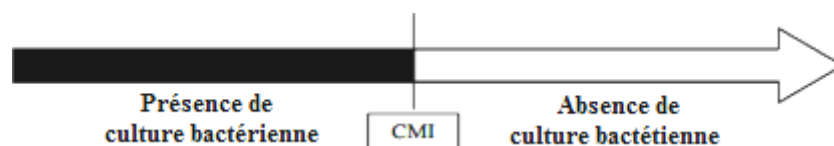
Les antibiotiques actuels peuvent se diviser en 5 groupes, en fonction de leur cible pharmacologique (Dans ce chapitre seront présentés de façon générale les sites d'action des antibiotiques, dans le but d'expliquer le classement adopté dans les chapitres consacrés à chaque famille en particulier. L'explication détaillée du mécanisme d'action sera reprise dans les chapitres en question).

I.3. Paramètres pharmacodynamiques

I.3.1. Antibiotiques bactériostatiques ou bactéricides

Les antibiotiques peuvent être distingués sur base du type d'activité qu'ils exercent. Un antibiotique bactériostatique arrête la croissance des bactéries. Un antibiotique bactéricide tue les bactéries. La distinction entre les deux types d'activité peut se faire en comparant *in vitro* la CMI (concentration minimale inhibitrice) et la CMB (concentration minimale bactéricide). Un antibiotique peut être considéré comme bactéricide lorsque sa CMB est sensiblement égale à sa CMI. Un antibiotique dont la CMB est très supérieure à la CMI, de telle sorte que sa concentration au site d'infection *in vivo* ne permet pas d'atteindre la valeur de la CMB, sera considéré comme bactériostatique.

❖ **Définition de la CMI :** La CMI est la plus faible concentration d'antibiotique capable de provoquer une inhibition complète de la croissance d'une bactérie donnée, appréciable à l'œil nu, après une période d'incubation donnée. On peut représenter la CMI de la manière suivante ;



❖ **Définition de la CMB :** Elle correspond à la plus faible concentration d'antibiotique capable de réduire de 99,99% d'une population bactérienne, autrement dit capable de donner un taux de survivant inférieur ou égal à 0,01% de la colonie initiale (une bactérie pour 10000ensemencées).

** La CMI et la CMB sont voisines pour les antibiotiques bactéricides et éloignées pour les antibiotiques bactériostatiques.

Tableau 1. Antibiotiques bactériostatiques et bactéricides.

Classes d'antibiotiques à action	
bactériostatique	bactéricide
<ul style="list-style-type: none"> - Macrolides - sulfamides - tétracyclines - lincosamides - nitrofuranes - phénicolés 	<ul style="list-style-type: none"> - β-lactames - fluoroquinolones - aminoglycosides - nitromidazoles - glucopeptides (bactéricidie lente) - polymyxines - acide fusidique - isoniazide

I.3.2. Effet post-antibiotique

L'effet post-antibiotique (EPA) correspond au maintien du pouvoir bactériostatique d'un antibiotique alors que sa concentration est inférieure au seuil d'efficacité. La durée de l'effet post-antibiotique permet de déterminer l'intervalle d'administration optimal. Toutefois, il faut noter que l'EPA décroît avec le temps, c'est-à-dire que l'EPA de la première dose sera plus importante que celle des doses suivantes : c'est la réaction adaptative.

D'une meilleure connaissance des propriétés des antibiotiques est né l'enjeu de faire coïncider les propriétés pharmacocinétiques d'un antibiotique avec sa pharmacodynamie afin d'optimiser son efficacité. Les études expérimentales ont permis d'identifier des paramètres prédictifs du succès thérapeutique et bactériologique.

I.4. Principes généraux du choix d'un antibiotique

Le choix d'un antibiotique repose sur un ensemble de considérations qui sont explicitées ci-dessous :

I.4.1. Facteurs liés au micro-organisme infectant

Le choix d'un antibiotique est en premier lieu guidé par la connaissance de l'organisme infectant. Idéalement, il faut donc exercer ce choix de manière ciblée, sur base de l'identification précise de la bactérie responsable de l'infection. L'identification devrait aussi être associée à la détermination de la sensibilité du germe chaque fois que la présence de souches résistantes peut être soupçonnée.

I.4.2. Facteurs liés au médicament

Les paramètres pharmacocinétiques (résorption, diffusion, accès au site d'infection) et pharmacodynamiques (activité bactéricide ou bactériostatique; expression d'activité sur le germe dans sa situation *in vivo*) sont les éléments essentiels à prendre en compte. Ceci permettra de préciser dans quelle mesure un antibiotique actif *in vitro* sur le germe considéré peut effectivement être utilisé dans une infection précise.

I.4.3. Facteurs liés au patient

Les facteurs les plus importants à considérer sont ceux qui peuvent avoir un impact direct sur l'activité de l'antibiotique (gravité de l'infection et état des défenses du patient) et ceux qui modulent la pharmacocinétique de celui-ci. La gravité de l'infection gouverne souvent la posologie et le choix entre antibiotique (antibiotique bactéricide ou bactériostatique), ou l'administration d'une combinaison de plusieurs agents (recherche d'un effet de synergie, prévention de l'émergence de résistance). L'état des défenses du patient joue un rôle essentiel. Les facteurs affectant directement ou indirectement les paramètres pharmacocinétiques sont l'âge et l'état des fonctions rénale et hépatique.

I.5. Mode d'action des antibiotiques

Les antibiotiques agissent en général de façon très spécifique sur certaines structures de la cellule bactérienne. Cette grande spécificité d'action explique pourquoi les antibiotiques sont actifs à très faible concentration de l'ordre du $\mu\text{g.ml}^{-1}$ sur les bactéries, ils agissent en général de manière spécifique en bloquant une étape essentielle de leur développement, synthèse de leur paroi, de l'ADN, des protéines, production d'énergie...etc. (**figure.1**). Ce blocage se produit lorsque l'antibiotique se fixe sur sa cible : une molécule de la bactérie qui participe à l'un de ces processus métaboliques essentiels. Cette interaction entre l'antibiotique et sa cible est très sélective, spécifique des bactéries.

Les antibiotiques peuvent notamment bloquer la fabrication de la paroi bactérienne, désorganiser la membrane plasmique (ce qui conduit à l'éclatement de la cellule) ou perturber des voies métaboliques essentielles comme la synthèse des protéines, de l'ADN ou de l'ARN, empêchant ainsi toute expression des gènes ...

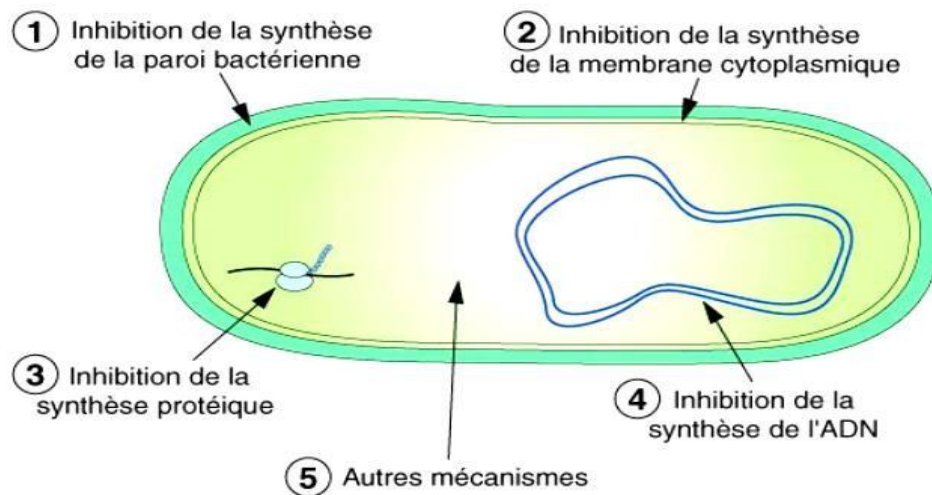


Schéma 1. mode d'action des antibiotiques (13) www.bacteriologie.net

I.6. Combinaison d'antibiotiques

La combinaison de plusieurs antibiotiques pour traiter une infection grave est une stratégie courante et souvent efficace. Elle se justifie par une série d'avantages :

- Elle peut conduire à une synergie entre les antibiotiques administrés.
- Elle permet de minimiser les risques de voir émerger des souches résistantes car la probabilité de sélectionner une souche résistante simultanément à plusieurs classes d'antibiotiques est nettement plus faible qu'en utilisant un seul agent.
- Elle se justifie dans le cas d'infections polymicrobiennes qui ne peuvent être traitées par un seul antibiotique. Par exemple, les infections intrapéritonéales ou pelviennes sont généralement dues à un mélange de germes aérobies et anaérobies qui ne sont pas sensibles aux mêmes antibiotiques, à l'exception des carbapénèmes.
- Elle est parfois appliquée de façon empirique dans le traitement initial d'infections graves lorsque le germe n'a pas encore été identifié, notamment chez les patients immunodéprimés. - de façon accessoire, elle s'accompagne parfois d'une réduction de toxicité.

Cependant, il existe aussi des inconvénients à utiliser des associations d'antibiotiques:

- Le coût du traitement est bien sûr plus élevé et il faut donc réserver la polythérapie aux cas dans lesquels le patient en retire un vrai bénéfice.
- Le risque d'effets secondaires augmente clairement avec le nombre de médicaments absorbés par le patient et il sera parfois difficile d'attribuer un effet aspécifique (troubles digestifs, par exemple) à un médicament précis dans la combinaison.

I.7. Classification des antibiotiques

La classification des antibiotiques peut se faire selon :

- Leur origine (naturelle, artificielle...)
- Leur structure chimique (dérivés d'acides aminés, hétérosides, polycycliques).
- Leur spectre d'activité (bactéricide, bactériostatique)
- Leur mode d'action (sur la paroi, la synthèse des protéines, d'ADN)

Nous adopterons la classification selon le mode d'action.

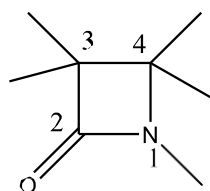
I.7.1. Antibiotique agissant sur la paroi : Famille des Bêta-lactamines

I.7.1.1. Définition

Les β -lactamines sont des molécules bactéricides ayant la particularité de toutes posséder un noyau bêta-lactame dans leur structure chimique. Il s'agit d'une large famille d'antibiotiques la plus utilisée en antibioprophylaxie et en antibiothérapie à cause de leur large spectre d'activité et leur faible toxicité.

I.7.1.2. Structure chimique

Les antibiotiques à structure β -lactame présentent en commun le cycle tétragonal de l'azetid-2-one : appelé également β -lactame ; amide cyclique à quatre chaînons.



I.7.1.3. Classification

Les β -lactamines sont classées en fonction de la nature du noyau entrant dans leur structure de base. La structure du noyau de base, qui comporte toujours le cycle β -lactame, permet de répartir ces produits en trois grands groupes :

Les Bêta-lactamines		
Les dérivés de l'acide 6-amino-pénicillanique	Les dérivés de l'acide 7-amino-céphalosporanique	Les monobactames
Les pénames	Les pénicillines du groupe I	Les céphalosporines de 1 ^{ère} génération
	Les pénicillines du groupe II	Les céphalosporines de 2 ^{ème} génération
	Les pénicillines du groupe III	Les céphalosporines de 3 ^{ème} génération
	Les carboxypénicillines	Les céphalosporines de 4 ^{ème} génération
	Les	Les nouvelles céphalosporines

	acylurédo-pénicillines	
	Les amidopénicillines	Les oxacéphèmes
	Les pénicillines sulfones	
Les oxpénames		
Les carbapénèmes		

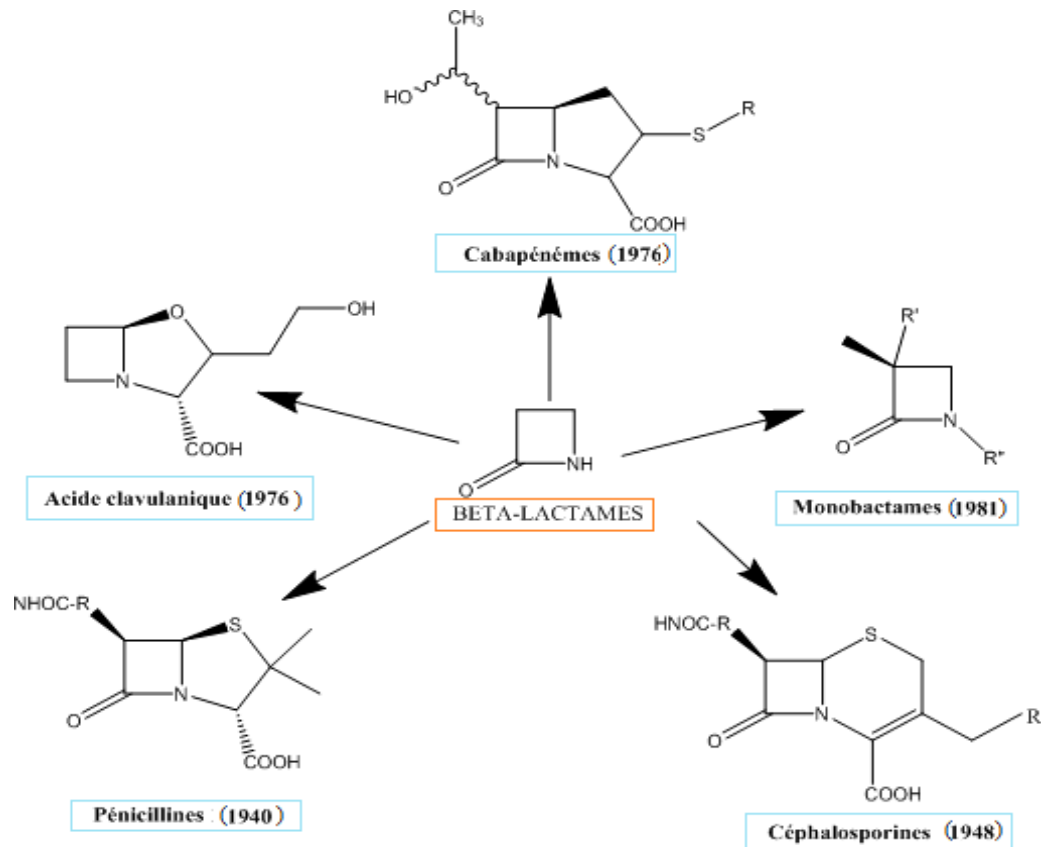
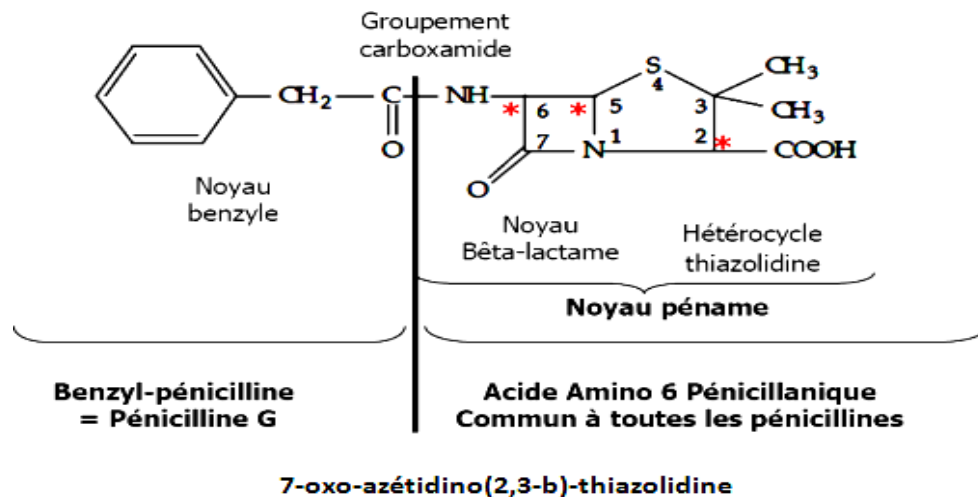


Figure 1. Diversité des antibiotiques de type β -lactames : principaux cycles et antibiotiques représentatifs.

A-Les dérivés de l'acide 6-amino-pénicillanique (les Pénames)

- **Structure**

Leur noyau de base associe un **cycle β -lactame** à un **cycle thiazolidine**, spécifique des pénicillines (Noyau péname).



- Propriétés physico-chimiques

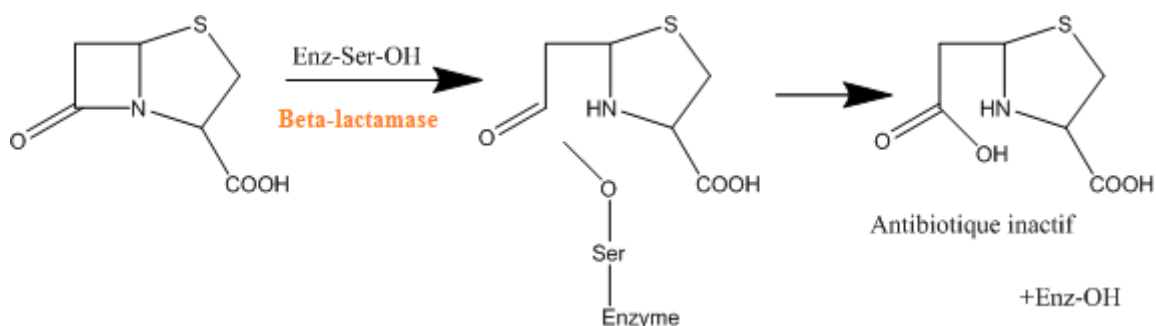
+ Caractère acide

Les pénicillines se présentent en général sous forme de poudres blanches. Elles possèdent un **caractère acide** à cause de la fonction acide carboxylique (pka de 2,6 à 2,8). De ce fait, elles peuvent donc se trouver sous forme acide ou sous forme de sels. Elles seront donc solubles soit dans des solutions organiques apolaires, soit dans des solutions aqueuses.

+ Instabilité du cycle lactame

+ Dégradation enzymatique

l'hydrolyse enzymatique a lieu sous l'action d'enzyme sécrétées par certaines bactéries: les **β -lactamases**. C'est par ce mécanisme que s'expliquent les principales résistances aux β lactamines.

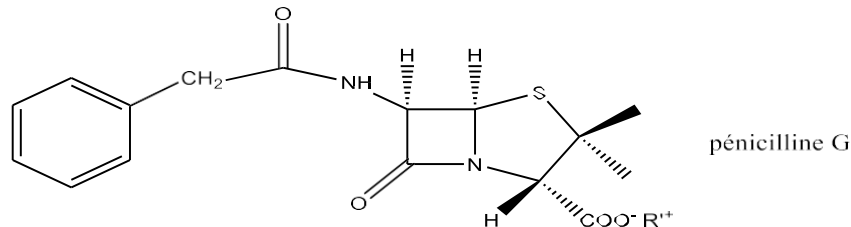


- Classification

Les Pénicillines du groupe I : On a deux types pénicillines naturelles et hémisynthétiques

a-Pénicillines naturelles**La pénicilline G**

La benzylpénicilline connue sous le nom de pénicilline G, possède un acide phénylacétique en position 6. Elle ne passe pas la barrière digestive car elle est rapidement hydrolysée en milieu acide et ne peut donc pas être utilisée par voie orale.

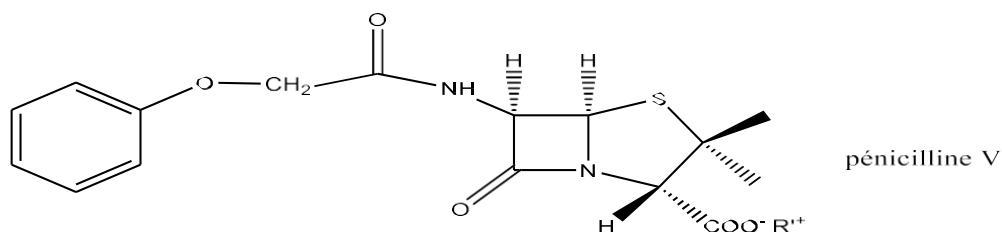
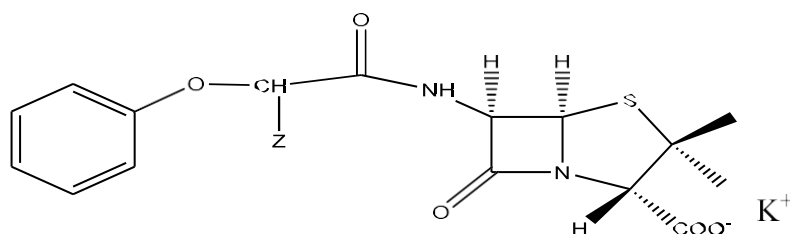


Elle est utilisée sous forme de sels de sodium ou de potassium, elle présente alors une élimination urinaire trop rapide nécessitant l'usage d'injection I.V lentes ou surtout d'injections I.M

La Pénicilline V

La pénicilline V est utilisable par voie orale, mais présente une biodisponibilité imparfaite.

La modification de cette chaîne latérale en 6 par une liaison oxygène aboutit à des composés plus stables : les phénoxyéthylpénicillines (pénicillines V) qui peuvent être utilisés par voie orale.

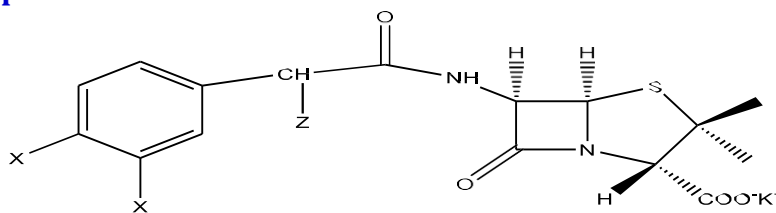
**b. Pénicillines Hémisynthétiques****à partir de la pénicilline V**

Z = $-CH_3$: Phénéticilline

Z = $-CH_2-CH_3$: Propicilline

Z = $-C_6H_5$: Phenbenicilline

à partir de la pénicilline G



Z = -N₃ : Azidocilline (X= Cl)

Z = -OCH₃ : Clometocilline (X=Cl)

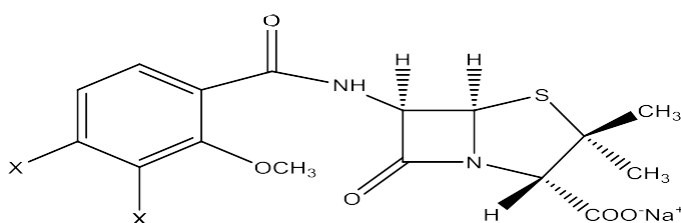
- **Spectres d'activités *in vitro***

Les Pénicillines du groupe I sont dites à **spectre étroit**. G et V présentent des activités très voisines, supérieures à celles des produits d'hémisynthèse.

Les Pénicillines du groupe II

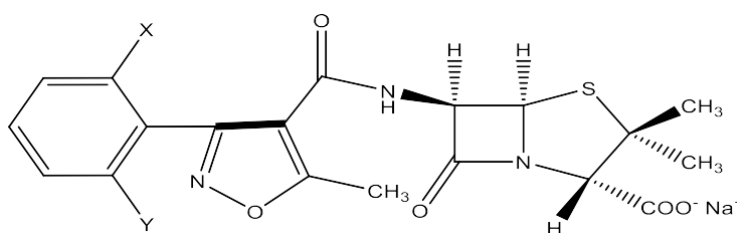
Il s'agit de pénicillines toujours à spectre dit étroit mais capables de résister à la pénicillinase sécrétée par certaines souches de staphylocoques et permettent donc le traitement de certaines affections où ces germes sont impliqués.

a-Méthicilline : La présence de groupements méthoxy en ortho et ortho- du reste benzoyle suffit, par effet stérique à empêcher ou retarder l'hydrolyse du béta-lactame (l'accès à la liaison N-CO intracyclique est très difficile pour une enzyme de volume important).



Méthicilline

b-Isoxazolypenicillines : Ce sous-groupe utilise l'encombrement créé par un noyau de l'isoxazoline dont les deux carbones séparent la fonction carboxamide du noyau benzénique, éventuellement halogéné en ortho et ortho



Isoxazolypenicillines

L'introduction d'un atome de chlore en position 2' (cloxacilline) ou de deux atomes en position 2' et 6' dicloxacilline, ou d'un atome chlore en position 2' et de flore en 6' (fluocloxacilline) sur le cycle benzénique augmente la stabilité à l'hydrolyse.

X	Y	DCI	Noms déposés
H	H	Oxacilline	Bristopen
Cl	H	Cloxacilline	Cloxyphen
Cl	Cl	Dicloxacilline	Diclocil
Cl	F	Fluoxacilline	Floxapen

Les pénicillines du groupe II possède un spectre supérieur à celui des pénicillines du groupe I

Les Pénicillines du groupe III

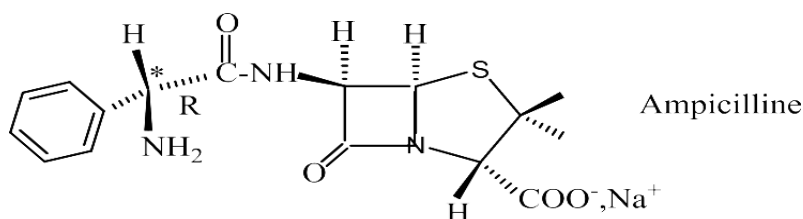
Il s'agit de pénicillines hémisynthétiques à spectre élargi ou modifié, essentiellement dans le sens d'un déplacement d'activité vers les germes à Gram négatif, sur lesquels les deux premiers groupes sont peu actifs. De même les variations de structure apportées tendent elles à obtenir une stabilité suffisante en milieu acide pour permettre l'usage par voie orale. Ce groupe est subdivisé en quatre sous-ensembles.

Ce groupe peut être subdivisé en quatre sous-ensembles : Les trois premiers correspondent à l'introduction de groupements divers sur le carbone alpha de la fonction carboxamide de la pénicilline G.

- NH₂ : Aminobenzénylpénicilline
- COOH : Carboxybenzylpénicilline.
- NH-CO-N-CO : Uréidopénicilline.

Le dernier sous-groupe est chimiquement différent puisque la fonction carboxamide, habituellement placé sur l'acide -6 Amino-pénicilline est remplacé par : -N=CH-N Amidinopénicilline

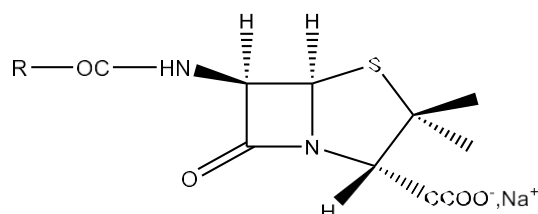
a- Les aminobenzylpénicillines (Aminopénicillines)

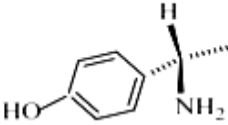


L'ampicilline, malgré sa bonne stabilité en milieu acide, fournit des résultats inconstants lors de l'administration orale à cause de sa médiocre absorption

digestive. Ceci a conduit à la réalisation de Pro Drugs et de dérivés de l'ampicilline (Totapen, Ultrapen).

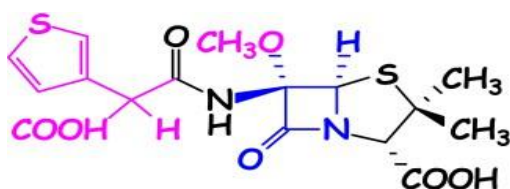
L'introduction d'un groupement hydroxy en para du noyau benzénique de l'ampicilline conduit à l'amoxicilline dont les paramètres pharmacocinétiques sont nettement améliorés par rapport à ceux de l'ampicilline, notamment en ce qui concerne la biodisponibilité.



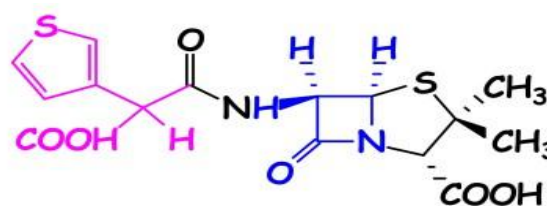
R	DCI	Noms déposés
	AMOXICILLINE Associé à l'acide Clavulanique	CLAMOXIL, AMODEX AUGMENTIN

b- Les carboxypénicillines

Ces molécules, dans lesquelles on apporte une fonction carboxyle en alpha du carbone benzylique, dans le but d'obtenir des molécules à spectre d'activité élargi vers des germes à gram négatif.



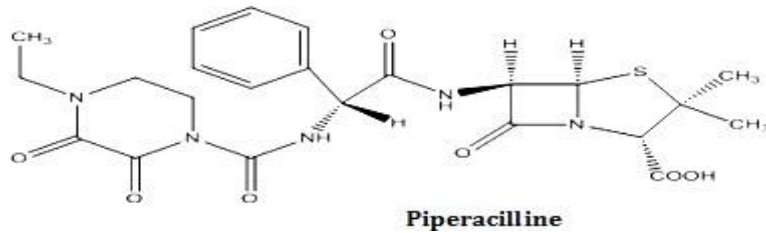
Témocilline



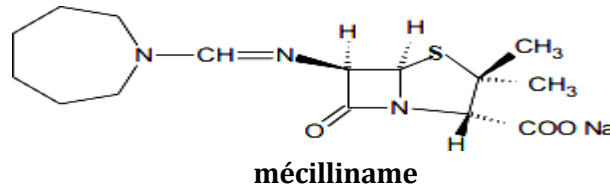
Ticarcilline

❖ Ureidopénicillines

Dans les uréidopénicillines, le carbone benzylique de la pénicilline G est substitué par un reste uréide NH-CO-N-CO dont la partie N-CO terminale est engagée dans un cycle comportant d'autres groupements fonctionnels. Là encore, plusieurs molécules ont été préparées mais actuellement une seule molécule est commercialisée : la piperacilline.



❖ Amidinopénicilline



- **Effets indésirables des pénicillines**

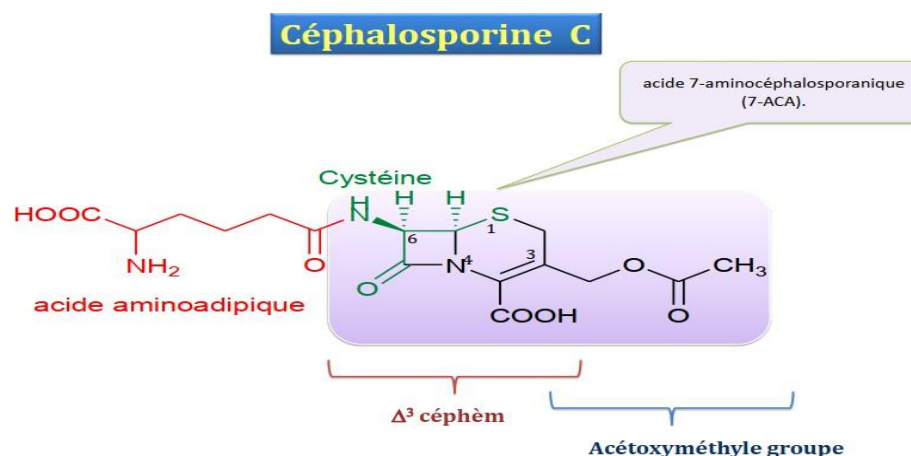
- Réactions d'hypersensibilité
- Réactions allergiques de type cutané, fièvre, réaction anaphylactique
- Manifestations digestives à type de nausées, vomissements, diarrhées et douleurs abdominales
- Manifestations neurologiques : convulsions, myoclonies, obnubilation et coma
- Risque de surdosage cationique (Na ou K) lors de l'administration massive de peni G.
- Troubles hématologiques (thrombopénie)
- Troubles rénaux.

B- Les dérivés de l'acide 7-amino-céphalosporanique (Les cephémes)

- **Structure**

Ce sont des antibiotiques d'hémisynthèse possédant un noyau de base :

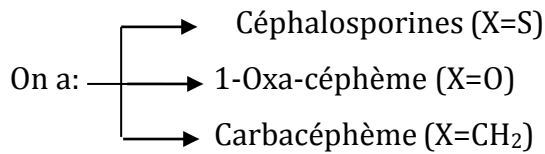
Béta lactame + dihydrothiazine



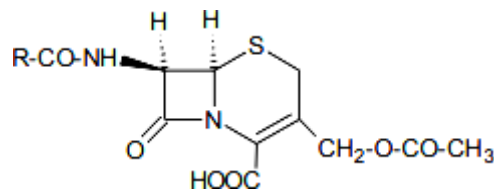
Δ^3 : double liaison en position 3

- Classification des céphèmes

Du fait de l'importance des céphèmes, il est indispensable de les regrouper afin de pouvoir mieux les utiliser.



Céphalosporines



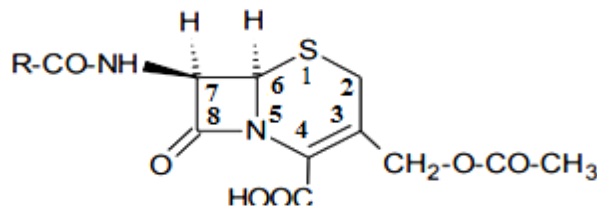
L'acide (6R,7R) 3-acétoxyméthyl-7-acylamino-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-ène-2- carboxylique.

Classification des céphalosporines

a-Céphalosporines de première génération

Ce groupe comporte des molécules hydrolysées par les céphalosporinases produites par de nombreux germes.

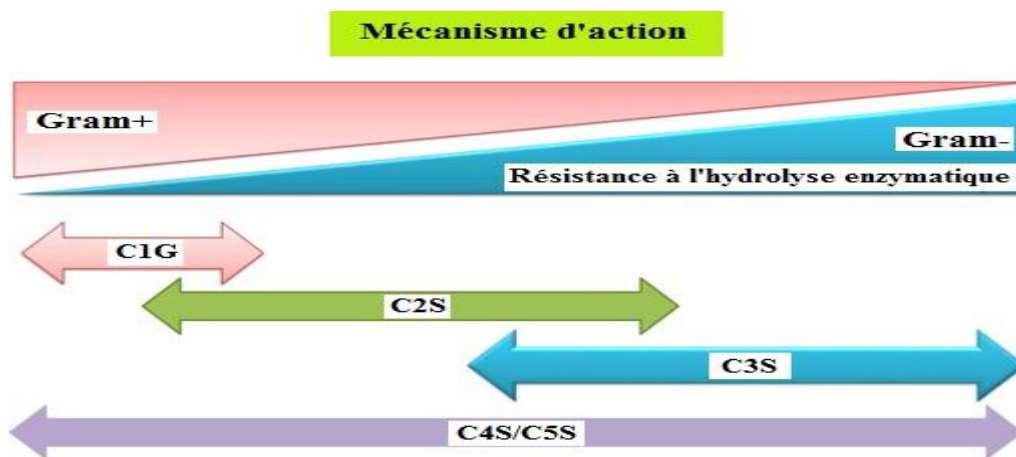
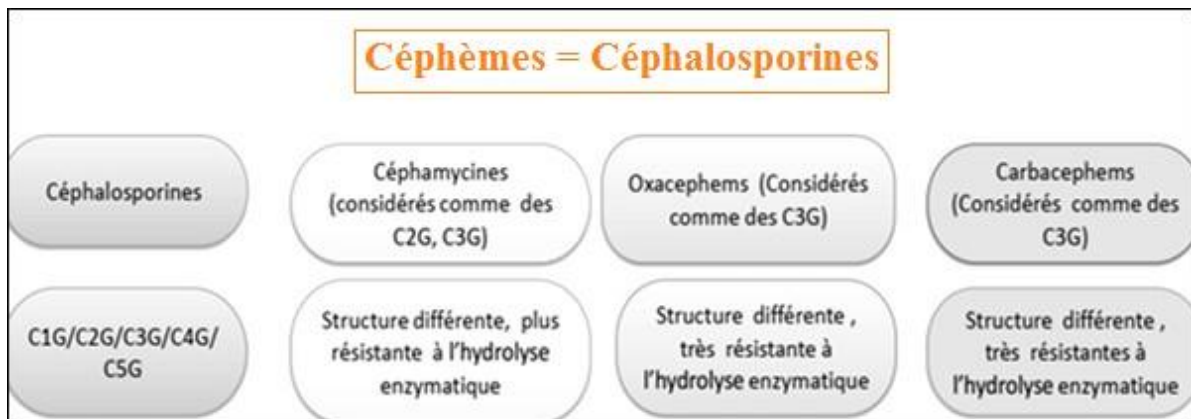
-Un premier groupe : est caractérisé par la présence du groupement acétoxyméthyle en 3 et par des modifications de la chaîne acylaminée en 7.



R	DCI
	<u>Céfalotine</u>
	<u>Céfapirine</u>
	<u>Céfacétrile</u>

Le groupement acétoxyméthyle en 3 est déterminant pour la pharmacocinétique de ces produits, puisqu'il subit dans l'organisme l'action des estérases qui les inactivent

-Un second groupe : correspond à des pharmacomodulations en 3 et 7 du squelette Céphème



- Propriétés chimiques

- Les céphalosporines présentent un caractère nettement acide. La fonction acide carboxylique (-COOH) est à l'origine des pKa compris entre 3 et 5.
- La fonction acide carboxylique est importante du point de vue galénique ; elle permet en effet la formation de sels sodiques hydrosolubles.
- Par ailleurs, leur noyau "céphème" est beaucoup plus stable que le noyau pénème, ce qui leur permet de mieux résister à l'action des diverses β lactamases. Les céphalosporines sont stables en milieu acide mais présentent une instabilité en milieu alcalin supérieure à celle des pénicillines, mais conduisant de la même façon l'ouverture du cycle bêta-lactame.

-Effets indésirables

- Réactions allergiques
- Veinites lors des perfusions, douleur au point d'injection

- Rares cas de troubles hématologiques
- Troubles de la coagulation
- Diarrhée
- Attention si insuffisance rénale

Relation structure-activité

- Cycle β -lactame est indispensable à l'activité antibiotique.
- Dans le cas des Pénicillines, le cycle thiazolidine est accolé au β -lactame alors que dans le cas des céphalosporines, nous avons le 3,6-dihydro-2H-1,3-thiazine.
- Deux carbones asymétriques de **Configuration 6R, 7R** indispensables à l'activité antibiotique.

-Atome de S en 5:

Grande Résistance aux β -lactamases;

- **O: oxacéphams**: activité égale ou supérieure (\approx C3G)

Résistance élevée aux β -lactamases

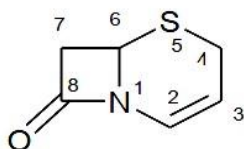
CH2: Carbacéphems; plus stables chimiquement & activité puissante (\approx C3G).

- **H en C6 α** : important pour l'activité.

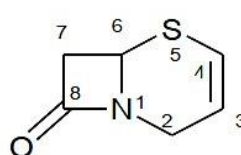
- En C7 α :

OCH3 classe des **CEPHAMYCINES** \rightarrow meilleure Résistance aux β -lactamases (\approx C2G & C3G)

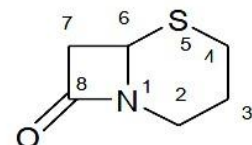
- Les céphalosporines thérapeutiques sont tous hémi-synthétiques ou de synthèse.
- Ils sont des cycles à 8 sommets : Cephèm.
- **Double liaison en position 2-3** est importante pour l'activité AB
- **Double liaison en position 3-4** diminue l'activité AB.
- Disparition de **la Double liaison en 2-3**, disparition de l'activité.



Δ^2 -cephem
actif (AAB)



Δ^3 -cephem
inactif (non AB)



Cephame
inactif (non AB)

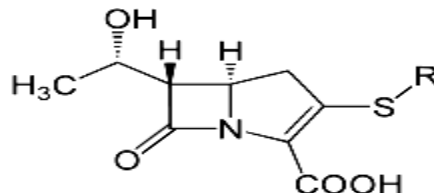
- Composés ont une conformation moins pliée (présence de double liaison) que les pénicilline.

- Présence de la fonction amide, dérivé du composé 7-aminocephalosporanique.
- **R3 : propriétés pharmacocinétique** ;
Groupement acétoxy (-CH₂-O-CO-CH₃) : point d'inactivation métabolique (estérases).
- **R-H,Cl** : stables en milieu acide mais demi-vie courte ;
R= ester de benzoyl : augmentation de l'activité vis-à-vis des Gram+, diminue l'activité /Gram- ;
- Un encombrement stérique au voisinage du cycle β-lactame est capable de défavoriser l'approche des β-lactamases (c'est une protection contre ses enzymes). Ceci est vrai dans le cas des **dérivés alpha alcoxyimine**.
- Le groupe Méthoxy (CH₃O-) en C7 favorise l'encombrement stérique donc augmente la résistance aux β-lactamases.

C- Les Carbapénèmes

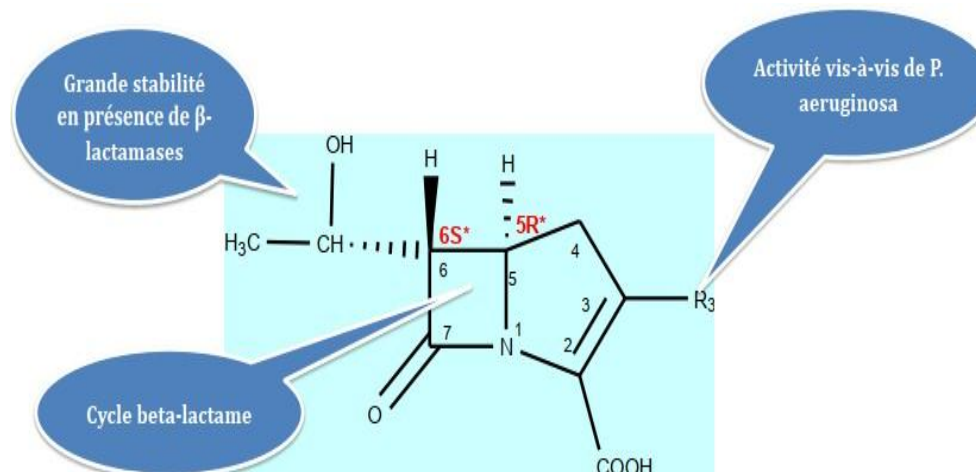
Les carbapénèmes sont des β-lactamines possédant un très large spectre antibactérien doublé d'une grande stabilité envers la quasi-totalité des β-lactamases. Pour cette raison, ils font partie des antibiotiques utilisés en première ligne au cours du traitement probabiliste des infections nosocomiales sévères. Les carbapénèmes sont une classe d'antibiotiques naturels ou semi-synthétiques obtenus à partir de *Streptomyces cattleya*.

- Structure chimique



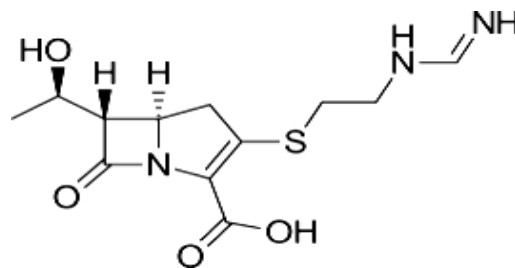
- Mode d'action

Les carbapénèmes exercent leur activité bactéricide en se liant aux protéines de liaison des pénicillines (PLP).



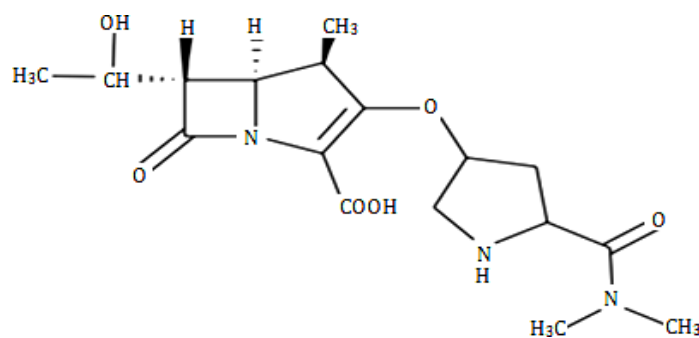
- **Classification**

❖ **Imipénem**



- L'absorption de l'imipénem est quasi-nulle car il est détruit par l'acidité gastrique et leur administration se fait généralement par voie *im* ou *iv*.
- Distribution: Comme les autres β -lactames, l'imipénem diffuse dans les tissus sans s'y accumuler.
- L'élimination de l'imipénem s'opère par voie rénale.

❖ **Méropénem**



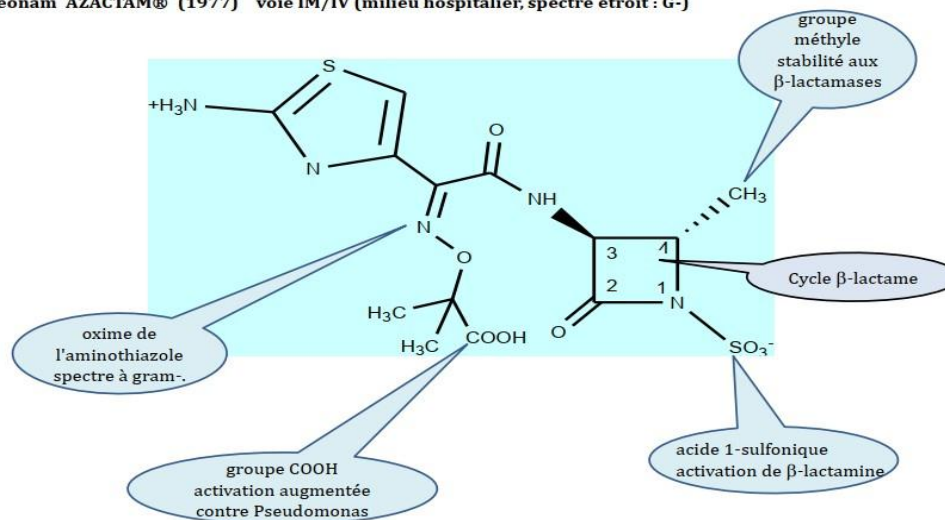
Le méropénem possède l'avantage d'être naturellement résistant à la déhydropeptidase rénale I en raison de la présence d'un groupement méthyle en C1 et peut donc être considéré comme stable à ce point de vue dans les conditions d'administration clinique.

D- Les Monobactames

Ce sont des β -lactamines dont la structure du noyau actif est monocyclique.

L'aztréoname est le seul monobactame utilisé en usage clinique. Il est actif contre des bactéries Gram(-)(entérobactéries, pyocyaniques...). Son spectre est comparable à celui des céphalosporines de 3^{ème} génération. Utilisé dans les infections sévères à germes sensibles, aux niveaux urinaire et des parties molles sauf méningé.

Aztréonam AZACTAM® (1977) voie IM/IV (milieu hospitalier, spectre étroit : G-)



I.7.2. Le Phénicolés

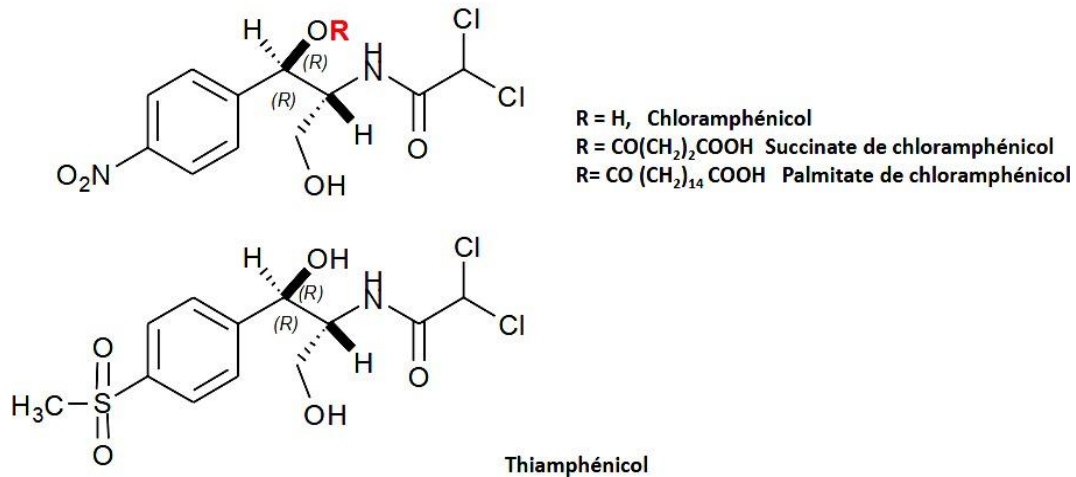
Les phénicolés sont une classe d'antibiotiques à large spectre, dont le chloramphénicol et le thiamphénicol sont les principaux représentants.

- Mode d'action

- ✚ Se fixent sur la fraction 50 S du ribosome
- ✚ inhibent la polymérase responsable de la réaction de transpeptidation

- Classification

Chloramphénicols, Thiamphénicol



- **Spectre d'activité** : Large spectre (bactérie Gram + et -)
 - Chloramphénicol (V. locale, VO)
 - Thiamphénicol (IM, IV)
 - Hémisuccinate de chloramphénicol (IM, IV)

Thiamphénicol est moins toxique mais moins actif.

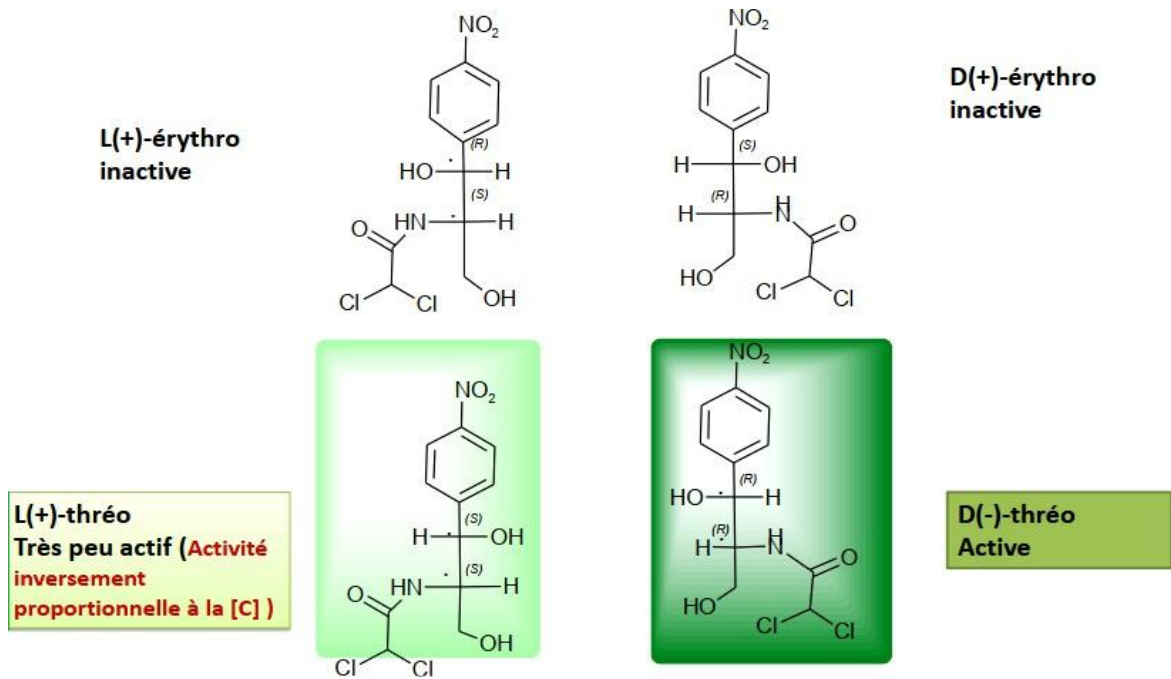
Chloramphenicol



- ❖ Nommé aussi : Chloromycetin, Chlornitromycin, Levomycetin
- ❖ Selon IUPAC : 2,2-dichloro-N-((1R,2R)-2-hydroxy-1-(hydroxyméthyl)-2-(4-nitrophenyl)éthyl)-Acétamide
- ❖ Isolé pour la première fois en 1947 à partir de l'actinomycète : genre *Streptomyces venezuelae*.
- ❖ *Par contre, il est produit par voie synthétique.*
- ❖ *Le mélange racémique formé lors de la synthèse chimique : formes d- et l-threo, est appelé sintomycin.*

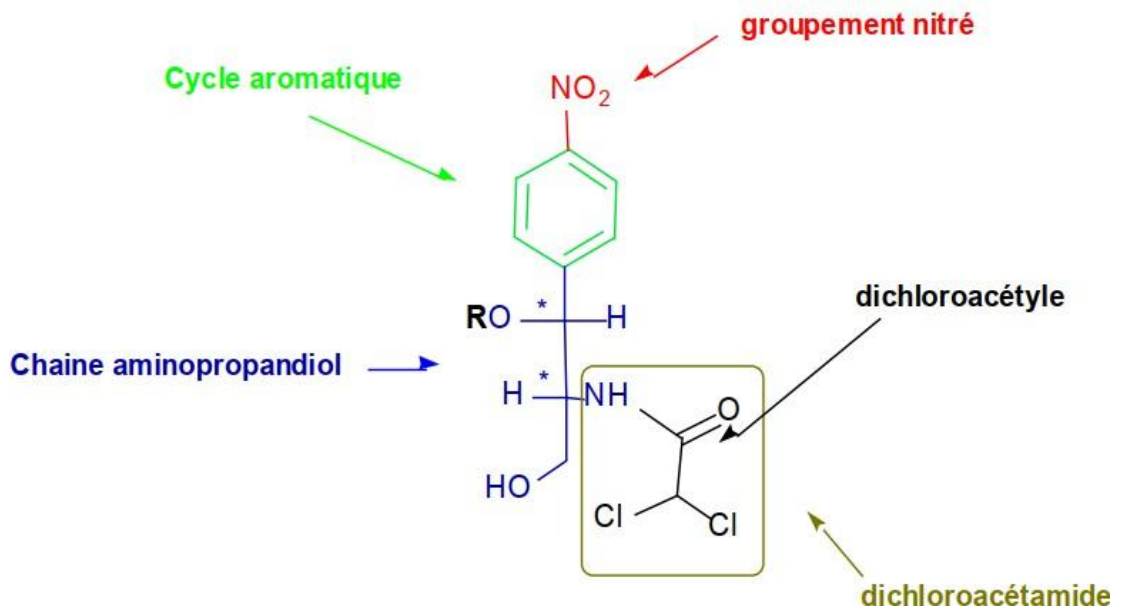


- ❖ Le chloramphénicol possède 2 carbones asymétriques. ⇒ Possibilité d'avoir 4 stéréoisomères : d- et l-thréo, et le d- et l-érythro.



Relation -Structure-Activité

RSA



RSA

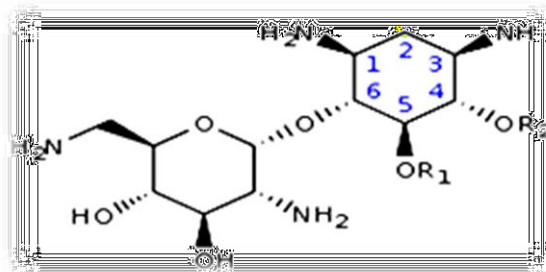
- ✓ Les phénicolés sont des dérivés de l'acide dichloroacétique, porteurs aussi d'un phényle substitué.
- ✓ Le groupement dichloroacétamide est important pour l'activité antibiotique.
- ✓ Cycle aromatique : - Forte liposolubilité de la molécule.
 - Substitution en position para sinon diminution de l'activité.
 - Substitution du groupement nitré (-NO₂) par un méthylsulfonyl (CH₃ SO₂-) diminue l'activité ABT et la toxicité.
- ✓ Chaîne aminopropandiol : - Tous les H sont indispensables à l'activité. Ils forment probablement des liaisons H avec le site actif de l'enzyme à inhiber. Leur substitution conduit à une chute de l'activité ABT.

I.7.3. Les aminosides

Antibiotiques inhibe la biosynthèse et la transcription des acides nucléiques ; inhibent la synthèse des protéines)

-Structure chimique

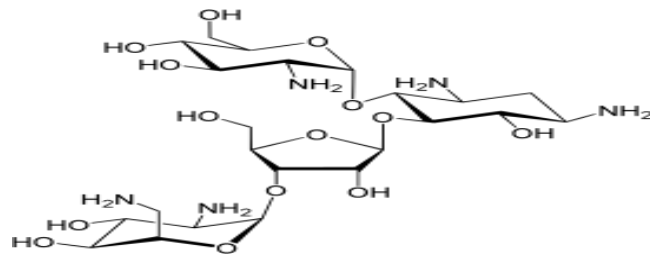
(amino → amine, glycoside → sucre).



Les premiers aminoglycosides découverts ont été des molécules naturelles produites par des souches de ***Streptomyces*** (streptomycine, néomycine, kanamycine, tobramycine) ou d'Actinomyces (gentamicine, sisomicine). A partir de ces dérivés naturels, des produits semi-synthétiques (amikacine, isépamicine, nétilmicine) ont été conçus dans le but d'obtenir des molécules insensibles à l'inactivation par les bactéries devenues résistantes aux aminoglycosides naturels. Ces composés se sont aussi avérés moins toxiques que les composés parents.

- Voies d'administration

Il existe une forme orale de ces antibiotiques, en particulier pour la paromomycine, mais qui est utilisée de manière assez rare, pour traiter des infections du tractus digestif, car l'absorption entérale (par l'intestin) est faible. Les voies d'administration principales des aminoglycosides sont les voies intraveineuse, intramusculaire, ou topique (externe) pour le traitement des plaies ou des infections oculaires (sous forme de collyres).



paromomycine

- Mécanisme d'action

Ces molécules traversent la paroi et pénètrent la membrane par un mécanisme de transport qui consomme de l'oxygène. Dans la bactérie, les aminosides se fixent sur les ribosomes pour perturber la synthèse protéique (codent de multiples enzymes dénaturant les aminosides).

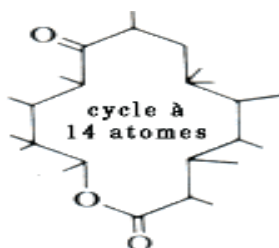
- Effets indésirables

Les aminosides sont néphrotoxiques et ototoxiques. L'élimination des aminosides de l'oreille interne et du cortex rénal est lente et en fonction du gradient de concentration avec le plasma. Leur toxicité est favorisée par les traitements de plus de 5 jours, le grand âge et évidemment l'insuffisance rénale.

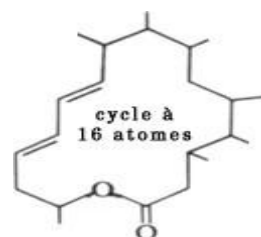
1.7.4. Les Macrolides

Ce sont constitués par :

- Un macrocycle olidique oxygéné, encore appelées lactones (esters cycliques). Certaines lactones peuvent comporter un cycle à 14,15 carbones et sont appelées macrolides.



Macrolide à 14 carbones



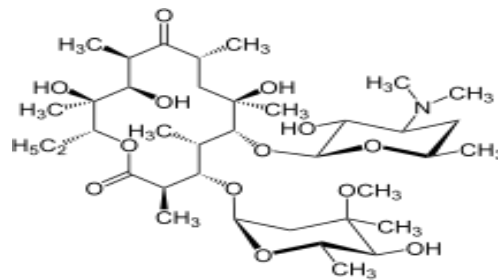
Macrolide à 16 carbones

- Ce cycle porte des hydroxyles et des groupements méthyles comportent toujours d'une partie osidique consistée au minimum de 2 oses
- **Origine:** D'origines naturelles produites par des micro-organismes du genre Streptomyces.

- Quelques macrolides

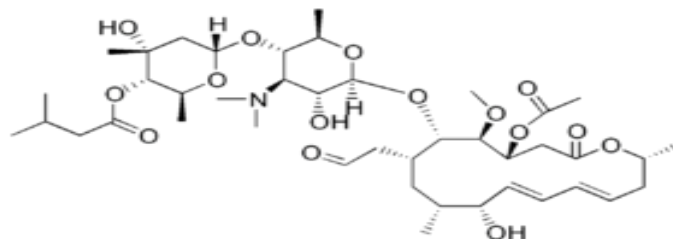
Les macrolides sont généralement indiqués lorsqu'un traitement par β -lactamine est impossible.

- Erythromycine A



C'est une molécule produite naturellement par *Saccharopolyspora erythraea*. Son spectre est comparable à celui des pénicillines.

- Josamycine



- Propriétés chimiques

Présence de plusieurs fonctions basiques, présence d'hydroxyle qui permet la préparation d'esters. La présence de groupements basiques dans leur structure protège de l'hydrolyse les liaisons osidiques, La stabilité est bonne contre les agents physiques (chaleur) et chimiques (acides, bases), et bonne stabilité aux pH acide (activité par voie orale).

- Mécanisme d'action

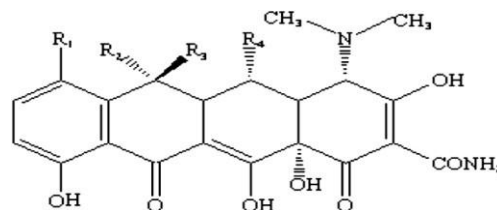
Ce sont des antibiotiques bactériostatiques, agissant au niveau des sous unités ribosomales 50s. Elles provoquent un encombrement stérique et bloquent le déplacement du ribosome sur l'ARNm.

- Effets indésirables des macrolides

- * Troubles digestifs : nausées, vomissements, gastralgies, diarrhées, douleurs abdominales
- * Rares réactions allergiques
- * Réactions d'intolérance hépatique
- * Vertiges, bourdonnement d'oreilles, surdité.

I.7.5. Les Tétracyclines**- Structure**

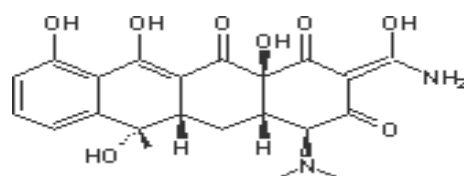
- * un squelette de base dérivé du naphtacéne résulte de la condensation en ligne de 4 cycles à 6 chaînons,
- * une structure très oxygénée: un noyau phénol, un enchainement dicétophénolique
- * une fonction amine tertiaire basique
- * une fonction carboxamide,
- * des substituants variables selon les représentants R1,R2..

**- Classification**

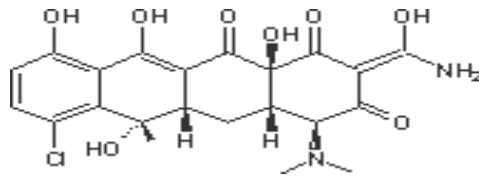
Ils sont classés selon leur origine et leur structure chimique;

a. Les dérivés naturels: Tétracycline, Oxytétracycline, Lymécycline

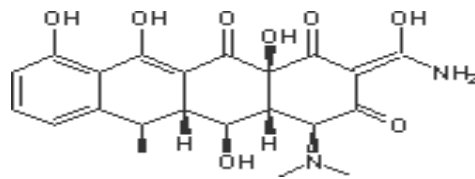
b. Les dérivés hemisynthétiques: Doxycycline, Minocycline, Métacycline

- Quelques cyclines**- Tétracycline**

Elle est utilisée chez l'homme pour traiter des infections bronchopulmonaires mais aussi en dermatologie (acné ou psoriasis).

- **Chlortétracycline**

Elle est utilisée notamment dans le traitement local de certaines infections de la peau (furoncles, impétigo...) ou pour le traitement local de certaines infections de l'œil.

- **Doxycycline**

Sa découverte date des années 1960 ; un de ses noms commerciaux, la vibramycine (Pfizer).

On l'utilise contre la syphilis, la peste, le choléra, la maladie du charbon, la maladie de Lyme, mais aussi contre l'acné

- **Propriétés chimiques**• **Caractères amphotère à prédominance basique**

-Les tétracyclines possèdent différentes fonctions :

L'enchainement dicétophénolique ($pK_a=7,7$), à l'origine d'un caractère acide

La fonction amine tertiaire ($pK_a=3,3$) à l'origine d'un caractère basique

-Ils sont facilement ionisables et dissociables : hydrosolubles permettent la préparation de solutés aqueux injectables. Mais le pH des solutions est nettement acide (problème d'intolérance locale au point d'injection).

• **Stabilité des tétracyclines**

Les tétracyclines figurent parmi les ATB les plus stables,

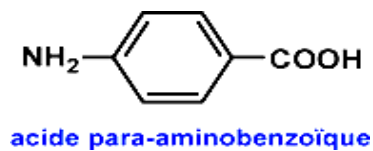
L'oxytétracycline peut subir en solutions aqueuses une dégradation importante, les produits de dégradation qui se forment dans les solutions périmés sont fortement néprotoxiques.

I.7.6. Les Sulfamides

- Structure

Les sulfamides (ou sulphonamides) : ce sont des molécules bactériostatiques totalement de synthèse. Aujourd'hui, ils sont souvent combinés aux [2,4-diaminopyridines](#), autres molécules bactériostatiques, afin d'augmenter leur activité et réduire le risque d'émergence de souches résistantes. Il est à noter que l'association sulfamide-diaminopyridine est bactéricide.

Les sulfamides sont des dérivés de l'acide para-aminobenzoïque (ou acide para-aminobenzoïque, PABA)

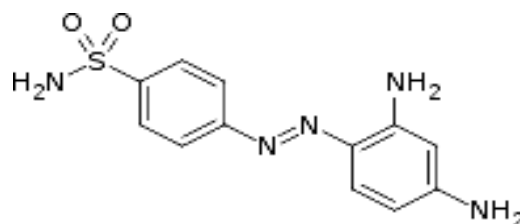


- Classification

Les sulfamides comprennent une grande diversité de représentants utilisés en thérapeutique :

a. Les sulfamides amino-substitués

Sulfachrysoïdine : Prontosil®

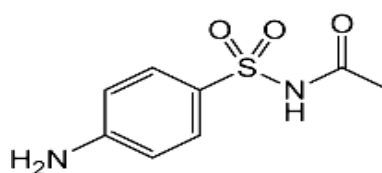


Nécessité de fonction amine (- NH₂) libre pour l'activité antibactérienne.

b. Les sulfamides sulfamido-substitués

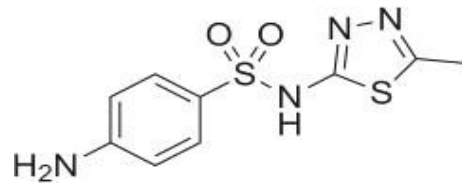
R1 est soit : Aliphatique

Sulfacétamide



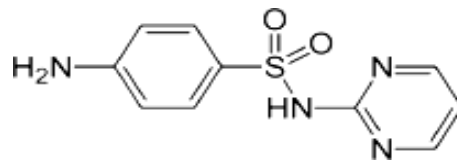
Soit : **Hétérocycle**

Sulfaméthiazole Rufol®



Indiqué dans l'infection urinaire

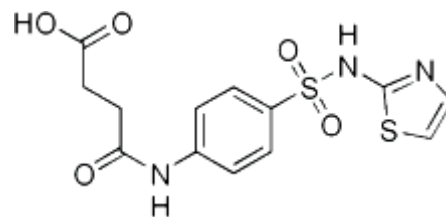
Sulfadiazine (flammazine)



Crème indiqué dans le traitement antiseptique des plaies et brulure.

c. Les sulfamides mixtes amino- et sulfamido-substitués

Succinyl-sulfathiazole



Indiqué dans l'infection gastro-intestinale.

- Préparation

Ils sont entièrement préparés par synthèse à partir de l'aniline, ceci s'opère en 3 étapes :

- l'acylation du groupe amine de la molécule d'aniline,
- La fixation du groupement sulfonamide N-substitué,
- La libération du groupe amine.

- Propriétés physicochimique

- Poudres cristallines blanches à saveur amère +++
- Insolubles dans eau (liposolubles) à l'exception des dérivés mixtes (Hydrosolubles)
- Les sulfonamides possèdent différentes fonctions

- certaines à caractère acide comme la fonction sulfonamide, d'autres à caractère basique comme la fonction amine primaire aromatique. Il en résulte globalement un caractère **amphotère à prédominance acide**.



Relation -Structure-Activité

- ✚ Une fonction amine primaire en para doit rester libre. Pour certains composés, on substitue l'amine primaire aromatique par un radical labile pour former une « prodrogue ».
- ✚ La di-substitution en para (1,4) est indispensable.
- ✚ Le sulfonamide est uniquement monosubstituée car le proton acide est très important pour l'activité.
- ✚ Le substituant R2 du sulfonamide doit être un hétérocyclique à 5 ou 6 sommet pour obtenir une activité maximale.

- Effets indésirables des sulfamides

- Réactions d'hypersensibilité (éruptions cutanées)
- Syndrome de Steven -Johnson = atteinte cutanée et muqueuse invalidante)
- Syndrome de Lyell (lupus érythémateux)
- Atteintes hépatiques et rénales
- Troubles hématologiques (thrombopénie, agranulocytose)
- Risque d'ictère nucléaire chez le NN.

CHAPITRE II

LES ANTI-INFLAMMATOIRES

II.1. Introduction

Une inflammation est une réaction de défense immunitaire stéréotypée d'un être vivant face à une lésion (agression) : infection, brûlure, allergie, traumatisme. L'inflammation est définie comme une réaction de défense non spécifique de l'organisme soumis à une agression. L'agresseur est nommé «agent phlogogène». Il est généralement exogène, Il peut être soit chimique, physique ou biologique (bactérien, viral, parasitaire ou mycologique), il peut être un venin, toxine végétale ou molécule naturelle comme le pollen). Il est quelques fois endogène (auto antigènes), l'organisme réagit alors contre ses propres constituants lors des dérèglements de son système immunitaire. Elle permet de neutraliser l'agent pathogène et de réparer les tissus lésés.

II.2. Définition

La réaction inflammatoire est un phénomène physiologique complexe qui met en jeu une série de modification vasculaires et une accumulation de cellules, résultant de l'activation locale de médiateurs d'origine humorale et cellulaire. Le processus inflammatoire permet le plus souvent le maintien de l'intégrité biologique. Cependant, la modification des équilibres des médiateurs ou la synthèse anormale de certains composés de l'inflammation peut conduire à une évolution défavorable de celle-ci. Bien que les symptômes de l'inflammation soient multiples et variés, elles obéissent toujours au même mécanisme qui comprend diverses phases dépendantes les unes des autres et se succédant toujours dans le même ordre.

La réaction de défense est un mécanisme très puissant développé par l'organisme agressé mais si elle est entretenue, elle devient elle même un agresseur dangereux qu'il faut arrêter par les médicaments : **ANTI-INFLAMMATOIRES**

II.3. Classification

Classes majeures

- ♣ Les anti-inflammatoires **stéroïdiens** : AIS ou (glucocorticoïdes) agissent surtout sur la phase cellulaire
- ♣ Les anti-inflammatoires **non stéroïdiens** : AINS agissent surtout sur la phase Vasculaire.

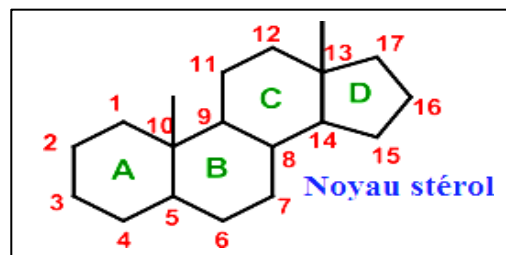
II.3.1. Anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS)

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (corticoïdes ou glucocorticoïdes) constituent un ensemble de substances hormonales, soit d'origine naturelle, secrétées par la corticosurrénale, soit obtenues par semi-synthèse voire par synthèse totale. Ils se

caractérisent sur le plan chimique par leurs structures stéroïdique et sur le plan pharmacologique par des propriétés essentiellement anti inflammatoires d'où le nom qu'on leur donne : anti inflammatoires stéroïdiens (AIS).

a- Définition et structure

- On appelle stéroïdes un groupe de substances naturelles ou hémi synthétiques de squelette commun, présentant des propriétés biologiques nombreuses et diverses (acides biliaires, hormones, hétérosides, cardiotoniques, médicaments ...),
- Ils comportent tous un squelette pluri cyclique formé de quatre cycles accolés, le cyclopentanoperhydrophénanthrène



- Il existe le plus souvent deux méthyles portés par les carbones 10 et 13 et respectivement numérotés 19 et 18.

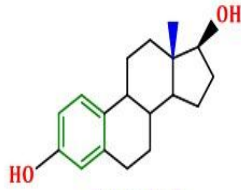
b- Classification

- Les hormones naturelles appartiennent à 3 catégories :

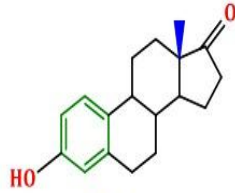
- Les estrogènes** : squelette de l'estrane
- Les androgènes** : squelette de l'androstane (la différence entre l'estrane et l'androstane est marquée par la présence d'un méthyle en plus ou non en position 19).
- Les progestagènes, les minéralocorticoïdes et les glucocorticoïdes** : squelette du pregnane. (la différence entre minéralocorticoïdes et glucocorticoïdes est marquée par la présence d'un substituant X qui est l'hydrogène pour les minéralocorticoïdes).
 - Glucocorticoïdes ►Cortisol (glucides,...)
 - Minéralocorticoïdes ►Aldostérone (Na+,...)
 - Oestrogènes ►Estradiol
 - Androgènes ►Testostérone
 - Progestatifs ►Progestérone (grossesse)

DERIVES NATURELS

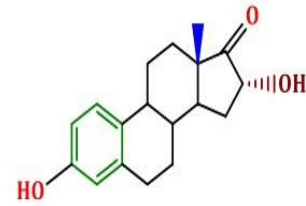
Structure des 3 principaux estrogènes naturels



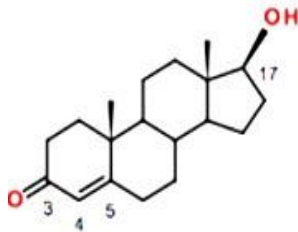
Estradiol
estra-1,3,5(10)-triène-3,17β-diol
le plus puissant



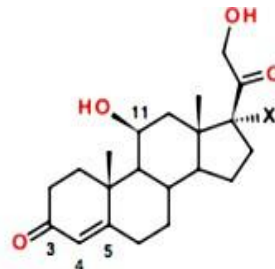
Estrone
3-hydroxyestra-1,3,5(10)-trièn-17-one
Moins actif que l'Estradiol



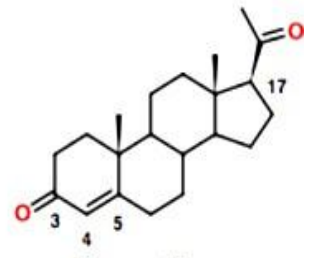
Estriol
estra-1,3,5(10)-triène-3,16α-17β-triol
métabolite des 2 autres



Testostérone
(androgène)

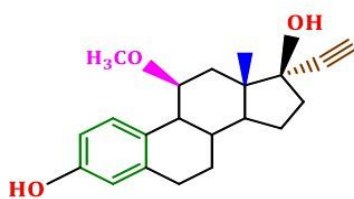


Corticostérone (X=H ; minéralocorticoïde)
Hydrocortisone ou cortisol (X=OH; glucocorticoïde)

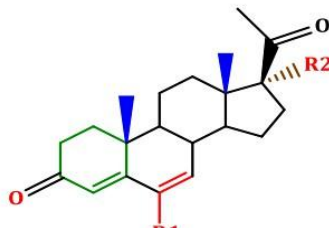


Progestérone
(progestagène)

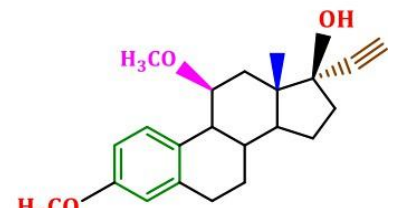
DERIVES DE SYNTHÈSE



moxestrol



Ethinylestradiol



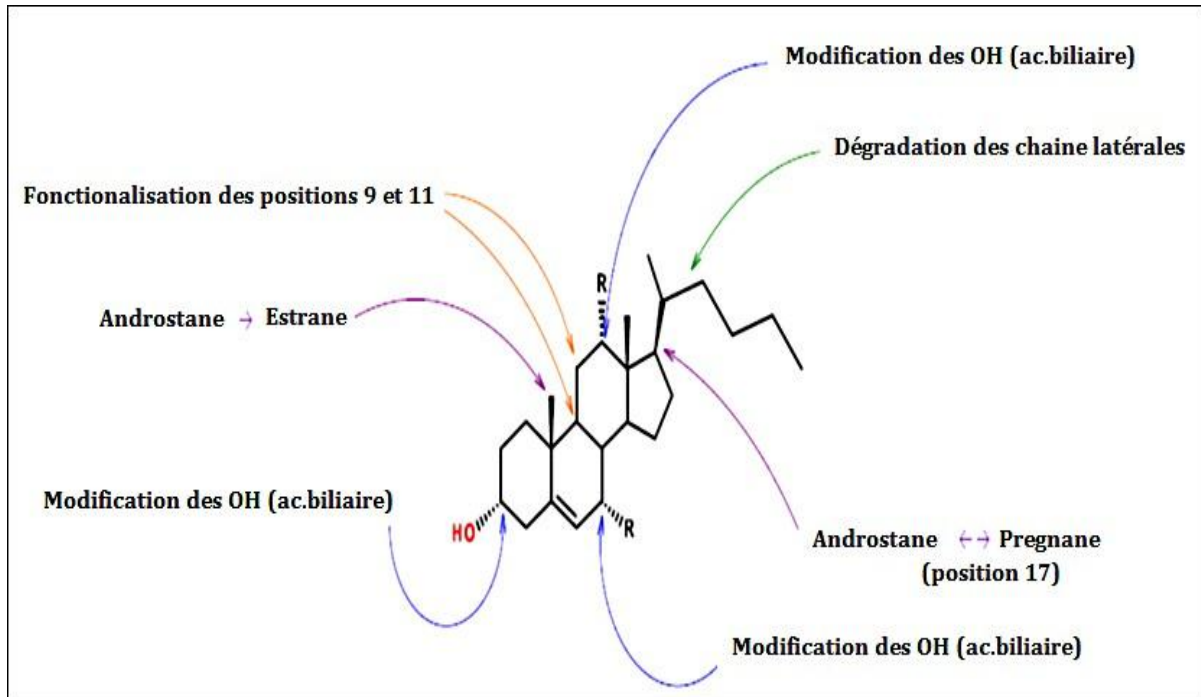
mestranol

c- Obtention

Toutes les hormones stéroïdiennes proviennent du **cholestérol**.

- Le cholestérol provient essentiellement de l'apport sanguin - exogène par l'alimentation ou endogène par synthèse, à partir de l'acétyl coenzyme A (CoA) - et est transporté par les lipoprotéines de basse densité (LDL).
- Il peut être également synthétisé dans les cellules qui produisent les hormones stéroïdiennes et être utilisé lors de déstockage des gouttelettes

d'esters de cholestérol grâce à l'acyl-CoA par l'acyl cholestérol acyl transférase (ACAT) ou stérol O-acyltransférase (EC 2.3.1.26).

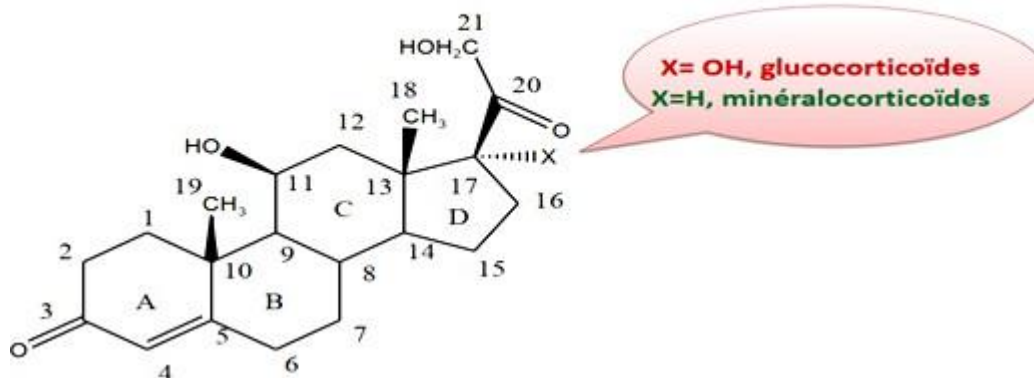


Médicaments existants

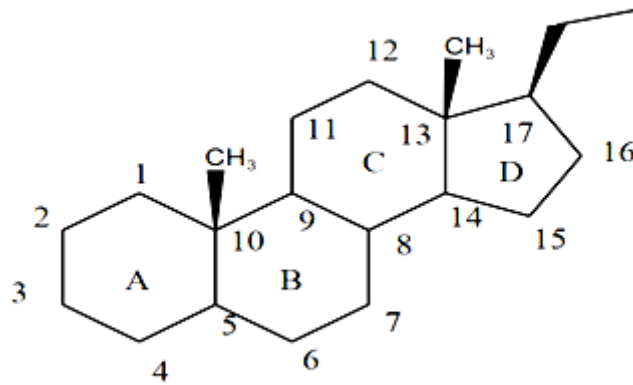
Les glucocorticoïdes sont administrés par **voie orale ou parentérale** (par voie générale : IV ou IM, locorégionale : intra articulaire ou rachidienne), par voie oculaire, nasale, rectale (en lavement ou en mousse notamment). Ils sont aussi présentés sous **forme inhalée** (*corticoïdes inhalés*), pour un **usage cutané** (*Dermocorticoïdes*).

Les glucocorticoïdes ont des **effets courts, intermédiaires, prolongés**.

Structure de base des glucocorticoïdes

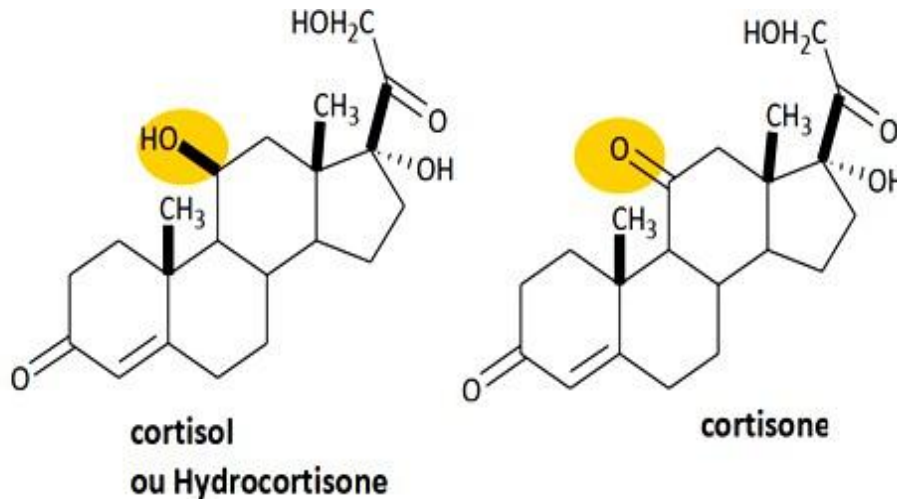


Squelette de base des glucocorticoïdes

**Pregnane***(21C) avec des cycles en configuration « trans »*- Classification des glucocorticoïdes

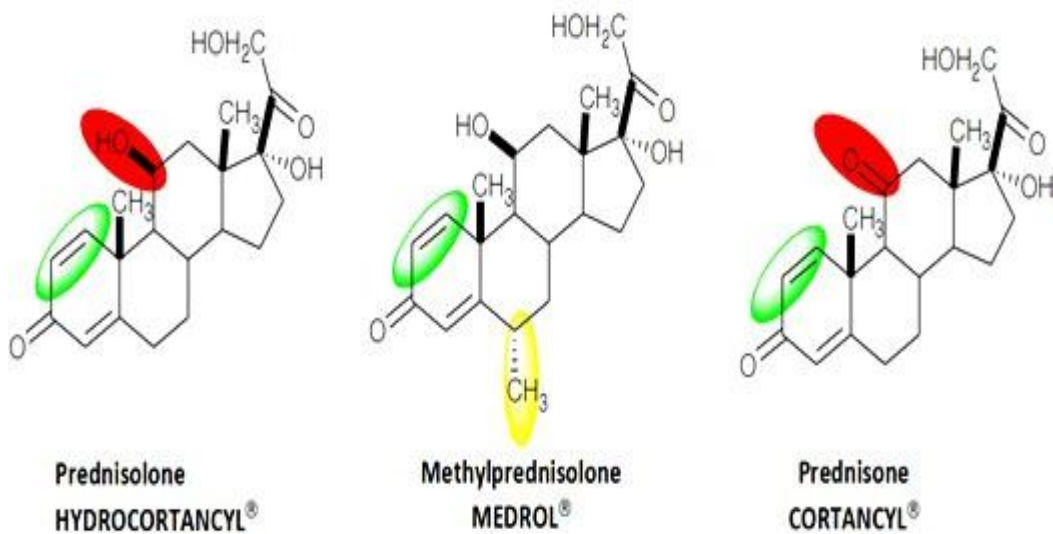
Deux catégories de dérivés :

- **Produits naturels** (cas du cortisol et cortisone)
- **Produits de synthèse ou d'hémi-synthèse.**

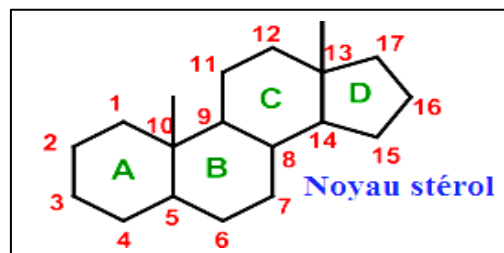
Les glucocorticoïdes utilisés en thérapeutique sont préparés par **voie synthétique totale**.

Différence réside en C11. 1-OH (hydroxyle) dans le cortisol et un C=O (cétone) pour la cortisone.

Corticoïdes de synthèses



Relation –Structure-Activité



- Il est possible de relier certaines structures aux propriétés biologiques.
- Les oestrogènes possèdent un noyau aromatique et hydroxyle phénolique en 3. Les androgènes naturels sont dépourvus de chaînes latérales en 17 et présentent une fonction oxygénée en 3 et 17.
- Les progestatifs présentent une fraction oxygénée en 3 et 20 et une double liaison en 4.
- Les corticostéroïdes possèdent souvent une double liaison en 4, et des fonctions oxygénées (alcool ou cétone) en 3, 11, 20, 21 et parfois en 17. La fonction oxygénée en 11 est caractéristique de ce groupe.
- Les hétérosides cardiotoniques (cardénolides) sont caractérisés par une jonction cis des cycles 1/B et C/D, une fonction alcool en 3 et 13 et, sur le carbone 17, une fonction lactone insaturée.

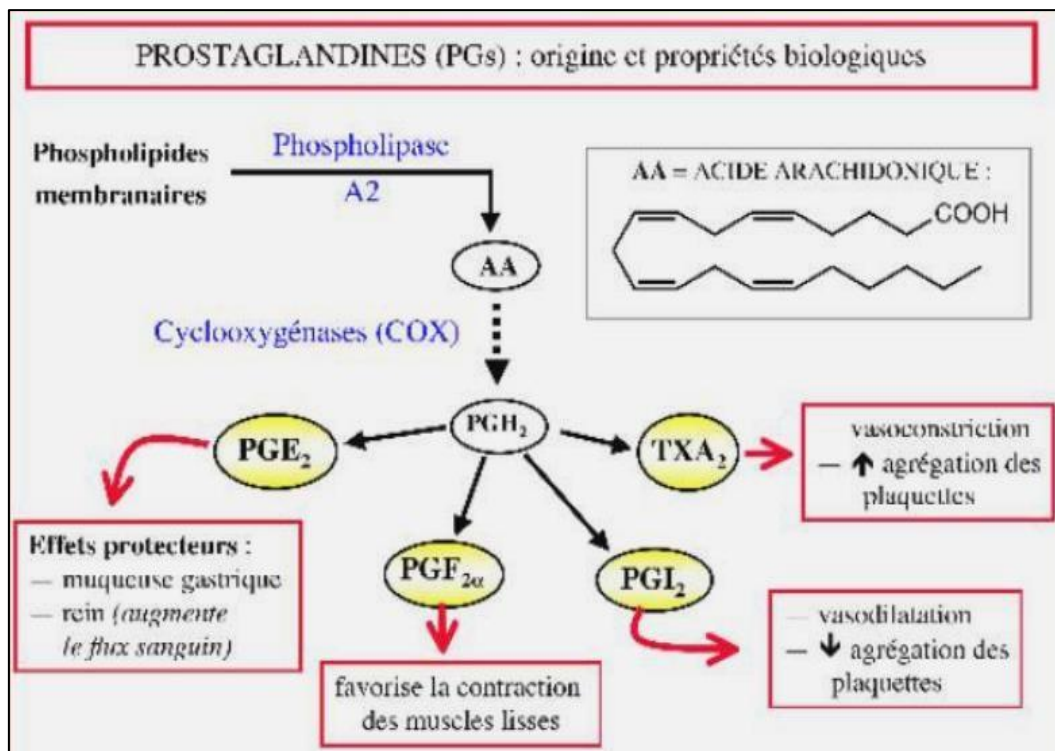
II.3.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

a. Définition

- Médicaments symptomatiques s’opposant au processus inflammatoire
- L’une des classes thérapeutiques les plus utilisées dans le monde
- Exposé à des effets indésirables pouvant être graves, en particulier gastro-intestinaux, cardio-vasculaires et rénaux
- En libre vente en automédication
- Prescription : évaluation bénéfique/risque.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont des médicaments dépourvus de noyau stéroïde, ayant une action: anti-inflammatoire, antalgique, antipyrétique et anti agrégante.

les AINS ont comme principal mode d'action l'inhibition de la synthèse des prostaglandines (PG) par inhibition d'une enzyme: la cyclo-oxygénase (COX).



b. Classification des AINS

b.1. Selon la STRUCTURE CHIMIQUE

- AINS à fonction acide
- AINS pyrazolés
- AINS à fonction sulfone

b.2. En fonction de la SELECTIVITE D'ACTION

- Inhibiteurs sélectifs COX-1
 - Aspirine à faible dose
- Inhibiteurs non sélectifs (AINS « classiques »)
 - Naproxen, Diclofenac, Ibuprofen...
- Inhibiteurs préférentiels COX-2
 - Meloxicam, Nimesulide
- Inhibiteurs sélectifs COX-2
 - Célécoxib

b.3. En fonction DU MÉCANISME INHIBITEUR

- Inhibiteurs irréversibles

Cas de l'aspirine par acétylation du site actif enzymatique possède la capacité d'inactiver irréversiblement la COX-1 et la COX-2.

- Inhibiteurs compétitifs réversibles

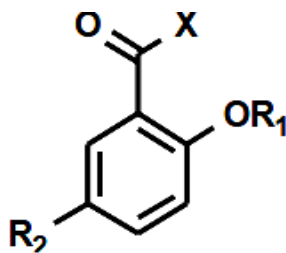
Ils forment avec la COX un complexe rapidement dissociable (exemples : ibuprofène, acide mefenamique, piroxicam).

- Inhibiteurs réversibles dépendant du temps

Il y a interactions ioniques avec le site enzymatique (cas de l'indométacine). Le complexe formé se dissocie lentement de l'enzyme.

- ❖ AINS à fonction acide COOH (appelés aussi **acides aryl-carboxyliques**)

✚ Dérivés de l'acide salicylique (ou Salicylés)



Structure générale des salicylates

Acide salicylique X = OH, R₁ = H, R₂ = H

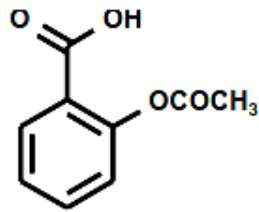
Acide acétylsalicylique (Aspirine) X = OH, R₁ = COCH₃, R₂ = H

ASPIRINE : C'est le chef de file

A : acétyle

Spir : spiersaure (plante qui donne l'acide spirique, qui est l'acide salicylique)

Ine : suffixe donnée par la pharmacopée.

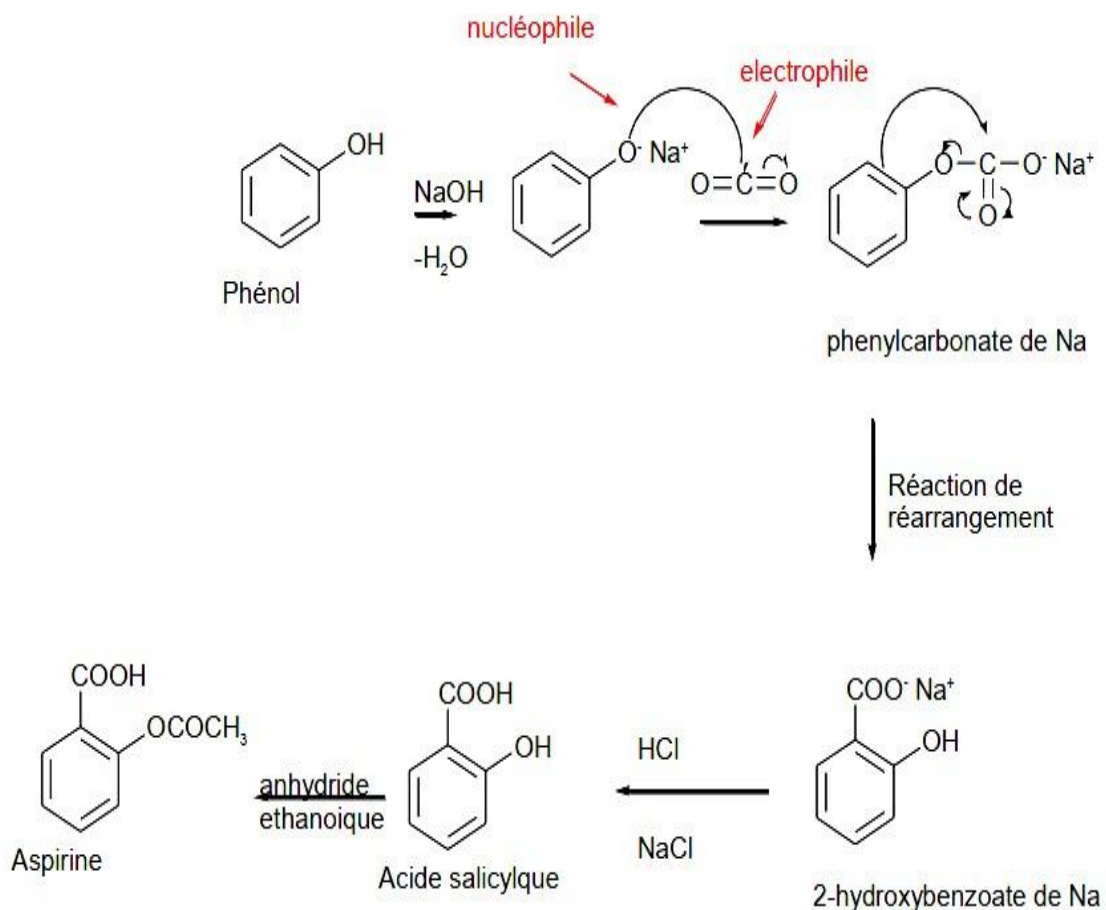


Acide acétylsalicylique (IUPAC)
Aspirine (DCI)

Historique

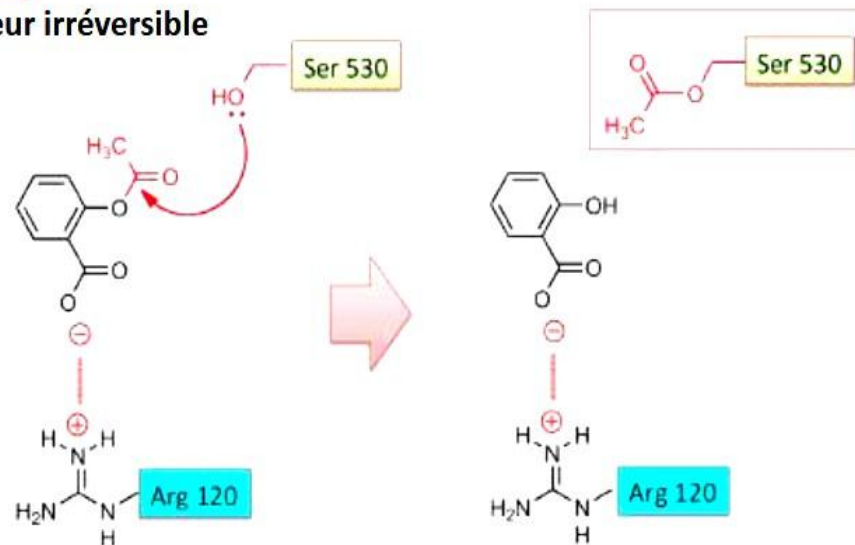
En 1835, le suisse K. Lowig cristallisa un composé spiersaure à partir des reines des près (*Spirae ulmaria*) mais le chimiste français Dumas a démontré que Spiersaure n'est que l'acide salicylique. Felix Hoffmann (chimiste allemand) synthétisa pour la 1ere fois en 1893 l'aspirine après modification de l'acide salicylique. **BAYER** lança ensuite en 1899 l'acide acétylsalicylique sur le marché.

Synthèse de l'acide salicylique selon Kolbe Schmitt et de l'aspirine.



Mécanisme d'action

Mécanisme inhibiteur irréversible



Acétylation du site actif des COX par l'aspirine

Mécanismes indépendants des COX : L'acide salicylique ne possède aucune activité inhibitrice à l'égard des COX mais exerce toutefois une puissante action anti-inflammatoire.

- Indications thérapeutiques de l'aspirine

- **ACTION ANTI-INFLAMMATOIRE (AINS) :** Empêche l'accumulation des PG (les effets sont hyperalgiques)

▪ Adulte : 3-4g/jour

forte dose

- **ACTION ANTALGIQUE & ANTIPYRÉTIQUE (A + AP) :** ↓ Du taux de prostaglandines cérébrales et empêche la réactivité des centres thermorégulateurs

▪ Adulte : 1-3g/jour forte dose

Dose modérée

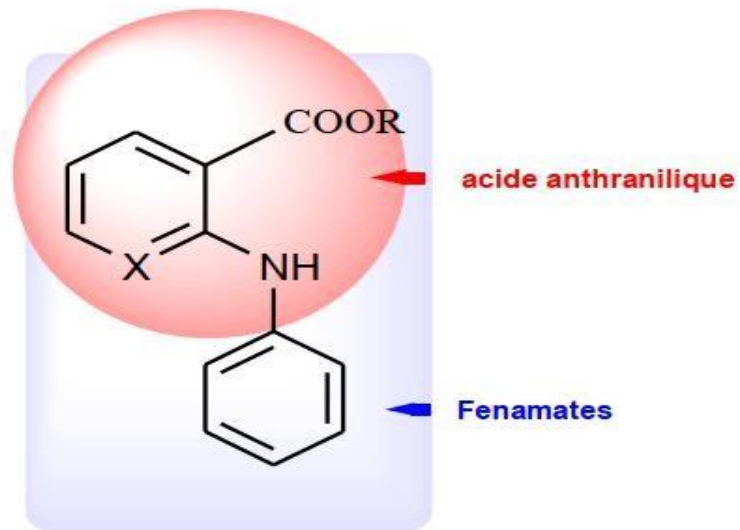
- **ACTION ANTIAGRÉGANT PLAQUETTAIRE (AAP) :** Inhibe la synthèse de la thromboxane A₂ → Inhibe l'agrégation des plaquettes et rétrécissement des vaisseaux)

▪ Adulte : 75-330mg/jour

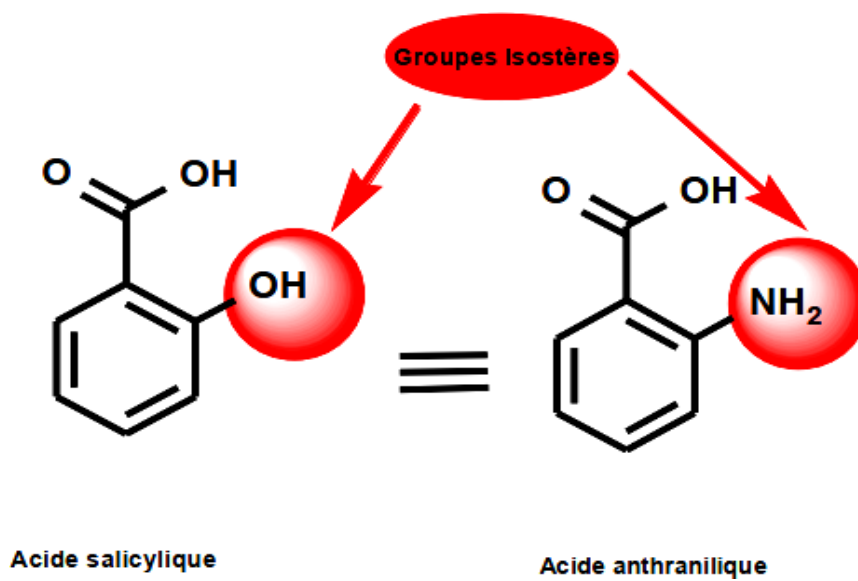
faible dose

L'aspirine n'est plus administrée chez l'enfant (risques d'hémorragie).

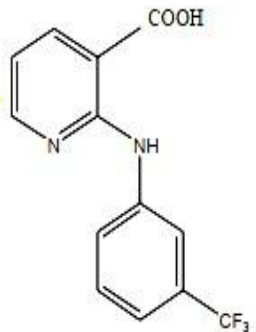
✚ FÉNAMATES OU DÉRIVÉS DE L'ACIDE ANTHRANILIQUE



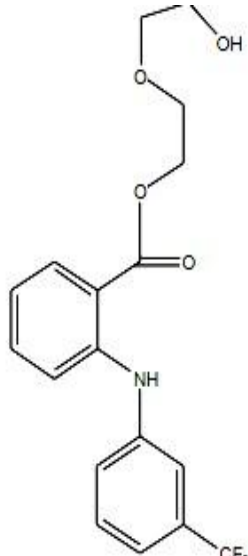
Structure générale des fénamates ou des dérivés de l'acide anthranilique



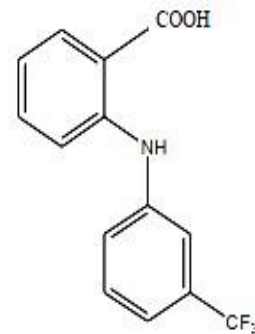
Pyridine :
Isostère du benzène



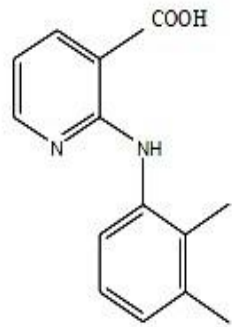
Acide Niflumique
NIFLURIL*



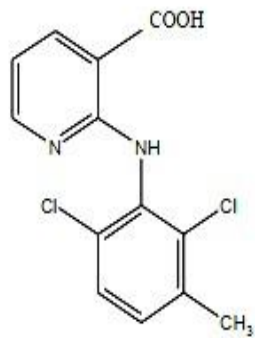
Etofenamate



Acide flufenamique



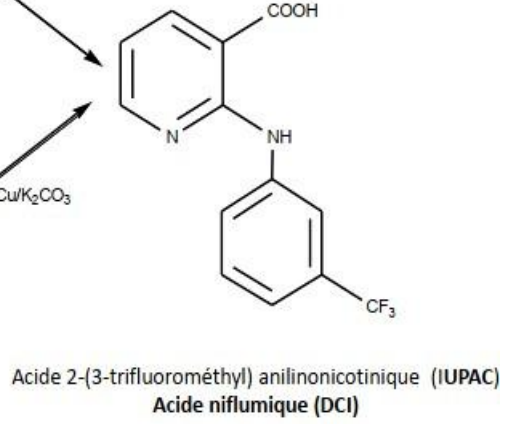
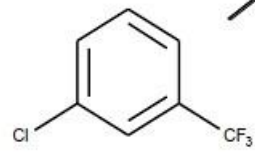
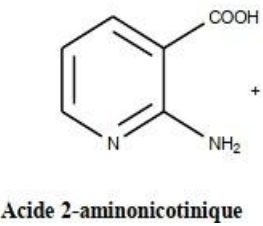
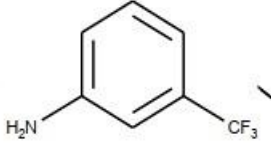
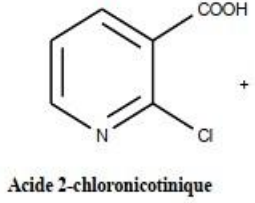
Acide mefenamique



Acide meclofenamique

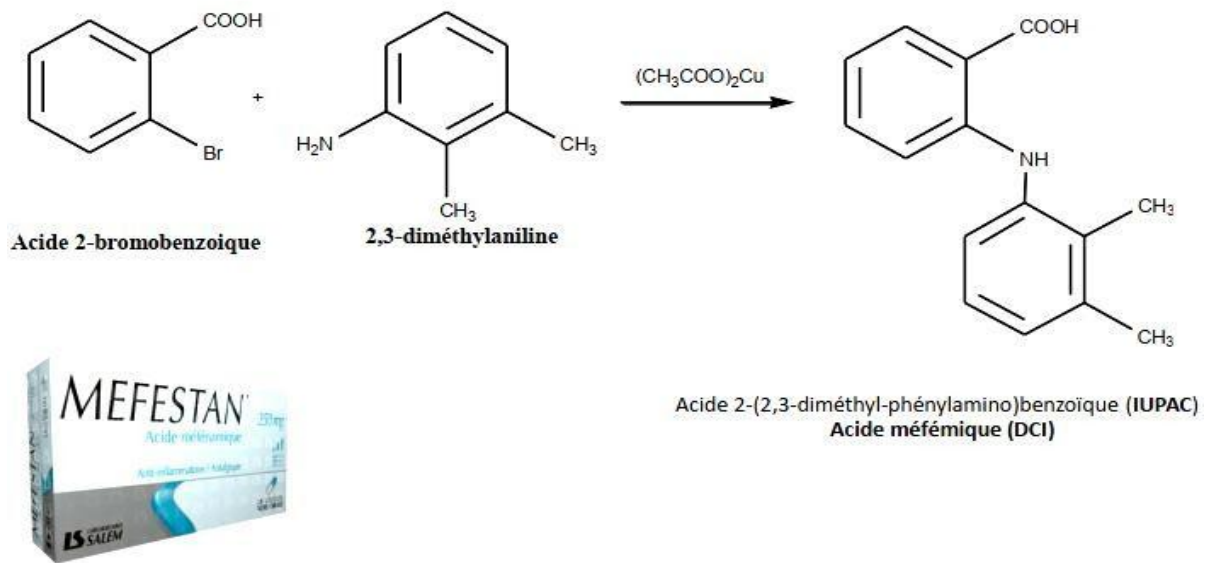
A. Acide niflumique

- Préparation

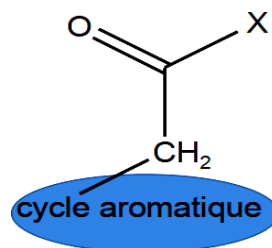


B. Acide méfénamique

- Préparation



✚ ARYL ACETATES OU DÉRIVÉS DE L'ACIDE ACÉTIQUE



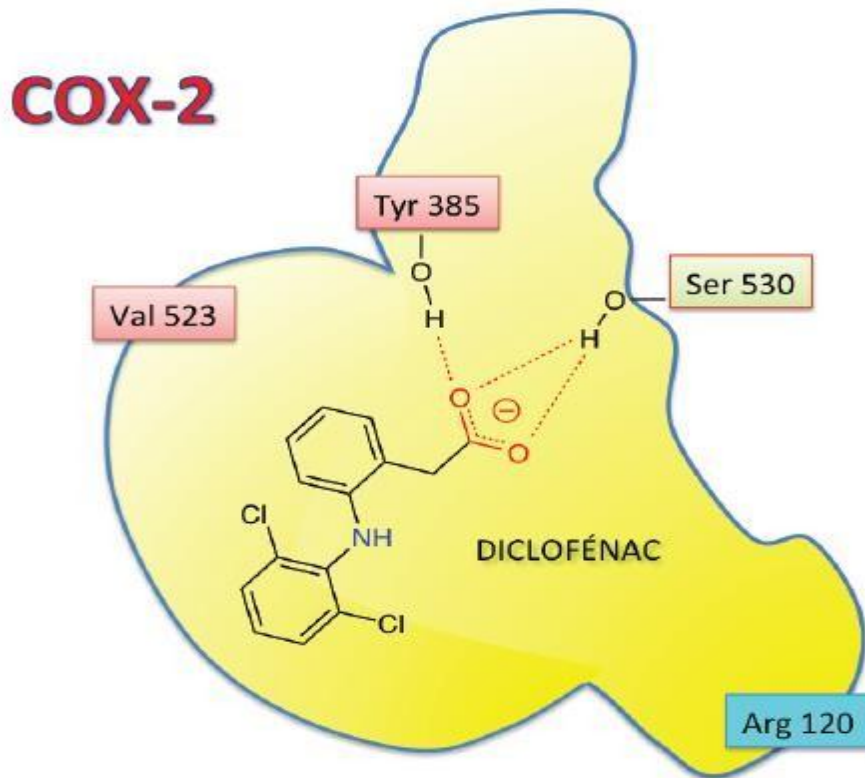
Structure générale des arylacetates ou dérivés de l'acide acétique.

- DICLOFENAC

Diclofenac : a propos de deux particularites

- A. INTERACTIONS AVEC LA COX-2

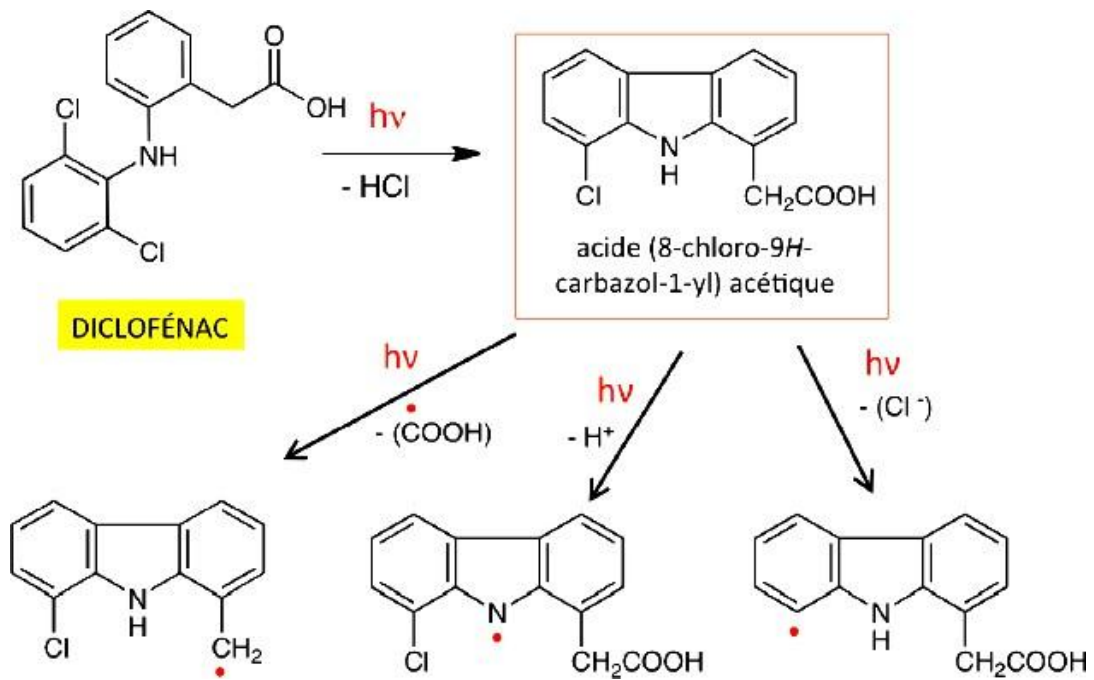
- Le DICLOFENAC se distingue des autres AINS par un mecanisme inhibiteur particulier a l'egard de la COX-2. Contrairement a la plupart des antiinflammatoires qui etablissent une liaison ionique avec l'arginine 120 situee a l'entree du site actif, le DICLOFENAC se fixe par l'intermediaire de liaisons hydrogene impliquant la **Serine 530** et la **Tyrosine 385**



Mécanisme inhibiteur de la COX-2 par le DICLOFÉNAC

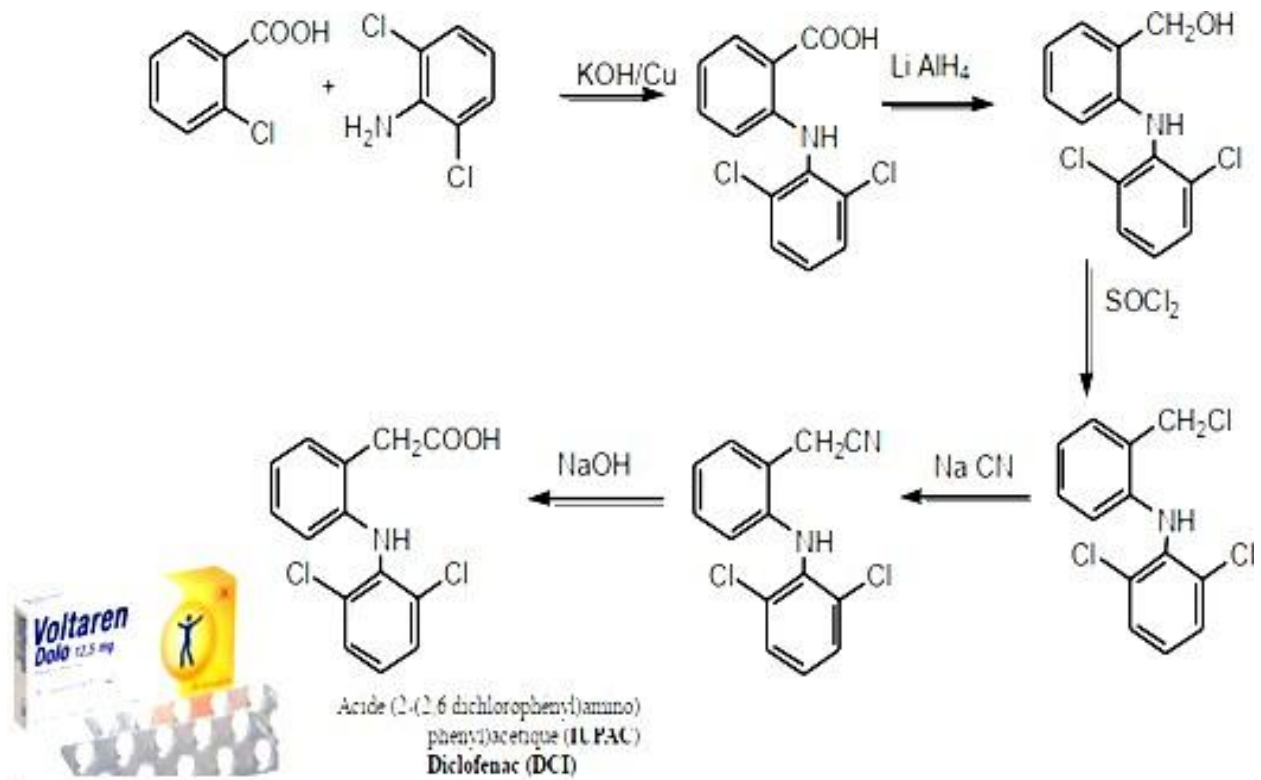
B- EFFET INDESIRABLE RARE : PHOTOTOXICITE DU DICLOFENAC

L'utilisation du DICLOFENAC en application cutanée (gel à 1 %) peut conduire à de rares cas de photosensibilité. Ce produit se décompose sous l'action de la lumière pour donner un chlorocarbazole cytotoxique. La photolyse se traduit par la formation d'espèces radicalaires très réactives à l'égard des macromolécules biologiques.



Produits de photodégradation du DICLOFÉNAC

- Préparation

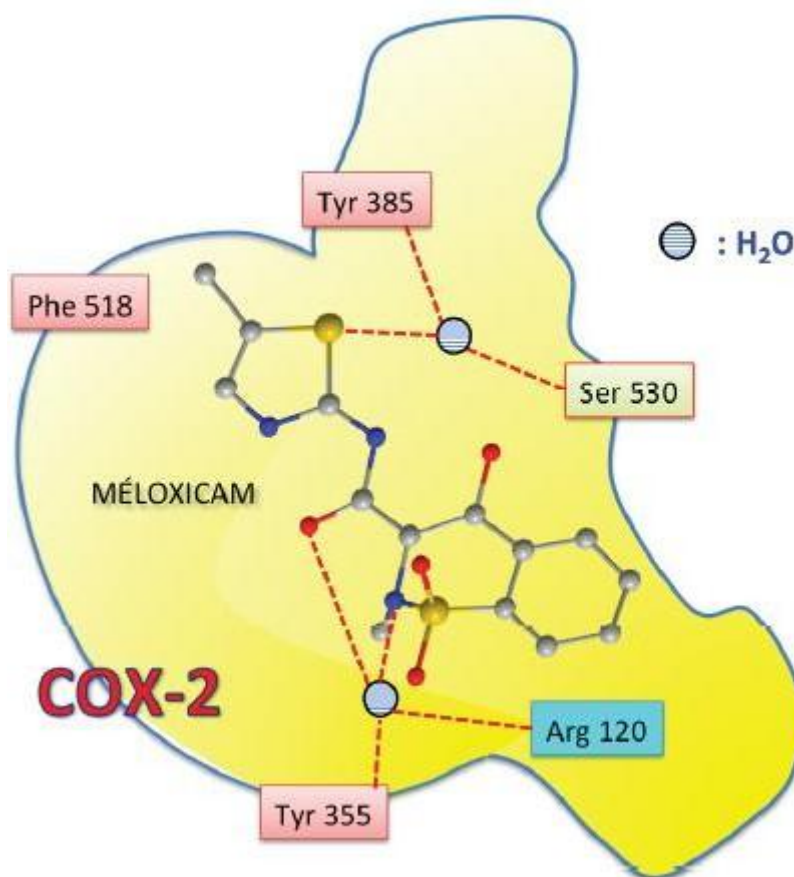


-MELOXICAM**- Rôle du groupe methylthiazole**

Le groupement 5-methylthiazole du MELOXICAM module à la fois la sélectivité d'action et le profil toxicologique de la molécule.

- Mécanisme de l'inhibition préférentielle de la cox-2

Les interactions entre le MELOXICAM et le site actif de la COX-2 ont fait l'objet d'une étude récente (XU, 2014). Elles sont schématiquement représentées dans la figure suivante :

**Interactions entre le MÉLOXICAM et le site actif de la COX-2 (d'après XU S., 2014)**

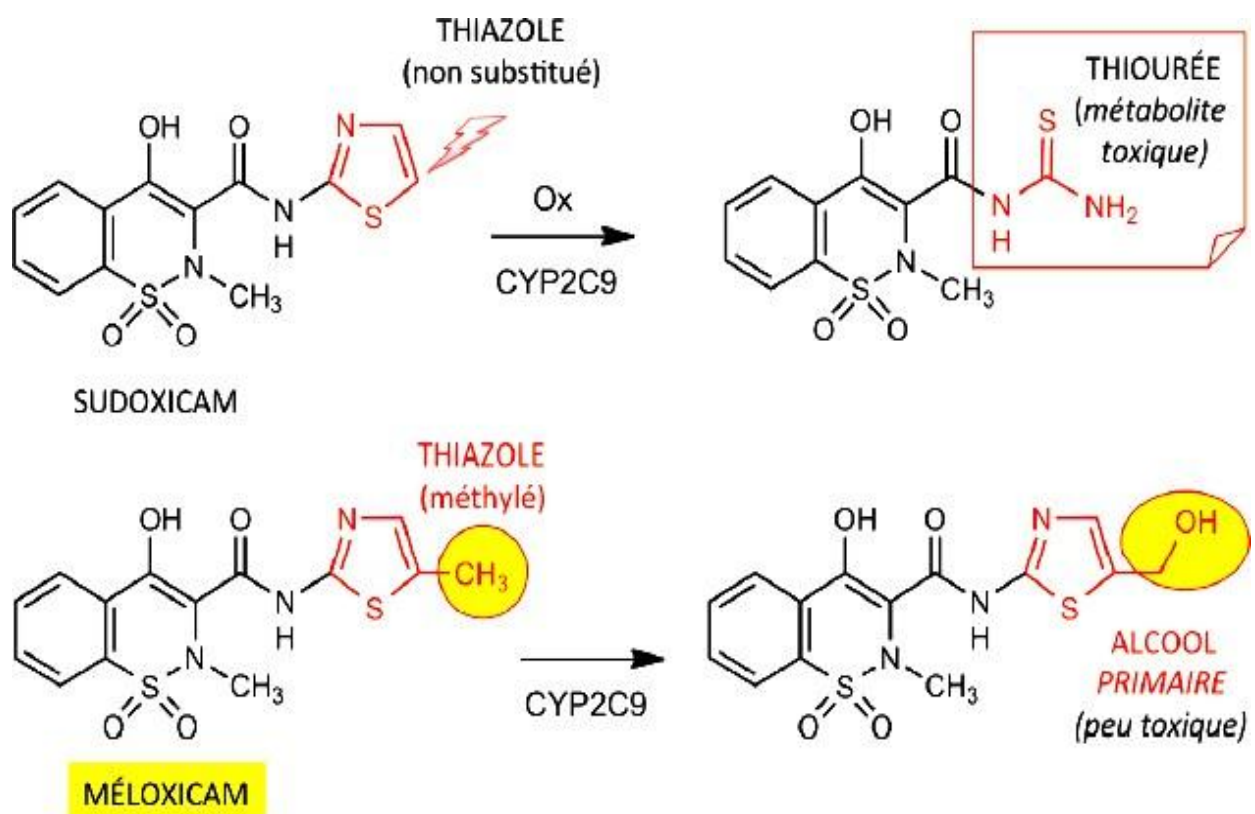
Le mécanisme de fixation fait intervenir un réseau de liaisons hydrogène impliquant essentiellement les résidus **Arg 120**, **Tyr 355**, **Ser 530** et **Tyr 385**. Les interactions ligand-enzyme sont indirectes et se font par l'intermédiaire de *deux molécules d'eau* interposées.

- MODULATION DES TRANSFORMATIONS MÉTABOLIQUES

Le substituant CH₃ en position 5 sur le cycle thiazole joue un rôle fondamental dans

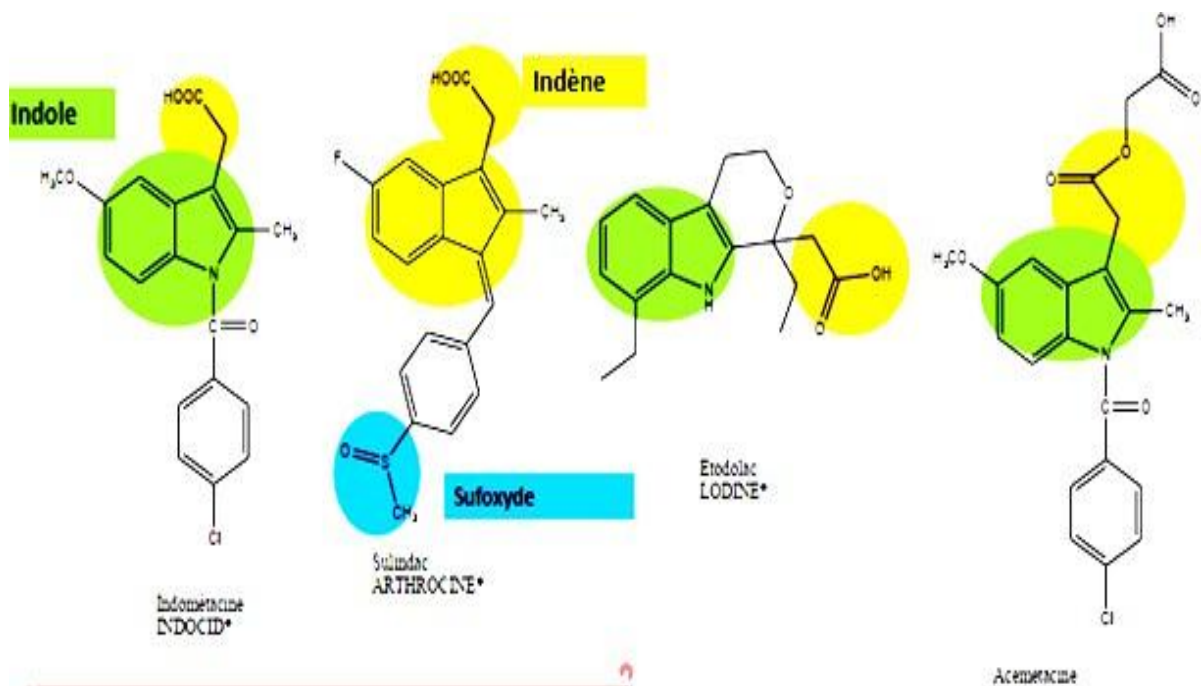
la protection de la molécule vis-a-vis de la métabolisation par les cytochromes P450. Cette propriété a été mise en évidence sur le dérivé thiazolique non substitué (SUDOXICAM) : en l'absence de groupe CH₃, le métabolisme oxydatif conduit à l'ouverture du cycle thiazole, avec formation d'une **thio-uréé hépatotoxique**. Cet effet indésirable a été à l'origine du retrait du SUDOXICAM.

Dans le MÉLOXICAM, le cycle thiazole protégé par le CH₃ ne peut pas subir de dégradation métabolique directe : l'action du cytochrome conduit à l'oxydation du méthyle en fonction alcool primaire (métabolite peu toxique, facilement éliminé, après oxydation en acide).



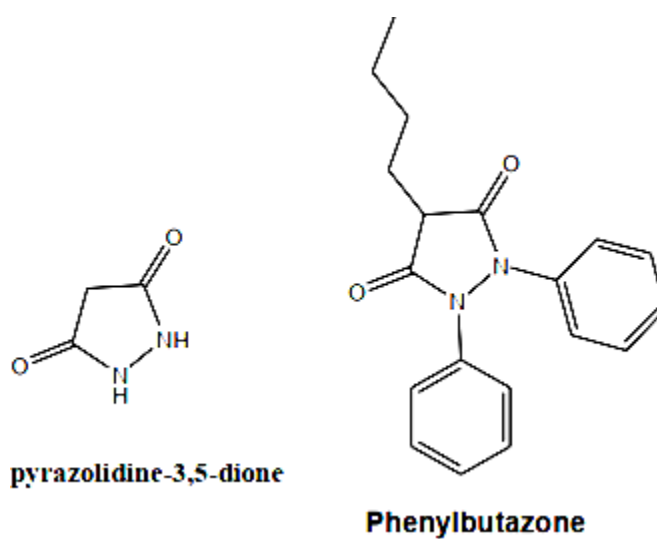
Métabolisme du MÉLOXICAM

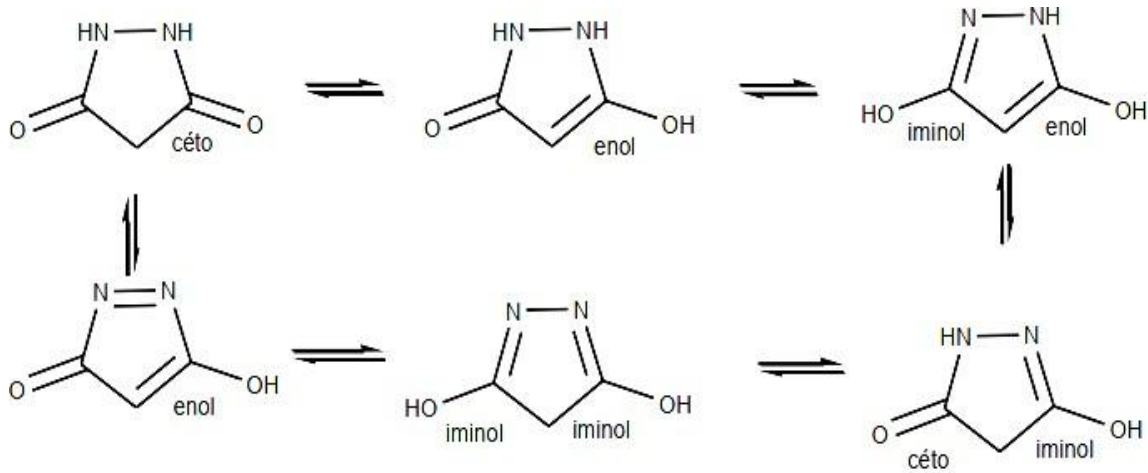
✚ Dérivés indoliques



L'indométacine est un inhibiteur sélectif de la COX1:
l'activité anti-COX 1 prédomine

❖ AINS pyrazolés (appelés aussi **dérivés de la pyrazolidines ou pyrazolones**)





Formes tautomériques (prototropiques) du pyrazole-3,5-dione (ou pyrazolidine-3,5-dione)

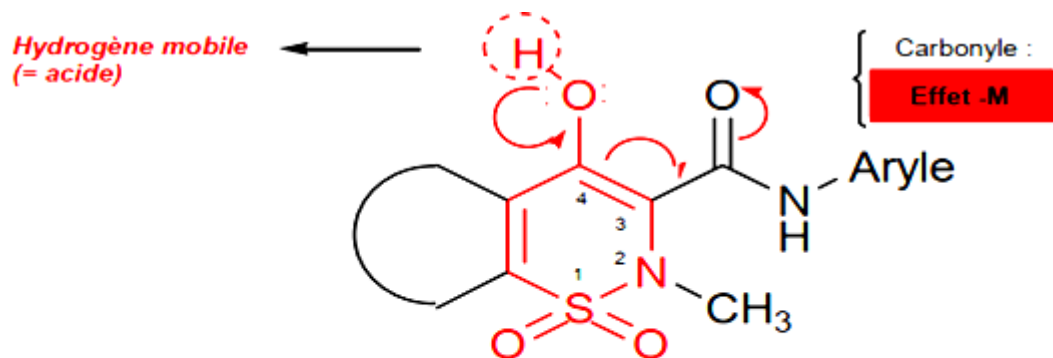
❖ AINS à fonction sulfone

- Inhibiteurs préférentiels de la COX2 + inhibiteurs sélectifs de la COX2

- Oxicams ou arylsulfonamides
- Sulfonalidines
- Inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ou Coxibs anti COX-2

(Inhibent spécifiquement la COX-2 sont une classe de structure hétérogène.

▪ Oxicams ou arylsulfonamides

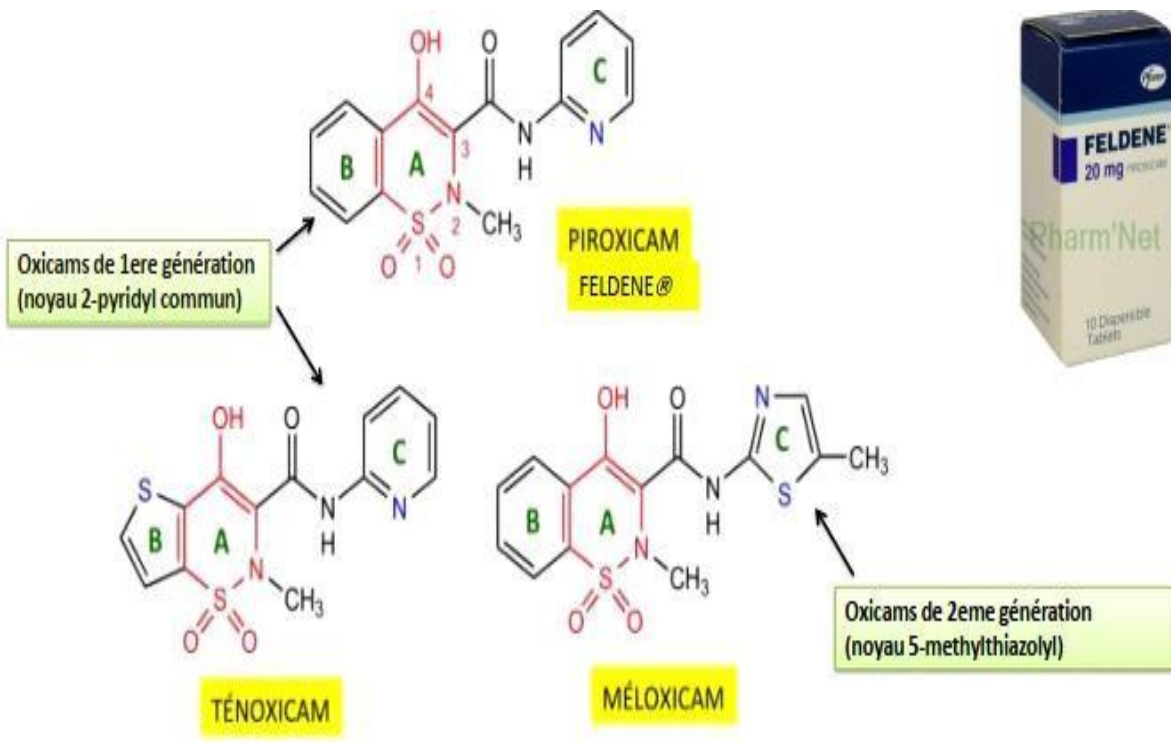
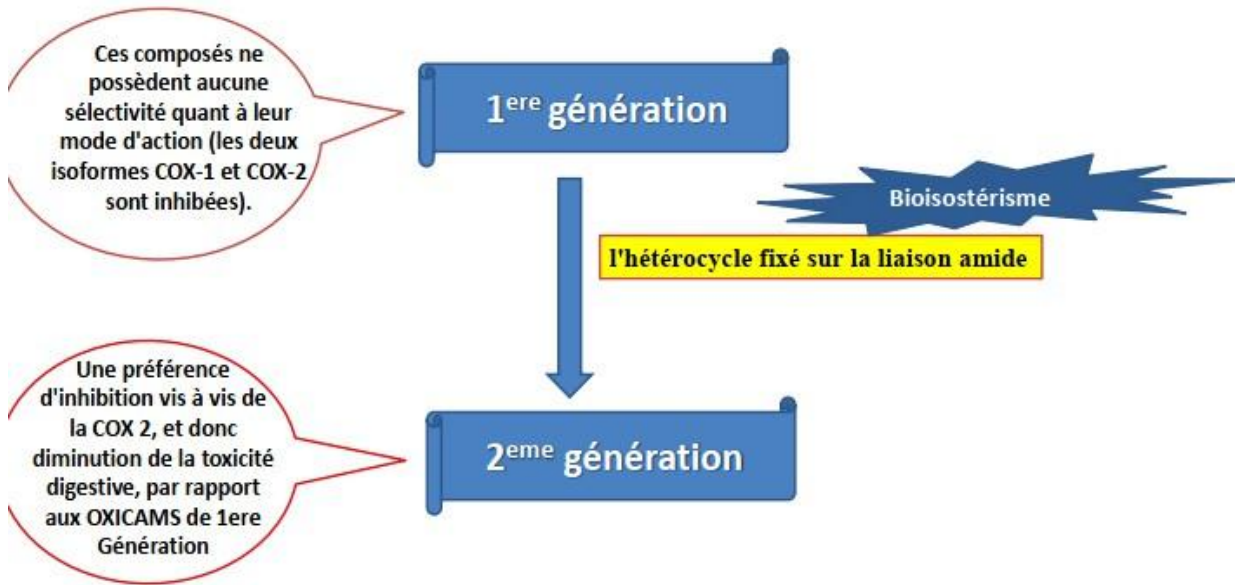


Oxicams : acidité du groupe énolique

Motif commun des oxicams

Effet -M : effet mésomère négatif (attracteur)

Oxicams ou arylsulfonamides



Principaux OXICAMS

H. pKa, log P et liaison proteique de quelques AINS

Composés	pKa	log P	% liaison aux protéines plasma.
ASPIRINE	3,48	1,19	80-95 %
ACIDE MÉFÉNAMIQUE	3,69	5,33	> 95 %
INDOMÉTACINE	4,17	3,11	> 95 %
DICLOFÉNAC	4,18	3,28	> 99 %
IBUPROFÈNE	4,41	3,72	99 %
MÉLOXICAM	4,50	2,71	99 %
CÉLÉCOXIB	9,7	3,0	97 %

CHAPITRE III
LES VITAMINES

III.1. Introduction

Les vitamines sont des substances organiques, sans valeur énergétique propre, qui sont nécessaires à l'organisme et que l'homme ne peut synthétiser en quantité suffisante. Elles doivent être fournies par l'alimentation. Treize substances répondent à cette définition. Il s'agit d'un groupe de molécules chimiquement très hétérogènes. Ce sont des substances de faible poids moléculaire. Certaines d'entre elles ont des structures proches de celles d'autres composés organiques : sucres pour la vitamine C, hormones stéroïdes pour la vitamine D, porphyrines pour la vitamine B12

III.2. Définition et nomenclature

Le mot 'vitamine' vient de la contraction de deux mots : • **vitale** = vie • **Amine** = molécule organique.

Ce sont des substances organiques de faible poids moléculaire, sans valeur énergétique, indispensables à la croissance, à la reproduction et au fonctionnement de l'organisme qui ne peut les synthétiser lui-même. Elles doivent donc être fournies par l'alimentation, exceptées la vitamine D1 synthétisée par la peau et les vitamines B8 et K dont une partie est synthétisée par la flore bactérienne du gros intestin. Leur présence est nécessaire à la plupart des réactions biochimiques responsables de la vie cellulaire.

La nomenclature peut, au début, prêter à confusion car, à côté des dénominations chimiques des molécules, des notations abrégées sous forme de lettre sont également utilisées. De même les unités sont parfois exprimées en unités internationales. La nomenclature utilisée est indiquée dans **le tableau I**.

Tableau 1. La nomenclature des vitamines

Molécule	Abréciation	Unité usuelle
	Vitamines hydrosolubles	mg
Thiamine	Vitamine B1	mg
Riboflavine	Vitamine B2	mg
Acide pantothénique	Vitamine B5*	mg
Pyridoxine	Vitamine B6	mg
Nactine	Vitamine BPP ou B3*	mg
Acide folique	Vitamine B9	µg
Cobalamine	Vitamine B12	µg
Acide ascorbique	Vitamine C	mg
Biotine	Vitamine H ou B8	mg
	Vitamines liposolubles	
Rétinol	Vitamine A	Unité internationale 1 UI = 0.3 µg
Calciférol	Vitamine D	Unité internationale 1 UI = 0.025 µg
Tocophérol	Vitamine E	Unité internationale 1 UI = 1 mg =acétate Dl alpha-tocophérol
Phytoménadione phylloquinone	Vitamine k1	µg

*** Attention, dénomination à éviter**

III.3. Classification

Les vitamines sont classées en deux groupes selon leur solubilité:

a - dans les solvants organiques (vitamines liposolubles : A, D, E, K, F): Ces vitamines sont stockées dans le foie et le tissu adipeux (graisses). Elles ne s'éliminent pas facilement. Elles vont s'accumuler dans l'organisme, ainsi, prises en quantité exagérée, elles peuvent nuire à l'organisme.

- **Vitamine A** (rétinol)
- **Vitamine D** (calciférol)
- **Vitamine E** (tocophérol)
- **Vitamine K** (phylloquinone)

b - dans l'eau (vitamines hydrosolubles : B1, B2, B5, PP, B6, B8, B9, B12, C): Elles restent donc dans l'organisme et les surplus sont filtrés puis éliminés rapidement dans les urines.

- **Vitamine C** (acide ascorbique)
- **Vitamines du groupe B :**
- **B1** (thiamine)
- **B2** (riboflavine)
- **B3** (niacine)
- **B5** (acide pantothénique)
- **B6** (pyridoxine)
- **B8** (biotine)
- **B9** (acide folique)
- **B12** (cobalamine)

Vitamine A

- **Structure**

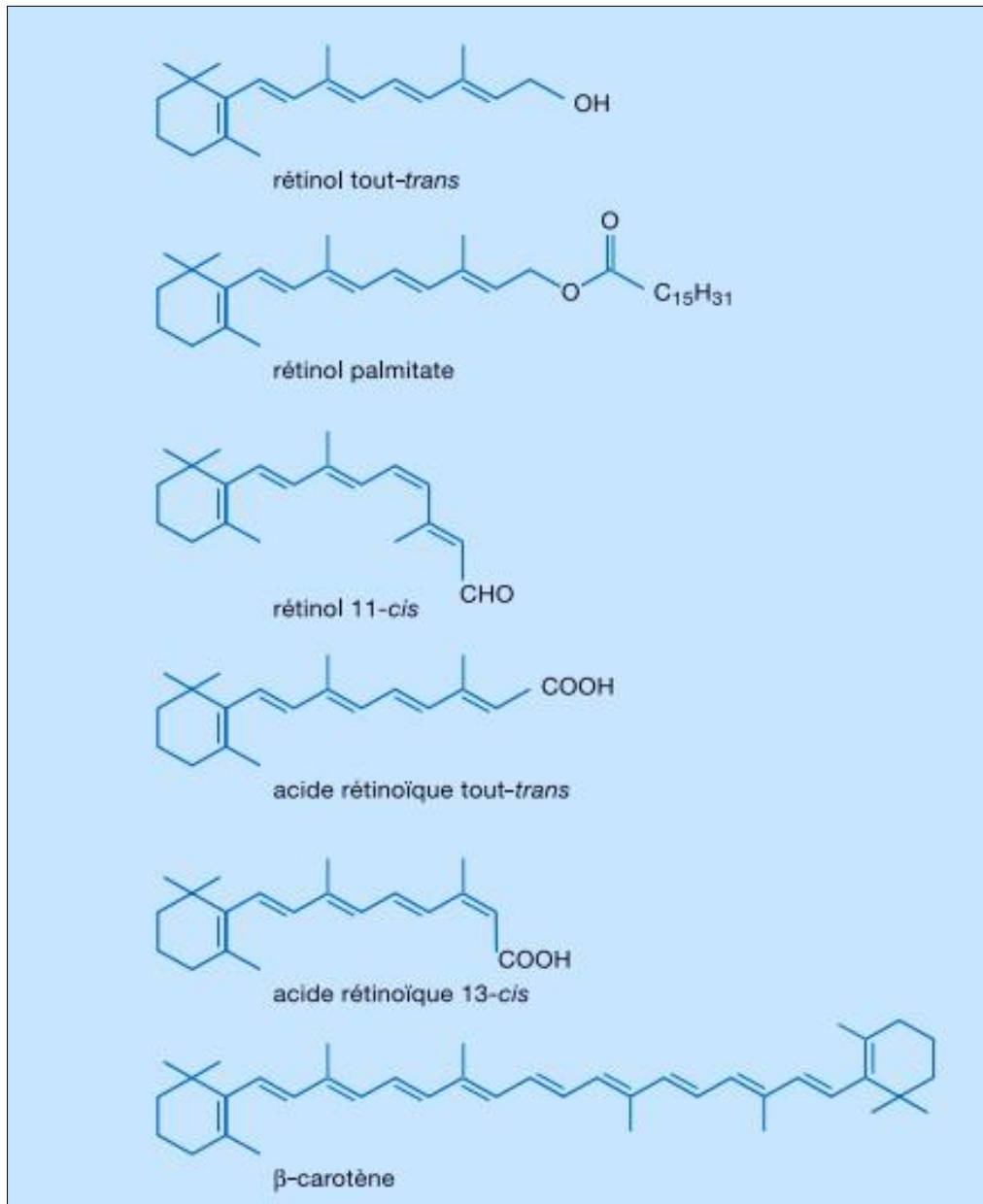
Le terme "vitamine A" désigne le rétinol, ses esters et ses dérivés métaboliques (**figure 1**). La structure chimique de la vitamine A a été identifiée en 1931 et sa synthèse réalisée en 1947. L'appellation "rétinoïdes" recouvre à la fois les composés naturels, mais également les composés de synthèse dérivés de la vitamine A et utilisés en tant que médicaments aux indications thérapeutiques bien précises.

Le rétinol est formé d'un noyau β -ionone sur lequel se greffe une chaîne composée de deux unités isoprénoïques portant une fonction alcool terminale.

Les caractéristiques structurales du rétinol déterminent ses propriétés physico-chimiques et ses fonctions. C'est ainsi que la structure isoprénoïde du rétinol détermine sa liposolubilité. Les dérivés biologiquement actifs sont obtenus par oxydation en rétinaldéhyde ou en acides rétinoïques (acides rétinoïques tout-trans, 9-cis-ou 13-cis). L'estérification de la fonction alcool primaire par un acide gras, le plus souvent l'acide palmitique, produit des esters de rétinol, qui constituent la forme de stockage de la vitamine A dans l'organisme. La présence

de doubles liaisons sur la chaîne latérale entraîne des possibilités d'isomérisation qui confèrent une spécificité d'action aux différentes substances dérivées du rétinol.

La présence conjointe de la fonction alcool et de doubles liaisons rend la vitamine A très sensible à l'oxydation



- Fonctions

La vitamine A intervient dans de nombreux métabolismes et au niveau d'organes très divers.

❖ La vision

La vision crépusculaire est liée à la présence, dans les cellules en bâtonnets de la rétine, d'un pigment photosensible : la rhodopsine dont la synthèse s'effectue à partir du 11-cis-rétinal et d'une protéine, l'opsine. La vision des formes et des couleurs fait appel à un mécanisme équivalent grâce à la présence des iodopsines au niveau des cellules en cône de la rétine ; ces pigments sont synthétisés à partir du 11-cis-rétinal et d'une protéine, la photopsine. Le rétinol intervient également dans la synthèse des glycoprotéines des cellules calciformes, il est donc indispensable au maintien de l'intégrité de la cornée.

❖ Synthèse des glycoprotéines

Dans les cellules de Sertoli et les cellules calciformes, le rétinol favorise l'incorporation du mannose dans les glycoprotéines. Après phosphorylation, le rétinol est transformé en mannosylrétinylphosphate en présence de guanosyldiphosphomannose et d'une guanosyldiphosphomannose transférase. Il intervient ainsi dans la synthèse de l' α 1-macroglobuline, de la fibronectine et des récepteurs de l'hormone de croissance.

❖ La reproduction

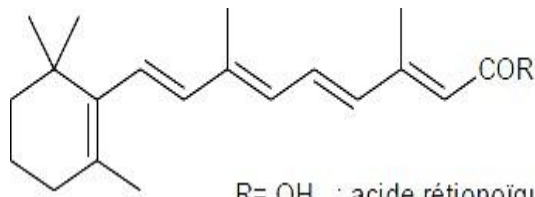
Le rôle essentiel du rétinol au niveau des organes de reproduction semble lié au fait que seul le rétinol peut être internalisé puis transféré vers les cellules cibles où son oxydation conduit à des concentrations efficaces en acide rétinoïque.

+ Rétinoïdes

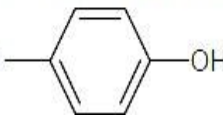
Tous les rétinoïdes peuvent formellement dériver d'une structure de base comprenant 5 doubles liaisons et un groupe fonctionnel situé à une extrémité du système polyénique.

a. rétinoïdes de première génération

Ce sont les dérivés acides de la vitamine A (trétinoïne et isotrétinoïne) appartiennent à la famille, largement développée au cours des dernières années.



R= OH : acide rétinoïque ou trétinoïne(DCI)

R= HN——OH N - hydroxyphénylrétinamide ou fénrétinide

b. rétinoïdes de deuxième génération

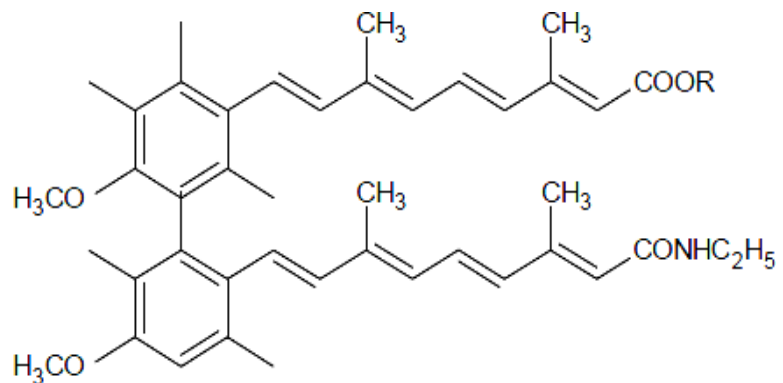
Le remplacement du cycle triméthylcyclohexényle par un noyau aromatique et la modification du groupement polaire terminal ont conduit à ces nouveaux composés utilisés en dermatologie et activement étudiés en cancérologie.

Les représentants sont : l'étrétinate, l'acide correspondant : l'acitrétine ou encore le motrétinide.

R = C₂H₅ : étrétinate

R = H : acitrétine

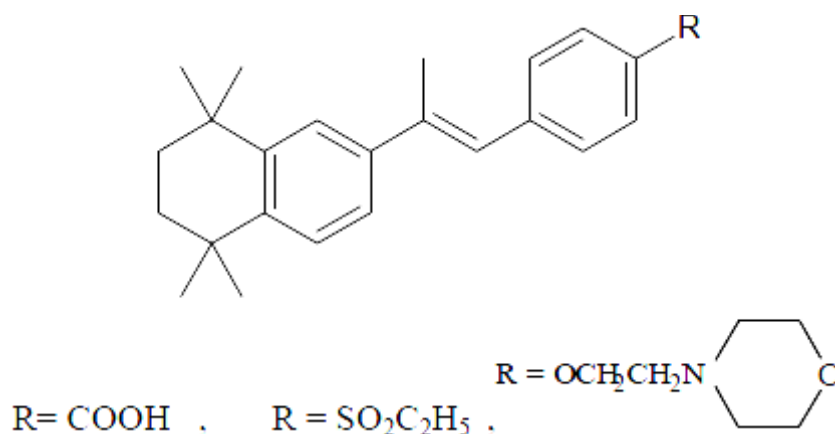
Motrétinide



c. rétinoïdes de troisième génération

Trois des quatre double liaisons de la vitamine A sont "incluses" dans des cycles aromatiques ; cette modification confère un meilleur index thérapeutique que celui de l'acide rétinoïque.

Trois exemples sont donnés ci-dessous :



✚ Vitamine B

On regroupe sous le terme de vitamine B environ 8 vitamines de B1 à B12, tous les numéros ne correspondant plus à une vraie vitamine. Elles interviennent toutes, peu ou prou, dans le métabolisme énergétique. Elles sont donc nécessaires à utiliser les nutriments (glucides, lipides, protides) dans les voies cataboliques, ainsi que dans le cycle de Krebs et la chaîne respiratoire, parfois elles sont nécessaires à des voies anaboliques. Les déficits nutritionnels touchent le plus souvent l'ensemble des vitamines du groupe B, et le plus souvent avec les autres vitamines, et même les oligo-éléments, voire tous les nutriments. Les carences spécifiques (avitaminoses) concernent surtout les vitamines B1, B2, B3, B9 et B12. Si les vitamines B1, B2 et B3 ont été nommées ainsi, par ordre de découverte et d'identification chimique, c'est que leur déficit aigu s'accompagne de pathologies graves, mortelles ou invalidantes, avec des signes cliniques réunis dans un syndrome assez caractéristique. C'est aussi le cas de deux vitamines de découverte relativement plus récente, les vitamines B9 et B12. On ne rencontre pas de carences nutritionnelles spécifiques en vitamines B5, B6 et B8. Néanmoins, on retrouvera ces vitamines dans les apports polyvitaminiques, et, comme pour toutes les vitamines du groupe B, leurs besoins augmentent au cours de la grossesse et de l'allaitement, d'où l'importance d'assurer un complément.

a. La vitamine B1

- Définition

La thiamine, ou vitamine B1, fut la première substance isolée contenant une fonction amine et indispensable à la vie, d'où le terme de "vitamine" proposé par Funk en 1911. D'un point de vue biochimique, la vitamine B1 est la thiamine active (**figure 2**), un

cofacteur enzymatique essentiel, en particulier de décarboxylases comme la pyruvate-décarboxylase (enzyme E1 du complexe de la pyruvate-déshydrogénase nécessaire à faire entrer l'acétylCoA dans le cycle de Krebs) et de transcétolases (dans la voie des pentoses), donc des enzymes nécessaires à l'utilisation du glucose, des acides aminés et des acides gras comme sources d'énergie.

La détermination de la structure de la thiamine et sa synthèse furent réalisées en 1936. Sa structure comprend deux hétérocycles : un noyau pyrimidique substitué (amino-4 méthyl-2 pyrimidine) et un noyau thiazole substitué {(hydroxy-2 éthyl)-5 -4 thiazole}, reliés par un pont méthylène qui constitue la partie fragile de la molécule et explique sa thermolabilité (**figure 2**).

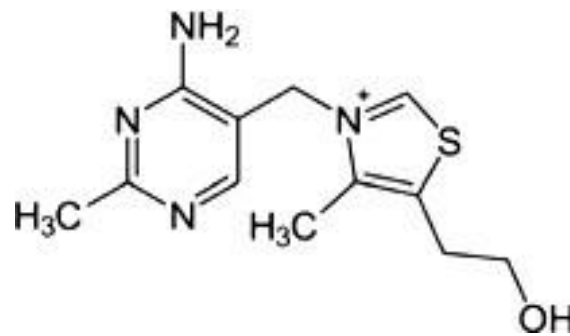


Figure 2. Structure moléculaire de la thiamine (vitamine B1).

- **Fonction**

Seuls les esters di- et triphosphoriques de la thiamine ont un rôle métabolique connu. Le thiamine diphosphate (TDP) intervient comme coenzyme de nombreux systèmes enzymatiques et le thiamine triphosphate (TTP) a une fonction de neuromédiateur. Une action antioxydante de la thiamine a été mise en évidence *in vitro*, lui attribuant un rôle protecteur dans la peroxydation lipidique.

- **Métabolisme**

Chez l'homme, les besoins en thiamine sont couverts par l'alimentation. La vitamine B1 est présente sous forme de thiamine libre dans les végétaux et sous forme phosphorylée liée aux protéines dans les produits animaux.

La thiamine est absorbée au niveau du duodénum et du grêle selon un processus de transport actif saturable ATP - et sodium - dépendant. À l'intérieur de la cellule intestinale, la thiamine subit des réactions de phosphorylation et de déphosphorylation couplée à l'absorption. Un phénomène de diffusion passive intervient pour des

concentrations supérieures à 2 μ M lorsque le transport actif est saturé. Les tanins diminuent cette absorption.

La thiamine est captée rapidement par les cellules, où elle est transformée en sa forme active, le TDP ; ce dernier peut à son tour être phosphorylé en TTP qui, dans certains tissus représentent 10% de la vitamine B1. L'ensemble de l'organisme contient 25 mg de vitamine B1 dont moins de 25% sous forme de thiamine libre ; il n'existe pas de stockage, même en cas d'excès d'apport. Les organes les plus riches sont le cœur, le rein, le foie et le cerveau. Au cours d'un régime carencé, le cerveau est le dernier tissu à perdre ses réserves

La thiamine est éliminée par voie rénale sous forme libre ou après dégradation. On retrouve dans les selles la thiamine synthétisée par la flore bactérienne en aval du site d'absorption.

b. La vitamine B2

Cette vitamine du groupe B est en fait la riboflavine (**figure 3**), un nucléotide qui cristallise sous forme de jolis cristaux jaune orangé. On la trouve dans les levures et les céréales comme sa sœur la vitamine B1, mais aussi les viandes et les poissons ; le foie est particulièrement riche (c'est son lieu de stockage), les œufs, le lait et les laitages en contiennent. Elle existe sous forme libre et d'ester de phosphate (nucléotide). La vitamine B2 intervient aussi dans le métabolisme énergétique, puisque c'est le cofacteur d'enzymes à flavines (ou flavoprotéines). On en trouve dans la chaîne respiratoire pour transporter les protons issus du NADH,H⁺ vers la coenzyme Q ; c'est aussi le cofacteur d'enzymes permettant d'utiliser les acides gras (-oxydation), ou de synthèse des acides gras à longues chaînes, ainsi que du catabolisme des purines avec la xanthine-oxydase et des acides aminés pour leur désamination oxydante, bref partout où on trouve des enzymes à FMN ou FAD. Autant dire qu'elle est indispensable ; on ne sait pas la produire, pas plus que les bactéries commensales de notre tube digestif (le microbiote intestinal) . De plus, elle est vitamine B6 dépendante, montrant des interrelations entre les vitamines du groupe B.

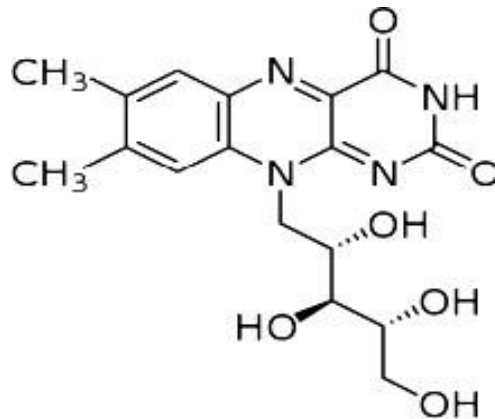


Figure 3. Structure moléculaire de la riboflavine (vitamine B2).

- Fonction

Sa plus importante fonction biologique est de participer à des réactions redox, ses formes actives étant le flavine adénine dinucléotide (FAD) et le flavine adénine mononucléotide (FMN), coenzymes d'oxydoréduction et transporteurs d'électrons. Ces derniers jouent notamment un rôle dans la transformation de la vitamine B6 et de l'acide folique en leurs formes actives respectives, et dans la conversion du tryptophane en acide nicotinique (ou vitamine B3). Le FAD est un cofacteur nécessaire à l'activité glutathion réductase et donc au cycle du glutathion, ce qui fait que la vitamine B2 participe aux défenses antioxydantes. Les interrelations entre riboflavine et coenzymes flaviniques sont présentées dans la **figure 4**.

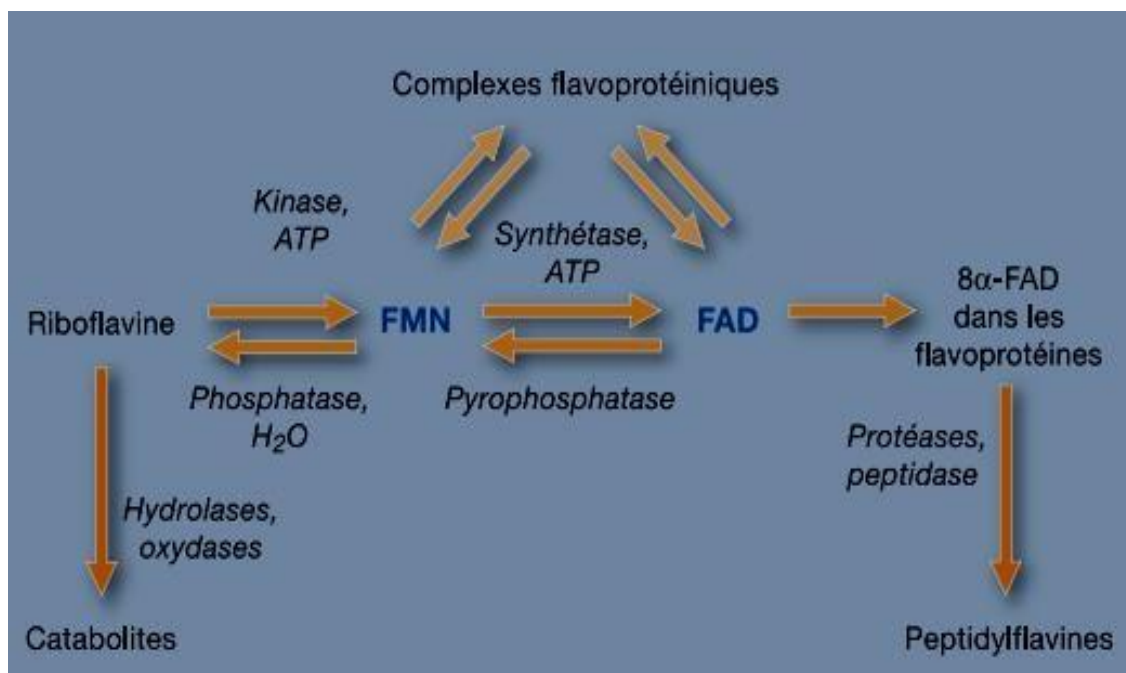


Figure 4. Interrelations entre riboflavine et coenzymes flaviniques

- Métabolisme

Les sources alimentaires de riboflavine sont essentiellement le lait et les produits laitiers, correspondant par exemple, au Royaume Uni et selon l'âge, à 27-51 % de l'apport quotidien. Les céréales, les viandes et les poissons gras sont aussi de bonnes sources de riboflavine, de même que certains fruits et légumes. Dans les aliments, une petite quantité de la vitamine B2 est présente sous forme de riboflavine "libre" ou liée à des protéines (surtout dans le lait et les œufs), mais la majorité est retrouvée sous forme de FAD et une petite proportion sous forme de FMN. Le FAD et le FMN sont liés aux enzymes de façon non covalente. Lorsqu'ils sont liés de façon covalente, ils ne sont pas disponibles pour l'absorption. Un prérequis à l'absorption de la riboflavine alimentaire est l'hydrolyse du FAD et du FMN en riboflavine, catalysée par des phosphatases au niveau de la bordure en brosse des entérocytes.

c. La vitamine B3 ou PP

Il s'agit tout simplement du nicotinamide ou niacine, l'amide de l'acide nicotinique (**figure 5**). Ce n'est pas tout à fait une vitamine car on en synthétise pour environ un tiers de nos besoins à partir du tryptophane, un acide aminé essentiel. Normalement, notre complément en vitamine PP (pour les deux tiers) se trouve dans les céréales, les fruits secs, les viandes et les poissons, le lait et les fromages.

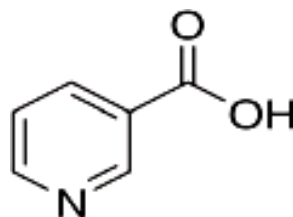


Figure 5. Structure moléculaire de la niacine ou acide nicotinique ((vitamine B3).

Le terme "vitamine PP" regroupe deux formes (**figure 6**) :

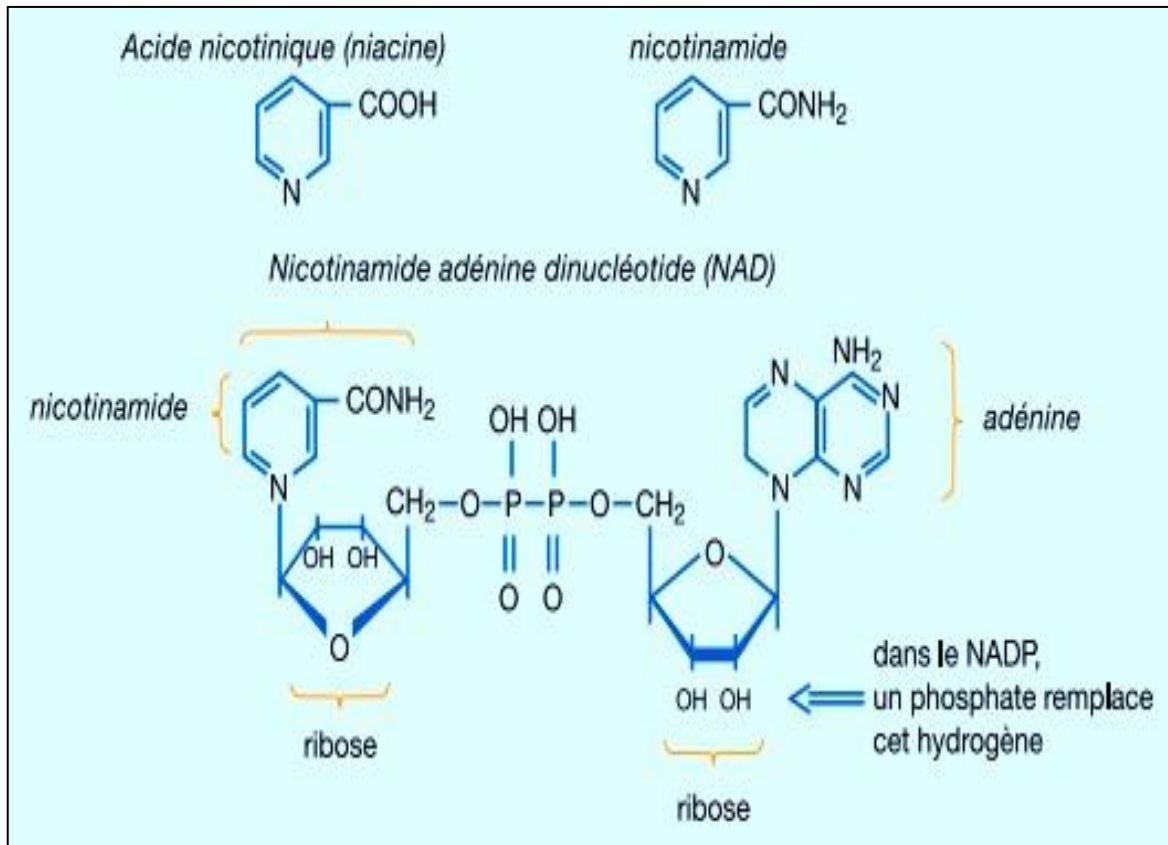


Figure 6. Acide nicotinique et ses dérivés.

L'acide nicotinique (C₆ H₅ O₂N, PM = 123,11) ou acide pyridine-3-carboxylique.

- Le nicotinamide, amide de l'acide nicotinique (C₆ H₆ O N₂, PM =122,13).

Le nicotinamide est le précurseur de deux dérivés importants :

- Le nicotinamide adénine dinucléotide (NAD) (C₂₁ H₂₇ O₁₄ N₇ P₂, PM= 663,4)
- Le nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADP) (C₂₁ H₂₈ O₁₇ N₇ P₃, PM=743,44).

- Synthèse endogène de la niacine

Dans le foie, l'acide nicotinique est synthétisé à partir du tryptophane (**figure 7**). L'importance de cette synthèse endogène est discutée, mais une maladie héréditaire du métabolisme du tryptophane (maladie de Hartnup) s'accompagne de signes de carence en niacine, ce qui met l'accent sur le rôle de cette synthèse endogène.

La première étape de cette biosynthèse, catalysée par la tryptophane oxygénase, est régulée négativement par le produit de la réaction, le nicotinamide. De plus, l'activité de la tryptophane oxygénase est sous contrôle hormonal. Les corticostéroïdes augmentent

son activité et accélèrent, de ce fait, le flux de tryptophane dans la voie de production du NAD. Rappelons que le catabolisme du tryptophane est pyridoxinodépendant (**Figure 7**)

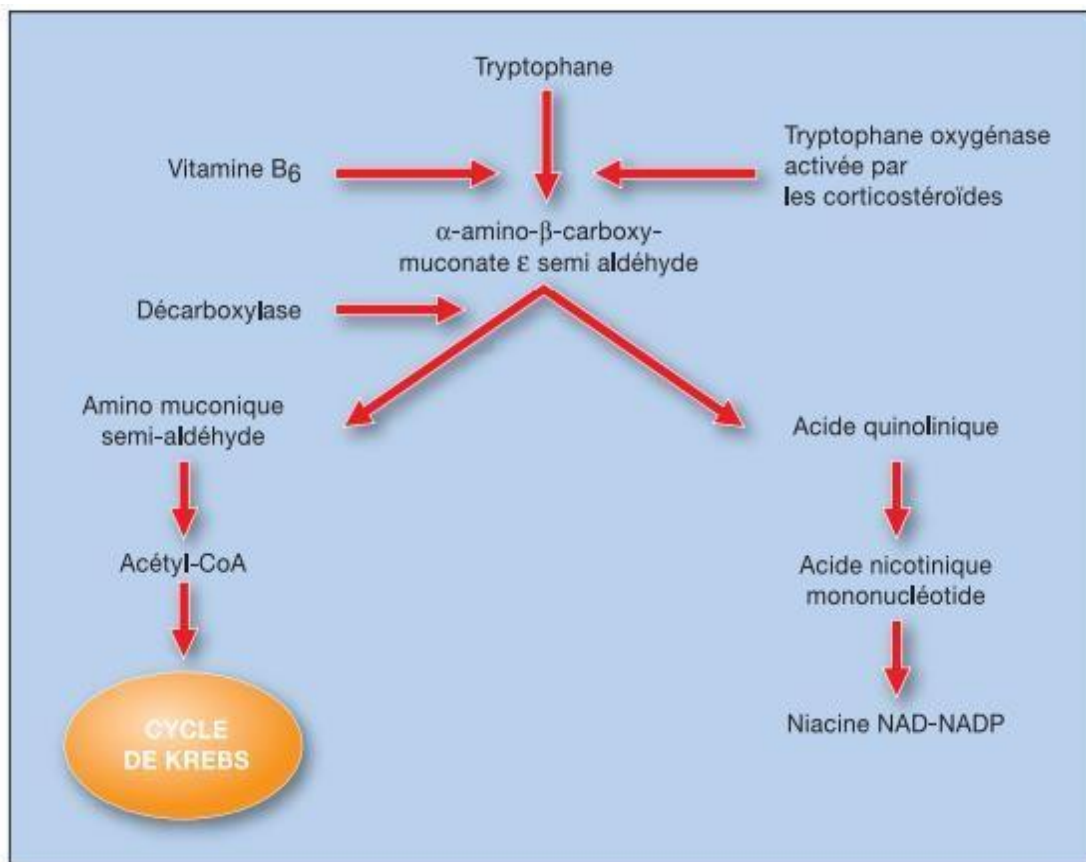


Figure 7. Synthèse endogène de la vitamine PP.

d. La vitamine B5

C'est l'acide pantothénique (**figure 8**) qui entre dans la composition de la coenzyme A. Cette vitamine est très répandue dans la nature (panthos : que l'on trouve partout) et on ne connaît pas de carence spécifique, seulement dans les dénutritions sévères donnant de l'insomnie, des nausées et une plus grande sensibilité aux infections. Elle est le cofacteur de nombreuses enzymes du métabolisme des acides gras, des sucres et des acides aminés (métabolisme intermédiaire et cycle de Krebs). Son absorption intestinale est incomplète, on en retrouve donc dans les fèces, et cette vitamine est éliminée dans les urines (l'acide et ses sels). La vitamine B5 est utilisée comme médicament, un peu comme la biotine, pour traiter les alopécies et maladies du système pileux, aussi les plaies et brûlures comme agent cicatrisant (ulcères variqueux, fistules anales), ainsi que les affections pulmonaires chroniques ou des voies aériennes, ou encore les atonies

intestinales par un effet parasymphomimétique. On utilise ses sels (Na, Ca) cristallisés et solubles dans l'eau, par voie orale et des voies locales (crèmes, pommades) ; seul le composé dextrogyre est actif.

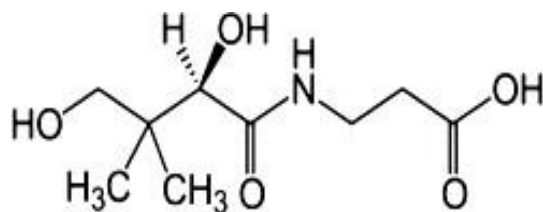
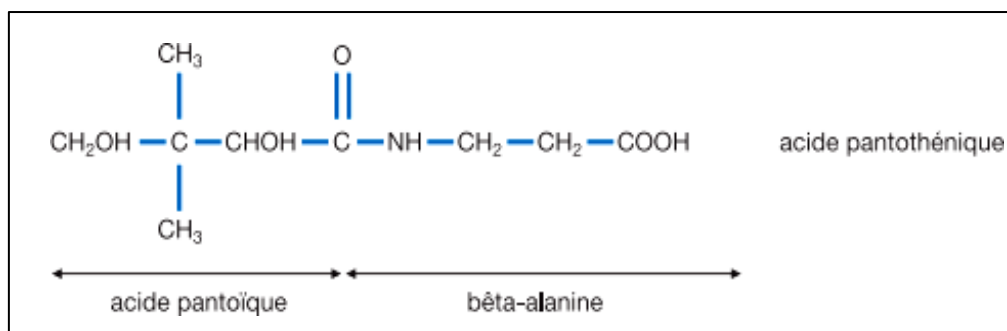


Figure 8. Structure moléculaire de l'acide pantothénique ((vitamine B5).

L'acide pantothénique a une structure linéaire ; il résulte de la combinaison d'une molécule de bêtaalanine et d'une molécule d'acide pantoïque et dérive d'une provitamine, le panthénol, forme alcool de cette vitamine.



Seule la forme dextrogyre possède une activité vitaminique.

La vitamine B5 se présente comme un liquide jaune clair, visqueux, soluble dans l'eau et dans l'alcool. Les sels se présentent sous forme de poudre blanche, très solubles dans l'eau, stables aussi bien au contact de l'oxygène de l'air qu'à la lumière. Le pantothénol utilisé en dermatologie est une huile soluble dans l'alcool et stable en milieu acide.

- **Métabolisme**

À dose physiologique, l'acide pantothénique est absorbé par la muqueuse du grêle par un mécanisme actif, sodium-dépendant. À dose supraphysiologique, l'absorption de l'acide pantothénique met en jeu un mécanisme de diffusion passive. Dans les aliments, avant d'être absorbé, le coenzyme A doit être hydrolysé en acide pantothénique.

Dans le sang, l'acide pantothénique circule dans le plasma sous forme libre mais l'immense majorité de la vitamine B5 se trouve à l'intérieur des globules rouges sous forme de coenzyme A. L'acide pantothénique libre est capté par les cellules qui assurent leur propre synthèse de coenzyme A et d'ACP, ces éléments ne pouvant franchir les membranes cellulaires. Toutes les cellules peuvent synthétiser du CoA à partir de l'acide pantothénique. Ce coenzyme se trouve au niveau de la mitochondrie sous forme d'acétyl-coenzyme A, qui ne peut franchir la barrière mitochondriale. Les concentrations tissulaires de coenzyme A varient beaucoup d'un organe à l'autre et selon l'état nutritionnel. L'accumulation et la répartition de la vitamine B5 sont sous contrôle hormonal.

Tableau 2. Teneurs des différents tissus en coenzyme A

	Concentration en µg/g
Foie	136
Reins	99
Coeur	78
Cerveau	68
Muscles	53

L'élimination de la vitamine se fait par voie urinaire essentiellement sous forme libre, les quantités éliminées étant proches de celles ingérées quotidiennement.

Après filtration glomérulaire, l'acide pantothénique subit une réabsorption tubulaire partielle, selon un mécanisme sodium-dépendant spécifique. Une faible proportion, totalement oxydée, serait éliminée par voie pulmonaire sous forme de CO₂.

Au cours d'une alimentation pauvre en vitamine B5, l'excrétion urinaire peut dépasser l'apport journalier et entraîner un état précarenciel .

La demi-vie de l'acide pantothénique est inconnue

e. La vitamine B6

La vitamine B6, ou pyridoxine (**figure 9**), est la coenzyme de nombreuses enzymes dont les transaminases, les désaminases et des décarboxylases qui produisent des

neuromédiateurs comme la sérotonine, la dopamine, les amphétamines et le Gaba. Elle est essentielle au métabolisme des acides aminés et des protéines (cofacteur d'environ 60 enzymes) ; pour être active, elle est transformée en phosphate de pyridoxal et éliminée dans les urines sous forme d'acide pyridoxique. On trouve la vitamine B6 dans les céréales et les levures, les fruits et les légumes, les viandes et les abats. On utilise les vitamines B1, B6 et B12 en association pour traiter les polynévrites, en particulier reliées à l'alcoolisme où de graves carences en vitamines du groupe B sont retrouvées, ainsi que pour traiter les convulsions du nourrisson, par voie orale ou parentérale, quand elles sont réfractaires aux autres traitements (Valium©, Tegretol©...). La vitamine B6 est aussi utilisée par voies locales dans les dermatoses séborrhéiques et l'acné.

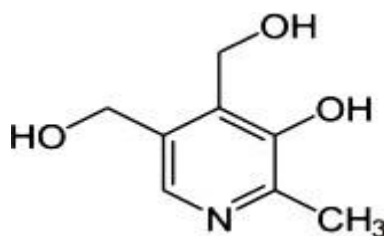


Figure 9. Structure moléculaire de la pyridoxine (vitamine B6).

- **Propriétés physicochimiques**

Les molécules du groupe de la vitamine B6 sont des poudres cristallines blanches ou sensiblement blanches, facilement solubles dans l'eau (sauf l'acide 4-pyridoxique), peu solubles dans l'éthanol, pratiquement insolubles dans le diéthyléther et le chloroforme. Les solutions aqueuses sont transparentes et incolores, excepté les solutions de phosphate de pyridoxal (PLP) qui sont jaunes et peu stables en milieu neutre ou alcalin.

Ces molécules sont dégradées par la lumière.

Les différentes formes – PL, PM et PN, et les formes phosphorylées correspondantes – présentent en milieu chlorhydrique à 0,1 M un spectre UV dont le maximum d'absorption se situe vers 290 nm.

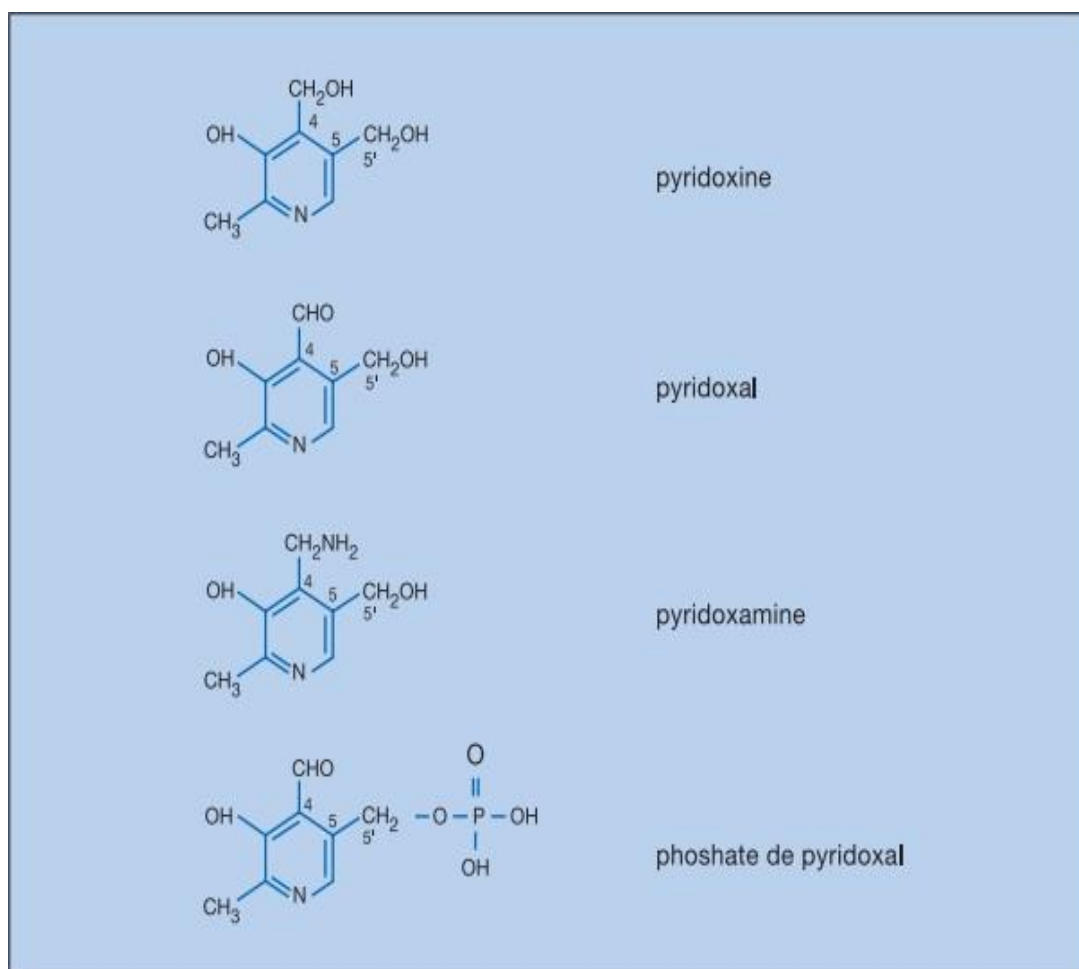


Figure 10. Structure chimique des formes vitaminiques B6.

Les spectres à pH 7 montrent pour PN, PM, PNP et PMP deux maximums d'absorption à 253 et 325 nm, tandis que PL et PLP absorbent de façon spécifique à 390 nm.

Les propriétés de fluorescence des différentes formes vitaminiques B6 ont été utilisées pour le dosage par CLHP de la vitamine B6. Cette fluorescence est importante en milieu peu acide à neutre, ainsi qu'en milieu très basique pour PL, PN et PNP, PM et PMP. Pour augmenter cette fluorescence, l'adjonction de différentes molécules chimiques a été utilisée. Le produit de condensation entre la PN et le 2,6-dibromo-quinone-4-chlorimide absorbe à 650 nm.

D'autres produits de condensation fluorescents peuvent être aussi obtenus par adjonction de cyanure de potassium, de métabisulfite de sodium ou d'un semicarbazide.

- **Métabolisme**

Les 3 formes vitaminiques (PN, PL, PM) pénètrent dans la cellule hépatique par diffusion passive puis sont transformées en phosphate de pyridoxal (PLP), le coenzyme actif.

Cette transformation a lieu d'une part sous l'action de la pyridoxal kinase, qui permet la phosphorylation au niveau de tous les tissus, et d'autre part sous l'action de la pyridoxine oxydase, qui catalyse la transformation du phosphate de pyridoxine et du phosphate de pyridoxamine en phosphate de pyridoxal. Cette dernière enzyme, FMN dépendante, est présente essentiellement au niveau hépatique, expliquant le rôle central du foie dans le métabolisme de la vitamine B6 (**Figure 11**).

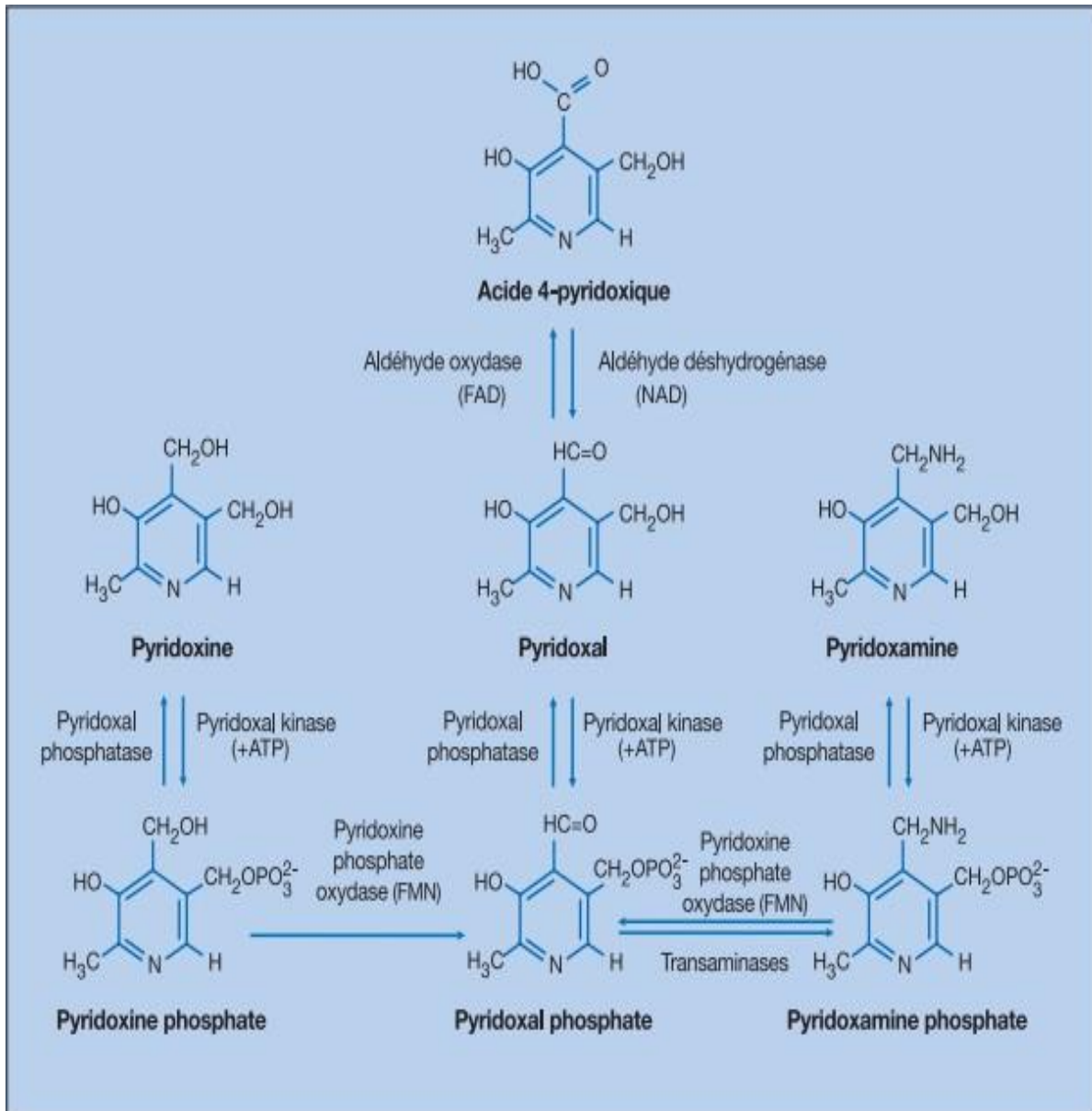


Figure 11. Interconversion des différentes formes de la vitamine B6.

- Mécanisme d'action

Les réactions enzymatiques faisant intervenir le phosphate de pyridoxal comme coenzyme se réalisent en 3 étapes successives (**Figure 12**) :

- Formation d'une base de Schiff (aldimine) entre la fonction aldéhyde (-CHO) en C4 de la vitamine B6 et le résidu lysine spécifique du site actif de l'enzyme. Le phosphate de pyridoxal forme de la même façon une imine (aldimine ou base de Schiff) en liant sa fonction aldéhyde en C4 avec la fonction amine des acides aminés.
- Cette imine va subir une rupture au niveau du carbone α avec formation d'une imine transitionnelle.
- Puis l'imine transitionnelle est hydrolysée en libérant le produit de la réaction avec régénération du phosphate de pyridoxal (PLP)

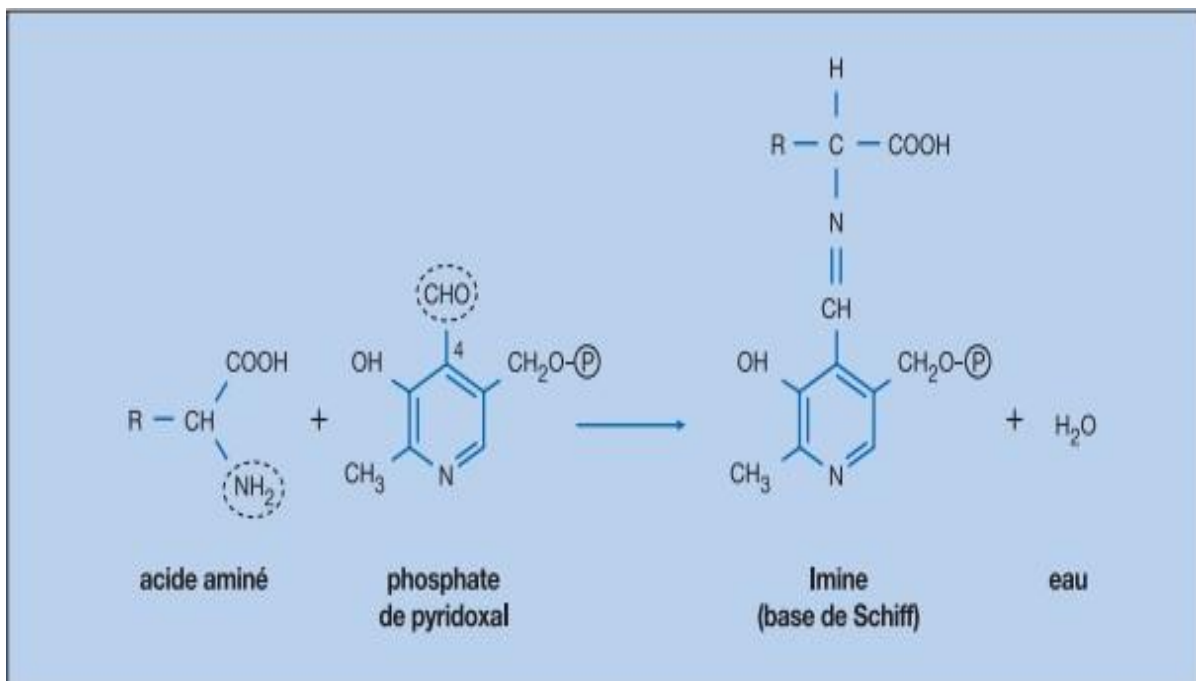


Figure 12. Formation de la base de Schiff.

f. La vitamine B8

Il s'agit de la biotine dont il existe deux isomères, l' α -biotine se trouvant préférentiellement dans le jaune d'œuf, et la β -biotine dans le foie et les rognons, un peu moins dans les légumes secs, les champignons, le chocolat et les levures, notre flore

intestinale en fabriquant un peu. Elle intervient dans le métabolisme des acides aminés comme cofacteur de carboxylases et de transcarboxylases ; dans celui des sucres, la biotine agit sur une enzyme de la gluconéogenèse, et dans celui des acides gras, la biotine est le cofacteur de la première enzyme de leur biosynthèse. La biotine est directement active ; elle est absorbée au niveau intestinal et éliminée dans les urines et les fèces.

La biotine est formée de la fusion de deux cycles : un cycle imidazolidine et un cycle tétrahydrothiophène sur lesquels est branchée une chaîne d'acides valériques déterminant des formes alpha et bêta. Il en existe huit isomères dont seule la forme dextrogyre possède une activité vitaminique (**Figure 13**).

Cette vitamine se présente sous forme d'une poudre cristalline et blanche. Elle est hydrosoluble ; cependant, sa solubilité est plus importante dans les solutions basiques que dans l'eau. Elle est peu soluble dans les solvants organiques.

La biotine est stable à la chaleur, ainsi qu'en solution aqueuse. Par contre, elle est rapidement dégradée par l'oxygène et les rayons ultraviolets.

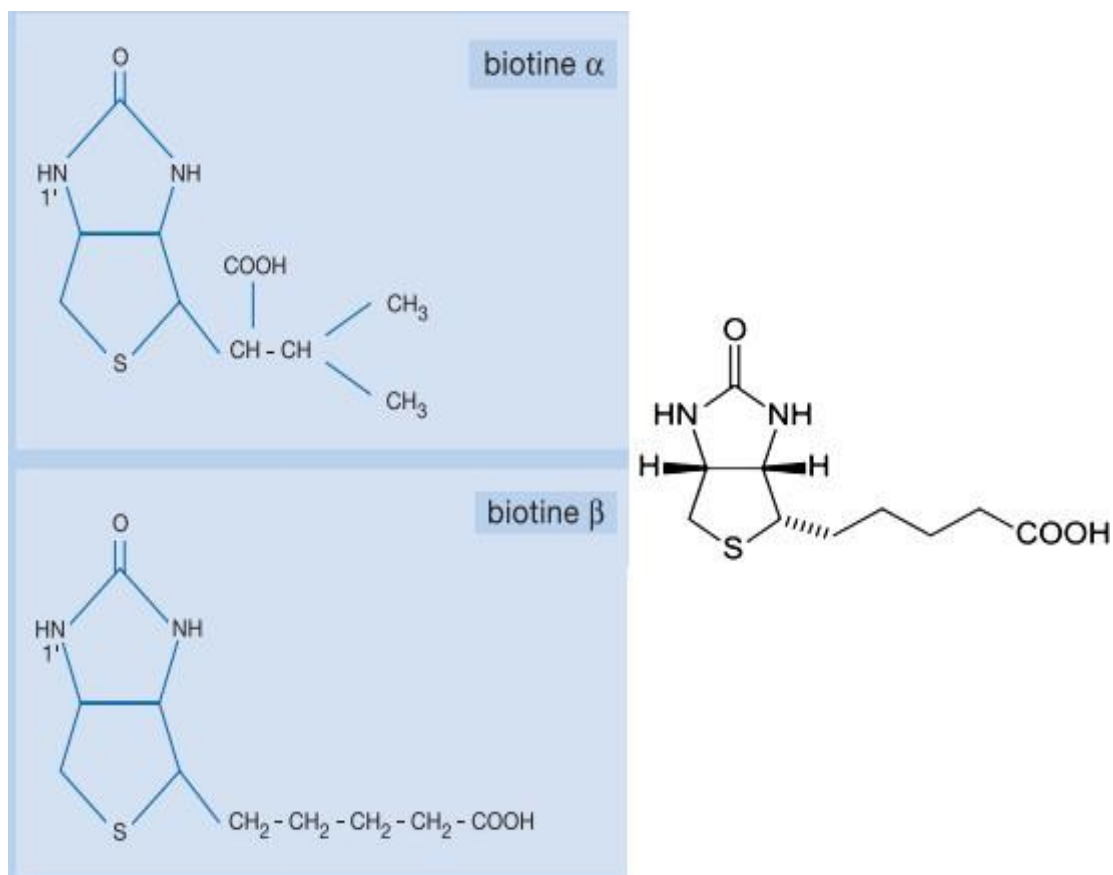


Figure 13. Structure moléculaire de la biotine (vitamine B8 ou H).

g. La vitamine B9

C'est l'acide folique (**figure 14**), que l'on trouve sous forme de polyglutamates dans le foie, les rognons, les viandes et les légumes verts (**tableaux 3 et 4**). Après des transformations dans la muqueuse duodéno-jéjunale, l'acide folique va être stocké sous forme partiellement réduite (dihydrofolate) dans les organes à activité synthétique importante, comme le foie, les reins et les hématies. La coenzyme active est la forme totalement réduite (tétrahydrofolate ou acide folinique). On peut doser ces différentes formes (les folates) dans le plasma et les hématies. L'élimination est biliaire, donc fécale, et urinaire en cas d'excès. Le déficit en vitamine B9 va s'accompagner de troubles neurologiques variés, par défaut en ATP, GTP et en phospholipides formant les gaines de myéline.

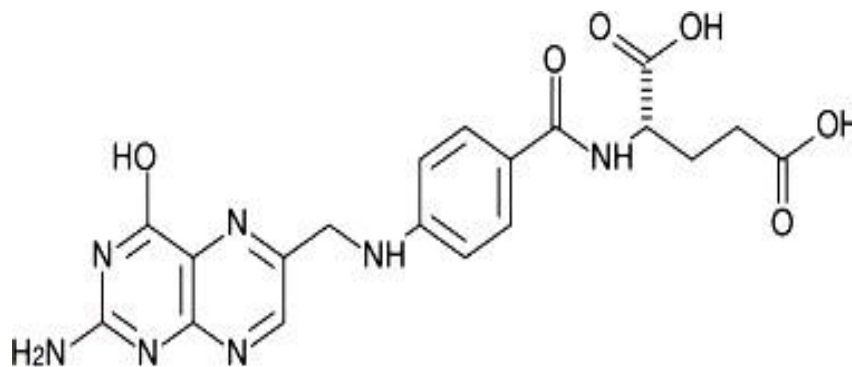


Figure 14. Structure moléculaire de l'acide folique (vitamine B9).

h. La vitamine B12

C'est une cobalamine (**figure 15**), un noyau tétrapyrrolique (un peu comme l'hème) et un nucléotide reliés par un pont aminopropanol. Un atome de cobalt (Co^{2+}) est en liaison de coordination métallique avec les azotes pyrroliques, un azote de la base purique (adénine) du nucléotide et un -OH pour l'hydroxycobalamine (hexacoordination). Cette vitamine est synthétisée par les micro-organismes, mais dans notre alimentation on la retrouve dans le foie, les abats et la viande, un peu le lait, les fromages et les œufs.

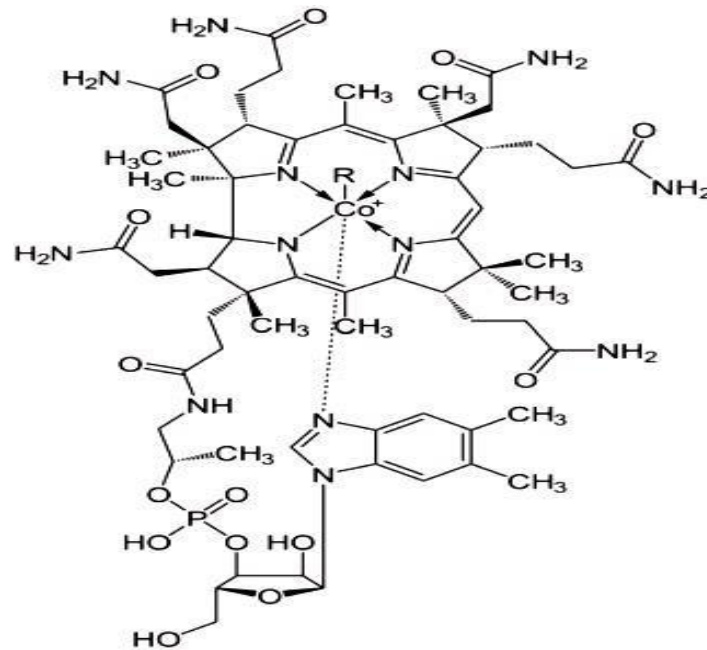


Figure 15. Structure moléculaire de la cyano-cobalamine (vitamine B12) ; -R= -CN.4

- Utilisation

- La cyanocobalamine et l'hydroxocobalamine utilisées en thérapeutique sont des dérivés oxydés stables (Co^{3+}).
- La méthylcobalamine et l'adénosylcobalamine sont deux coenzymes de formes réduites instables (Co^{1+}).

✚ Vitamine D

- Structure

La vitamine D est une vitamine liposoluble ayant une double origine : alimentaire et endogène. Sa structure chimique est stéroïdienne mais le noyau B de son cycle cyclopentanophénantrénique est ouvert (sécostéroïde) (**figure 16**). On distingue la vitamine D2 d'origine végétale (ergocalciférol, $\text{mm} = 396$) possédant sur le cycle stéroïdien commun une chaîne latérale insaturée de 9 atomes de carbone et la vitamine D3 d'origine animale (cholécalfiérol, $\text{mm} = 384$) avec une chaîne latérale saturée de 8 atomes de carbone. Ces deux formes de vitamine D ont la même activité biologique qui consiste, pour l'essentiel, à assurer l'homéostasie phosphocalcique et la minéralisation du squelette. La carence vitaminique D provoque le rachitisme chez l'enfant et l'ostéomalacie chez l'adulte.

a- Vitamine D2 (ergocalciférol): exogène alimentaire et origine végétale.

b- Vitamine D3 (cholécalficérol): est d'origine animale. Endogène produite par la

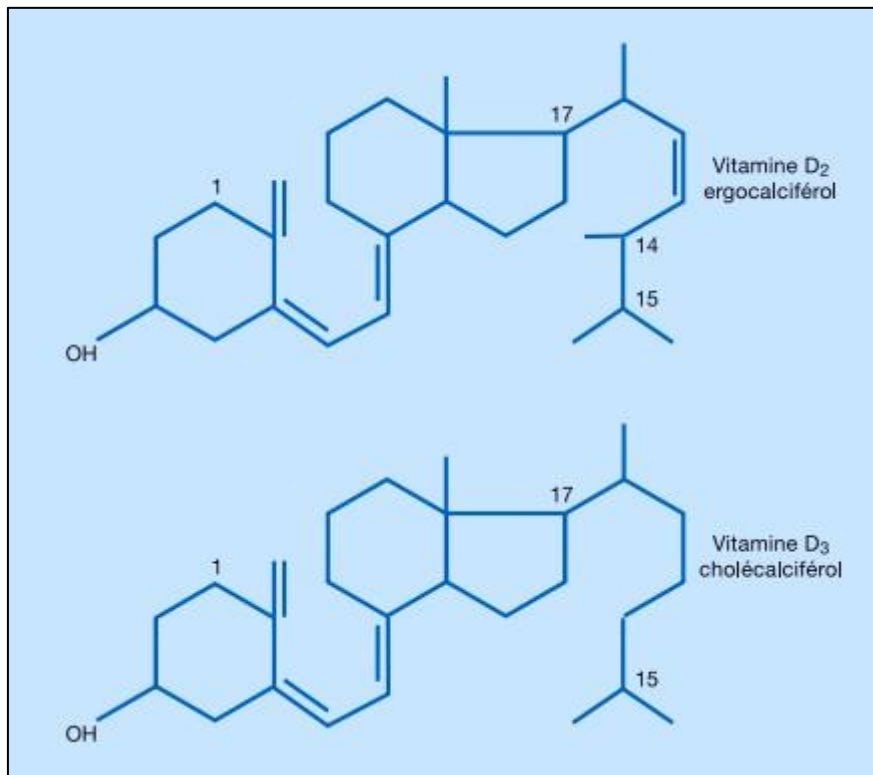


Figure 16. Formule de la vitamine D2 et de la vitamine D3.

- Propriétés physico-chimiques

Elle est très soluble dans l'éther et le chloroforme, légèrement soluble dans les huiles et les graisses mais insoluble dans l'eau.

- Contrairement aux autres vitamines liposolubles la vitamine D n'est pas stockée dans le foie. Les principaux sites de stockage sont le tissu adipeux et les muscles. Au niveau du foie; une première hydroxylation sur le carbone 25 par l'enzyme 25-hydroxylase, ce qui donne du 25-hydroxy-cholécalficérol qui est toujours inactif.

- La véritable vitamine D résulte d'une nouvelle hydroxylation (au niveau du rein) de la molécule sur le carbone 1. On obtient le 1,25 dihydroxy-cholécalficérol ou vitamine D: le calcitriol.

- Photosynthèse cutanée à partir du 7 déhydrocholestérol.

- Métabolisme

Pour exercer une activité métabolique, la vitamine D (vitamines D2 et D3) doit subir successivement 2 hydroxylations.

- Dans les microsomes hépatiques, la vitamine D est hydroxylée sur le carbone 25 par une 25-hydroxylase faisant intervenir le cytochrome P450. Cette enzyme n'étant pas soumise à un rétrocontrôle, la quantité de 25-hydroxyvitamine D3 [25(OH)D3] produite est proportionnelle à la quantité de vitamine D synthétisée ou/et ingérée. La 25(OH)D3 est la principale forme circulante de réserve en vitamine D ; sa concentration sanguine en est un bon reflet, sa demi vie est longue (20 – 29 jours).

- Dans les mitochondries du tube contourné distal du rein, la 25(OH)D3 est hydroxylée sur le carbone 1, par une hydroxylase (dépendante du cytochrome P450) en 1,25(OH)2D3. Cette synthèse est soumise à un contrôle qui permet d'adapter la concentration circulante de 1,25(OH)2D3 aux besoins de l'organisme.

- La 1,25(OH)2D3 est la forme biologiquement active de la vitamine D3. Elle agit à la manière d'une hormone stéroïdienne sur le métabolisme phosphocalcique et la minéralisation osseuse. Son mécanisme d'action, de type génomique, implique un récepteur nucléaire, une liaison à des séquences d'ADN suivie de l'activation ou de la répression de l'expression de certains gènes codant pour des hormones (parathormone, ostéocalcine), des enzymes et des protéines liant le calcium intracellulaire. Le contrôle de la synthèse de la 1,25(OH)2D3 fait intervenir des régulateurs, soit stimulants [la parathormone (le plus important), la calcitonine, l'insuline, l'IGF1, l'hormone de croissance, l'hypocalcémie, l'hypophosphorémie, les œstrogènes], soit inhibiteurs [l'hypercalcémie, la 1,25(OH)2D3, les corticoïdes]. La demi vie de la 1,25(OH)2D3, qui est inactivée par hydroxylation, est courte (11 à 12 heures).

La vitamine D, par l'intermédiaire de la 1,25(OH)2D3, a un rôle très important dans l'homéostasie phosphocalcique, la minéralisation osseuse, et important sur des fonctions musculaires, immunitaires, sur le système nerveux et la différenciation cellulaire.

- **Rôles** : La vitamine D est nécessaire à la santé et à la robustesse du squelette humain. Elle est hypercalcémiant et minéralisante. Par ses différentes actions, elle va maintenir un pool phosphocalcique disponible pour la minéralisation osseuse. Au niveau

intestinal : Elle entraîne une augmentation de l'absorption intestinale du calcium et du phosphore. Au niveau os et des dents elle stimule la résorption osseuse et entraîne une minéralisation osseuse. Et au niveau rénal : Elle entraîne une réabsorption du phosphore. Autres rôles : au niveau de la glande mammaire pendant la grossesse et l'allaitement: entraîne une augmentation de l'absorption intestinale du calcium. Au niveau du placenta, la vitamine D contrôle le transport du calcium, ce qui contribue au mécanisme de minéralisation du squelette fœtal. au niveau du muscle, la vitamine D régule la concentration en calcium nécessaire au bon fonctionnement musculaire.

- Les variations pathologiques

Les carences

Les carences en vitamine D entraînent :

- le rachitisme chez l'enfant, caractérisé par des déformations osseuses avec retard de l'ossification, des troubles de la marche (faiblesse musculaire) et des tétanies.
- l'ostéomalacie, chez l'adulte, dont les symptômes sont des douleurs osseuses (transparence et fissures osseuses visibles à la radio) et des douleurs musculaires (myopathie proximale prédominante aux membres inférieurs).

Des signes biologiques accompagnent cette carence : calcémie normale ou basse, phosphorémie abaissée, augmentation des phosphatases alcalines osseuses sanguines. La parathormone circulante tend à maintenir une calcémie normale au prix d'une déminéralisation osseuse. La carence en vitamine D résulte d'une diminution de synthèse cutanée (principale source de la vitamine D de l'organisme) et d'apport alimentaire insuffisant (diminution d'absorption).

- Vitamine D et surdosage

L'intoxication par la vitamine D (au cours d'une "supplémentation" généralement) peut entraîner des effets secondaires graves. Les signes généraux sont digestifs, ostéo-articulaires, hydroélectriques et rénaux. Si l'intoxication persiste, il se produit une lithiase rénale. La concentration sanguine de 25(OH)D3 est alors supérieure à 100mg/L.

Elles s'orientent sur des voies diverses :

- Prévention des fractures du col fémoral chez les personnes âgées. L'ostéomalacie due à une carence en vitamine D s'ajoute à l'ostéoporose physiologique et constitue un facteur de fragilisation osseuse. Les personnes ayant présenté une fracture du col du fémur ont

un statut vitaminique D inférieur à celui des témoins. Une "supplémentation" par la vitamine D (800 UI/j) et le calcium diminuerait le nombre de fractures de 30 %

- Vitamine D et cancers : pour le cancer du sein, la présence de récepteurs de la 1,25(OH)₂D₃ est corrélée à une survie plus longue. Un taux de 25(OH)D₃ supérieur à 20 µg/l est associé à un risque 3 fois moindre du cancer du colon. D'autre part, la 1,25(OH)₂D₃ s'est montrée efficace dans le traitement du psoriasis et des analogues de la vitamine D ont montré des activités immunosuppressives.

Vitamine E

La vitamine E (**figure 17**) est constituée d'une famille de molécules appelées vitamères dont les caractéristiques générales sont représentées par :

- La présence d'un noyau 6-hydroxy-chromane (ou 6-chromanol), dont la méthyl-substitution sur les carbones C5, C7 et C8 définit la nature du vitamère (α, β, γ et δ). Le groupement hydroxyle en C6 est responsable des propriétés antioxydantes (réductrices) physiologiques de la vitamine. Celles-ci sont modulées par la méthyl-substitution du noyau chromanol. L'oxydation du chromanol est responsable des propriétés antioxydantes de la vitamine E. Elle résulte du transfert d'un seul électron, donne naissance au radical chromanoxyle et est aisément réversible¹.
- L'existence d'une chaîne latérale à 16 atomes de carbone, de structure isoprénique, sur le carbone C2 du noyau chromanol. Cette chaîne est saturée ou insaturée, caractérisant ainsi, respectivement, la famille des tocophérols et celle des tocotriénols. Elle est responsable de la lipophilicité de la molécule. Lorsqu'elle est saturée, trois centres d'asymétrie apparaissent (C2, C4', C8'), déterminant la stéréochimie de la molécule.
- Les vitamères α et γ sont les deux vitamères naturels les plus communément rencontrés. Ils sont dans la configuration stéréochimique RRR (ce qui signifie que les trois atomes de carbone asymétrique sont en configuration R). Mais il existe théoriquement 8 stéréo-isomères pour chaque vitamère, de sorte que 32 structures différentes de vitamine E peuvent être obtenues par synthèse organique. Chacune de ces structures a été caractérisée soit par son activité vitaminique E, elle-même définie par référence au pouvoir anti-abortif chez la rate gestante, par son activité antioxydante

(tableaux 5 et 6). Parmi l'ensemble des vitamères, l'activité vitaminique la plus élevée appartient à l' α -tocophérol dans la configuration stéréochimique RRR, que l'on note RRR- α -tocophérol. Si l'activité antioxydante dépend de la méthyl-substitution, elle ne dépend pas en revanche de la stéréochimie de la molécule.

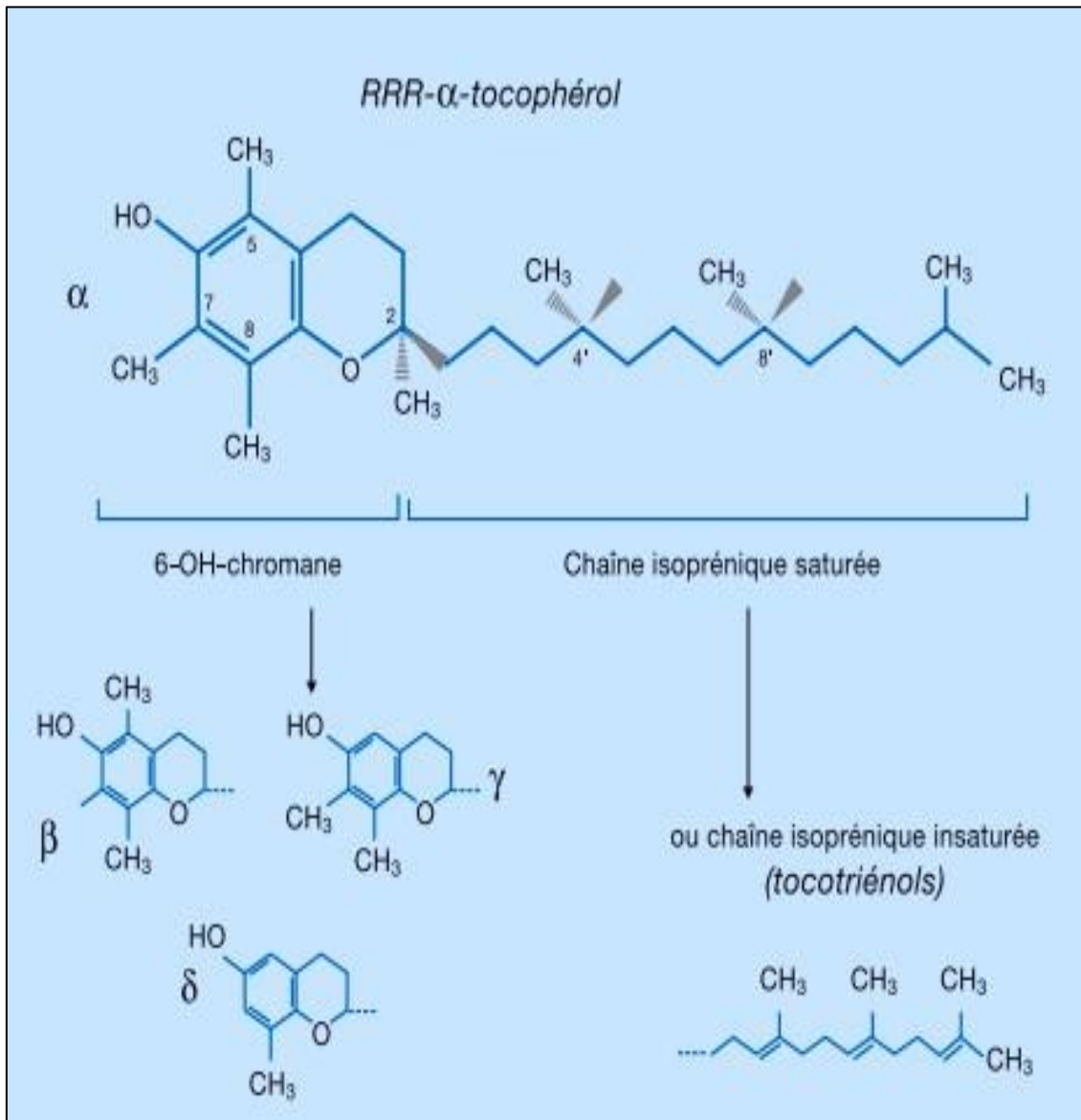


Figure 17. Structures chimiques du RRR- α -tocophérol et des différents vitamères.

Tableau 5. Activité biologique, fondée sur les propriétés antiabortives chez la rate gestante, de 1 mg de chaque forme de vitamine E, exprimée par référence à l'Unité Internationale (UI) ou à l'unité RRR- α -Tocophérol-Equivalent (TE).

	Formes naturelles		Formes synthétiques		
	TE ^{a,b,c}	UI ^{a,b,c}		TE ^d	UI ^d
RRR- α -T ^e	1	1,49	RRS- α -T ^e	0,9	1,34
RRR- β -T	0,5	0,75	RSS- α -T	0,73	1,09
RRR- γ -T	0,1	0,15	RSR- α -T	0,57	0,85
RRR- δ -T	0,03	0,05	SRR- α -T	0,31	0,46
R- α -T3 ^{**}	0,3	0,45	SSR- α -T	0,21	0,31
R- β -T3	0,05	0,08	SRS- α -T	0,37	0,55
R- γ -T3	0,01	0,015	SSS- α -T	0,74	1,1
R- δ -T3	nd	nd [§]	tout-rac- α -T	0,74	1,1
			tout-rac- α -T-acétate	0,67	1

Tableau 6. Comparaison des propriétés antioxydantes et de quelques activités biologiques des vitamères naturels de la vitamine E (TE rend compte des propriétés anti-abortives chez la rate).

Propriétés :	RRR- α -T	RRR- β -T	RRR- γ -T	RRR- δ -T
Antioxydantes ^a	1	0,44	0,47	0,1
Antioxydantes ^b	1	0,71	0,68	0,28
Antioxydantes ^c	1	0,89	nd	nd
Antioxydantes ^d	1	0,54	0,50	0,47
Anti-abortive (TE)	1	0,5	0,1	0,03
Anti-hémolytique ^e	1	0,25	0,18	0,03
Augmentation de la production de PGI ₂ ^f	1	0,88	0,96	0,88
Anti-prolifératives ^g	1	0	0,82	0,82

- **Propriétés physico-chimiques:** sous la forme d'une huile visqueuse de coloration jaune pâle. Ils sont insolubles dans l'eau, très solubles dans les graisses, les huiles et les

solvants organiques (éther, acétone, chloroforme, méthanol, ...), peu sensibles à la chaleur, à la lumière et aux acides, très sensibles à l'oxydation et aux bases.

- **Propriété Antioxydante**, elle contribue à neutraliser les radicaux libres qui peuvent s'accumuler dans les tissus gras de l'organisme.

- **Métabolisme**

Il est généralement admis que la part de la vitamine E absorbée par l'épithélium intestinal chez l'homme représente 50 à 70 % du total ingéré et est étroitement liée à la digestion et à l'absorption des lipides. Les malabsorptions lipidiques chroniques (mucoviscidose, cholestases, α - β -lipoprotéïnémie et, plus généralement, dysfonctionnement intestinal) conduisent à des situations de carence. L'absorption des lipides par l'entérocyte est précédée, dans la lumière intestinale, par une première étape d'émulsification et une seconde étape de mise en solution micellaire lipase et sels biliaires dépendantes. Il a été montré que la taille des globules d'émulsion n'influe pas sur l'absorption de la vitamine E, mais que la présence d'une phase micellaire dans la lumière intestinale est nécessaire, soulignant ainsi le rôle important des sels biliaires et de la lipase pancréatique dans l'absorption de cette vitamine. En cas d'apports élevés (voir plus loin), une excrétion biliaire de la vitamine E a été mise en évidence. Après passage à travers l'entérocyte, la vitamine E est exportée dans la circulation avec les chylomicrons. Il ne semble pas exister de mécanismes de sélection entre les différentes formes de vitamine E au cours de l'ensemble de ces étapes.

L'utilisation de molécules deutérées a permis de montrer que, pour un même apport de chacun des stéréoisomères, des quantités doubles de RRR- α -tocophérol circulent dans le sang, suggérant ainsi que le stéréoisomère naturel a une biodisponibilité deux fois supérieure à celle des autres stéréoisomères. Un tel phénomène de sélection favorisant la circulation de l'isomère naturel de l' α -tocophérol avait été observé antérieurement et avait été attribué à la présence dans le foie d'une protéine se liant à l' α -tocophérol. L'affinité sélective de cette protéine pour le stéréo-isomère RRR a été ultérieurement confirmée. Dénommée depuis "protéine de transfert de l' α -tocophérol" (α -tocopherol transfer protein ou α -TTP), cette protéine incorpore préférentiellement le RRR- α -tocophérol dans les VLDL exportées par le foie. L' α -TTP assure une rétention sélective et l'homéostasie systémique de l'isomère naturel. Les porteurs d'une anomalie du gène de

l' α -TTP affectant la fonctionnalité de la protéine ont des niveaux très faibles, voire indétectables, de vitamine E plasmatique dans des conditions normales d'apport alimentaire. Cette anomalie génétique est responsable d'une forme de carence inexplicée pendant longtemps, dénommée "carence idiopathique familiale isolée en vitamine E", désignée aujourd'hui sous le nom de "ataxie avec déficience isolée en vitamine E" (ataxia with isolated vitamin E deficiency ou AVED). Des résultats suggèrent que l'activité vitaminique (selon la définition internationale) est directement liée à l'affinité des différentes formes de vitamine E pour l' α -TTP (**figure 18**).

Les autres formes de l'isomère naturel de l' α -tocophérol, moins retenues, se retrouvent dans la bile ou dans l'urine, mais, dans ce cas, sous forme de métabolites oxydés. Ces formes urinaires sont pour l'essentiel :

1) l'acide tocophéronique et la tocophéronolactone (appelés métabolites de Simon), et des formes dont la chaîne latérale est ω - et β -oxydée, donnant naissance successivement aux formes carboxyméthylhexyl-hydroxychromane, carboxyméthylbutylhydroxychromane et carboxyéthyl-hydroxychromane (**figure 19**).

Ces données prouvent que l' α -TTP hépatique joue un rôle central dans le métabolisme de la vitamine E. Elles suggèrent également que ces métabolites pourraient jouer le rôle de biomarqueurs du statut vitaminique E. Cette hypothèse donne lieu à un large débat, abordant des aspects aussi bien théorique que pratique. L' α -TTP a été également localisée au niveau du cerveau, de l'utérus et du placenta où son rôle de transporteur pourrait être important. Sa présence en particulier au niveau des cellules trophoblastiques est susceptible d'expliquer le passage placentaire préférentiel du RRR- α tocophérol.

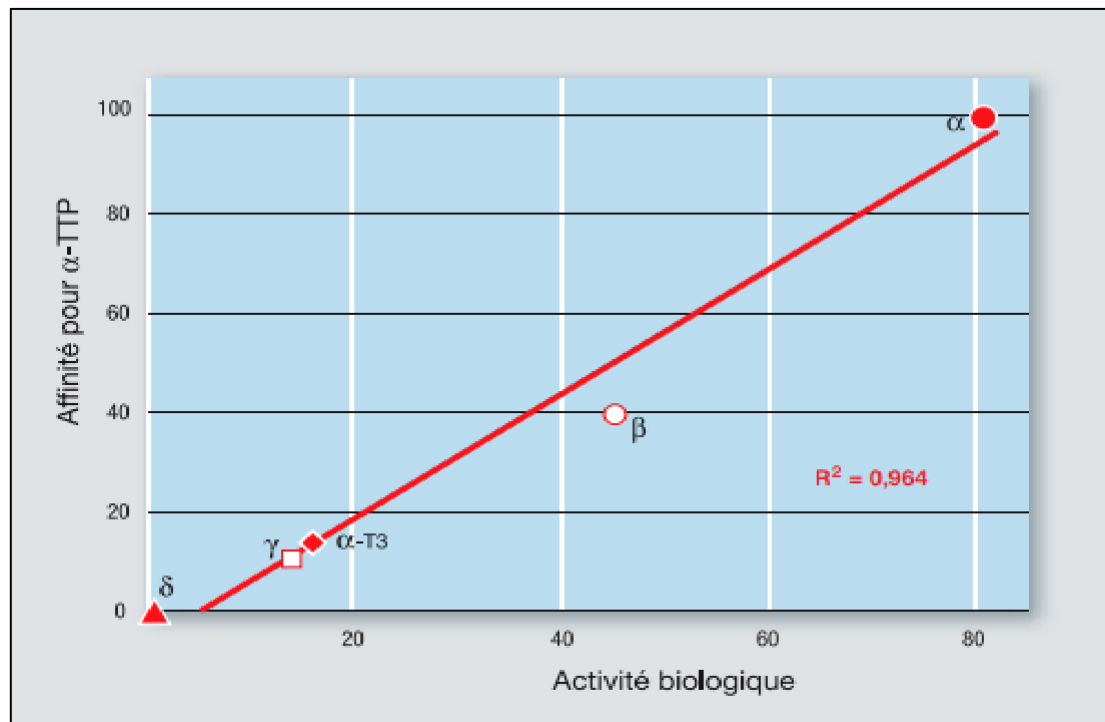


Figure 18. Relation directe entre l'affinité des vitamères α , β , γ , δ de la vitamine E pour l' α -TTP et leur activité biologique selon la définition internationale.

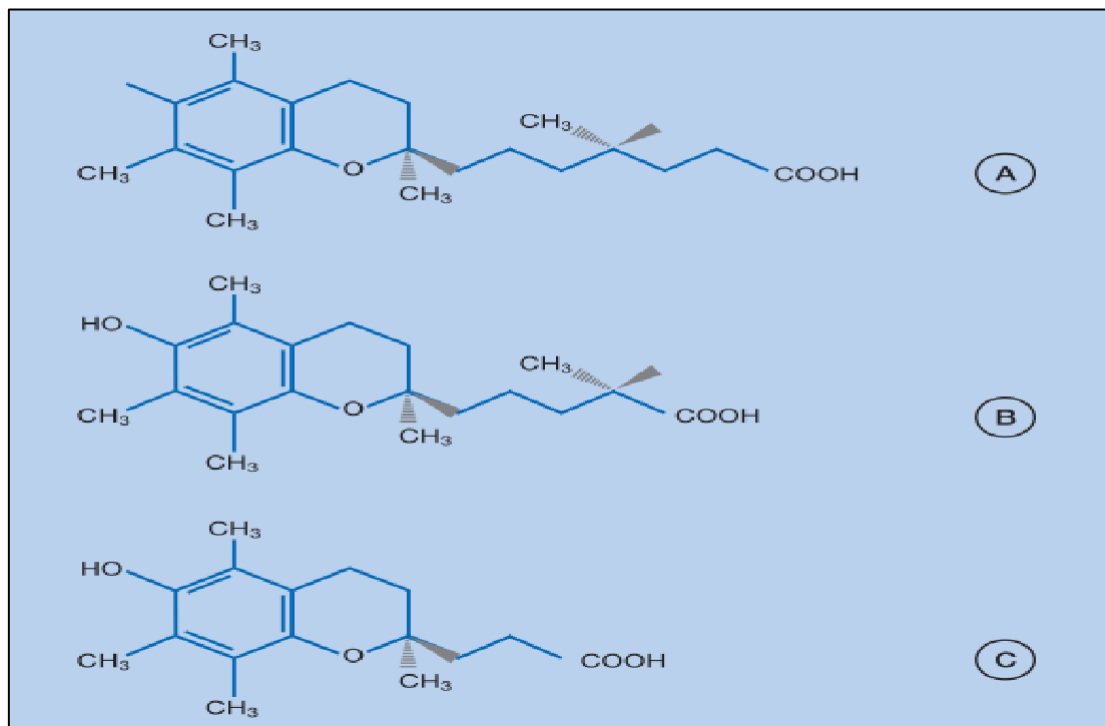


Figure 19. Structures issues de la β -oxydation de la chaîne latérale de l' α -tocophérol : successivement et de haut en bas l' α -2-[6'-carboxy-4'-méthylhexyl]-6-hydroxy-chromane (A), l' α -2-[4'-carboxy-4'-méthylbutyl]-6-hydroxy-chromane (B) et l' α -2-[2'-carboxyéthyl]-6-hydroxychromane (C).

- **Rôle** : Le principal effet de la vitamine E est son action antioxydante, La vitamine E s'oppose à la peroxydation des acides gras en peroxydes.

Vitamine K

- **Définition**

Le terme "vitamine K" (VK) désigne un groupe de substances liposolubles, dérivant toutes du noyau 2 méthyl-1,4-naphtoquinone (**figure 20**). Il existe en fait deux formes naturelles et plusieurs formes synthétiques de vitamines K. Les formes naturelles sont représentées par la vitamine K1 (phylloquinone ou phytoménadione), d'origine végétale, donc exogène, et les vitamines K2, ou ménaquinones (MK-n), d'origine animale ou bactérienne (flore intestinale) et qui sont principalement d'origine endogène. Les ménaquinones se distinguent de la VK1 par leur chaîne latérale formée d'unités isoprényles en nombre variable (**figure 20**). Les ménaquinones d'origine bactérienne en possèdent 4 à 13.

La vitamine K3, ou ménadione, désigne le noyau 2-méthyl-1,4-naphtoquinone (**figure 20**). La ménadione n'a jamais été isolée dans la nature, mais elle est biologiquement active. Son activité est liée au fait que les bactéries peuvent l'utiliser comme substrat pour synthétiser des ménaquinones. Elle est de ce fait considérée comme une provitamine.

Les autres formes de vitamines K sont des dérivés de la ménadione, obtenus par synthèse organique.

La vitamine K est le cofacteur d'une carboxylase catalysant la gamma-carboxylation posttraductionnelle de nombreuses protéines, dites vitamine K-dépendantes(**figure 20**).

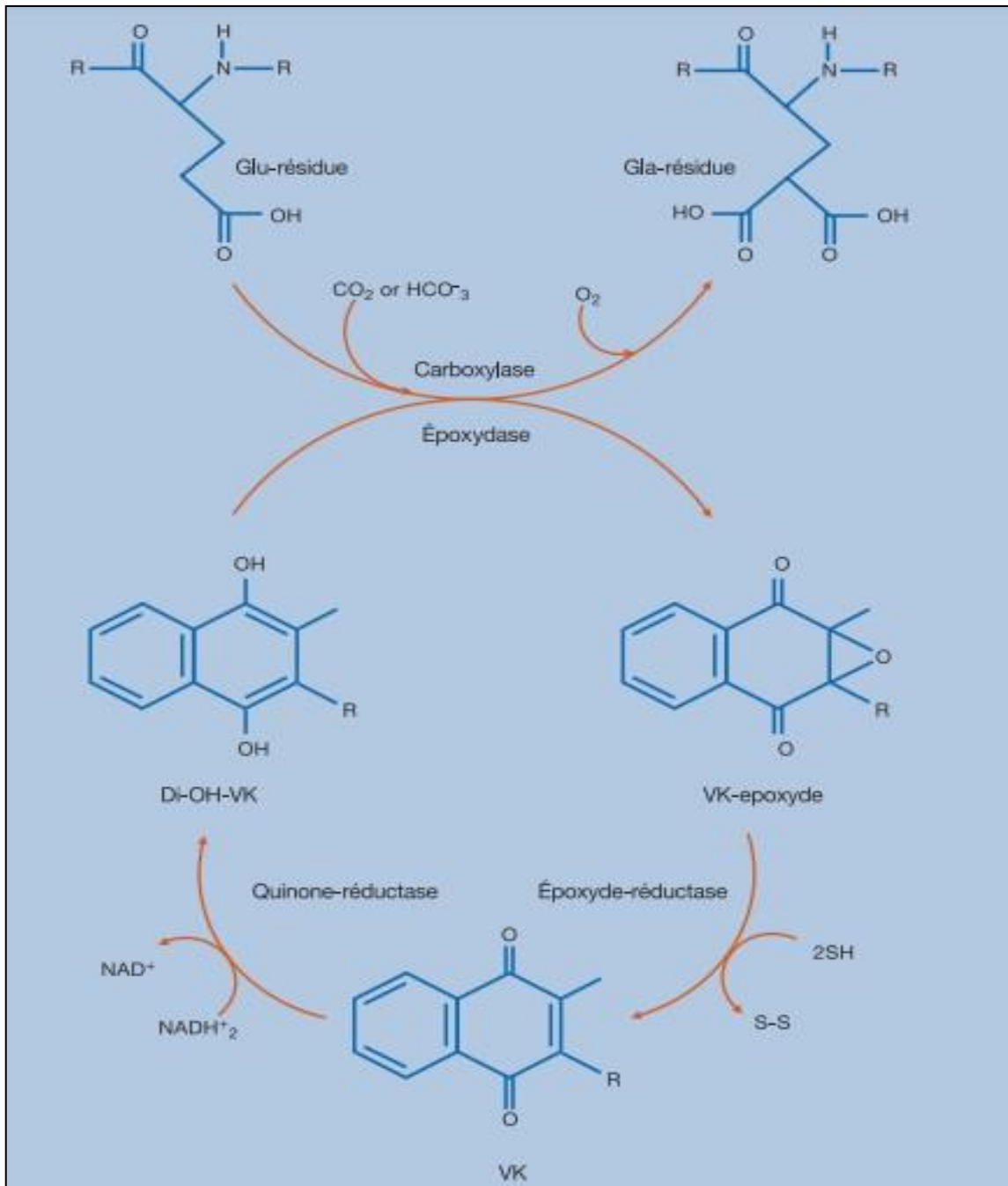


Figure 20. Vitamine K

- **Propriétés physico-chimiques** : la phylloquinone se présente sous l'aspect d'une huile jaune d'or. Elle est insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool et facilement soluble dans l'éther, le chloroforme, les graisses et les huiles. elle est lentement dégradée par l'oxygène de l'air et plus rapidement par la lumière. Elle est stable à la chaleur mais dégradée par les alcalins

- **Sources** : Il existe deux sources naturelles de vitamine K : les aliments et les bactéries de la flore intestinale. - les légumes verts contiennent de la phylloquinone (vitamine K1), et les produits animaux un mélange de vitamines K1 et K2 - Aliments riches en vitamine K: épinard, laitue, chou de Bruxelles foie de bœuf et de veau, viandes et cresson

- **Rôle** : -facteur antihémorragique ou de coagulation, quatre facteurs de la coagulation sont vitamine K dépendants : le facteur II ou Prothrombine, le facteur VII ou proconvertine, le facteur IX ou antihémophilique B et le facteur X ou Stuart

-La vitamine K est le cofacteur d'une carboxylase microsomale.

+ Vitamine C

- Structure

Le terme "vitamine C" est utilisé comme terme générique pour tous les composés possédant l'activité biologique de l'acide L-ascorbique, dont la structure est apparentée à celle des sucres à six atomes de carbone (**figure 21**). De formule $C_6H_8O_6$, l'acide L-ascorbique (ou 2-oxo-L-thréo-hexono-4-lactone-2,3-enediol) comporte une fonction lactone, deux carbones asymétriques, les carbones 4 et 5, deux fonctions alcool et une fonction ène-diol ($HO-C=C-OH$) sur les carbones 2 et 3. C'est ce groupement qui est responsable du caractère acide de l'acide ascorbique ($pK_a = 4,17$), ainsi que de ses propriétés réductrices à la base de son activité biologique. L'ionisation de l'acide ascorbique donne un énolate conjugué avec le $C=O$ lactonique, siège d'une forte mésomérie (**figure 22**) et au pH physiologique l'anion ascorbate est la forme qui prédomine.

-Propriétés physico-chimiques

L'acide ascorbique se présente sous la forme d'une poudre blanche cristalline. Il est facilement soluble dans l'eau (300 g/l), peu soluble dans l'alcool et insoluble dans l'éther ou le chloroforme. Stable à l'état solide, l'acide ascorbique est rapidement oxydé au contact de l'oxygène lorsqu'il est en solution aqueuse (**tableau 7**).

L'ascorbate est un réducteur. Il peut céder un ou deux électrons à un oxydant ; par perte d'un électron et d'un proton, l'ascorbate s'oxyde en radical anion mono-déhydroascorbate (ascorbate \bullet^- ou radical ascorbyle), lequel à son tour peut perdre un deuxième électron en s'oxydant en acide L-déhydroascorbique (**figure 23**). L'oxydation

mono-électronique de l'ascorbate permet de réduire Fe^{3+} en Fe^{2+} et Cu^{2+} en Cu^{+} (figure 24)

L'acide ascorbique est stable en solution acide. L'acide métaphosphorique contenant de l'EDTA (0,5-2 %), l'acide oxalique, l'acide trichloroacétique et l'acide perchlorique contenant un agent réducteur tel que le 2,3-dimercaptopropanol sont utilisés comme milieu d'extraction. L'extraction de l'acide ascorbique doit être conduite en lumière réduite et si possible en atmosphère inerte.

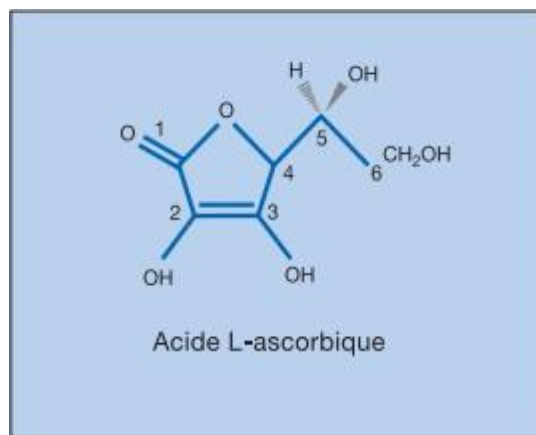


Figure 21. Structure de l'acide ascorbique.

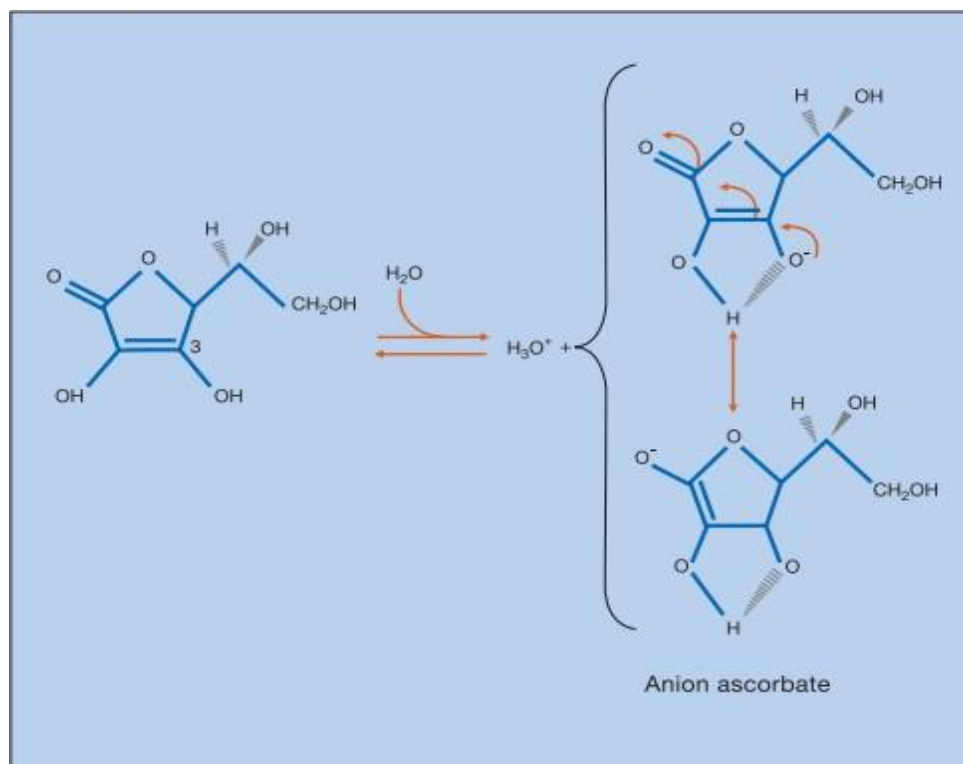


Figure 22. Ionisation de l'acide L-ascorbique en anion ascorbate.

Tableau 7. Propriétés physiques de l'acide ascorbique.

Formule brute	$C_6H_8O_6$
Masse molaire	176,13
Forme cristalline	Mélange d'aiguilles et de plaquettes
Point de fusion	190-192 °C
Pouvoir rotatoire	$[\alpha]_{25/D} +20,5^\circ\text{C}$ à $21,51^\circ\text{C}$
pH à 5 g/l	≈ 3
pH à 50 g/l	≈ 2
pK ₁	4,17
pK ₂	11,57
Potentiel redox	
déhydroascorbate/ascorbate	- 174 mV
ascorbate ^{••} , H ⁺ /ascorbate ⁻	+ 282 mV
Solubilité, g/ml	
dans l'eau	0,3
dans l'éthanol absolu	0,02
dans l'éther, le chloroforme, le benzène	Insoluble
Spectre d'absorption	
à pH 2,0	E_{max} (1 %, 10 mm) = 695 à 245 nm
à pH 6,4	E_{max} (1 %, 10 mm) = 940 à 265 nm

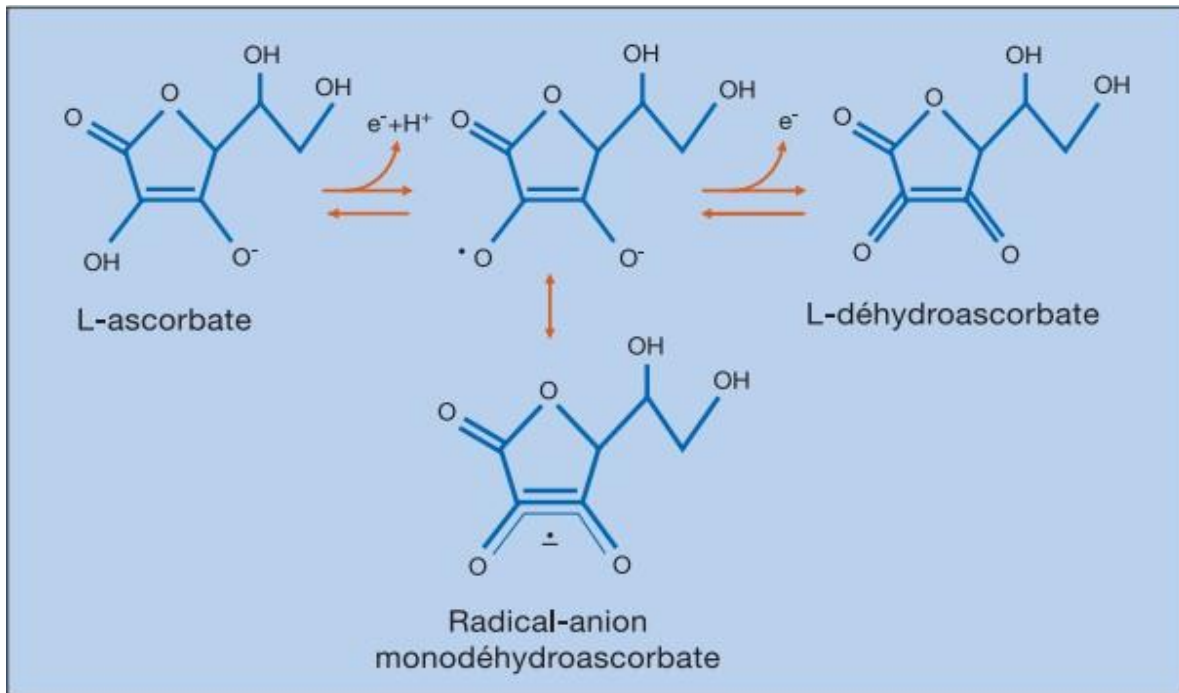


Figure 23. Oxydation de l'acorbate en radical anion monodéhydroascorbate.

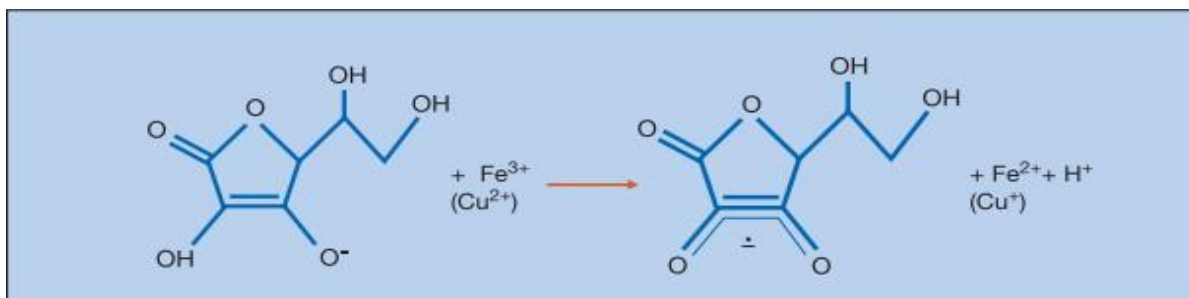


Figure 24. La formation d'un radical anion monodéhydroascorbate s'accompagne de la réduction des ions Fe^{3+} et Cu^{2+} en Fe^{2+} et Cu^+ .

- **Rôle** : puissant anti- oxydant, Elle stimule la synthèse et l'entretien du collagène et de certains neurotransmetteurs comme la noradrénaline, Elle est nécessaire aux défenses anti-infectieuses. Elle favorise l'absorption du fer, Elle réduit les réactions allergiques en diminuant le taux d'histamine sanguin, Elle réduit la nocivité des métaux toxiques (le plomb, le nickel, le cadmium) en favorisant leur élimination.

- **Sources** : Cerise, Coriandre, Piments rouges et verts, Jus de citron, d'orange et de pamplemousse, Persil, Paprika, Kiwi, Fenouil, Papaye, Chou-fleur , Chou de Bruxelles, Brocoli.

Vitamines et carences

Les cancers sont une des principales causes de décès dans la plupart des pays industrialisés où l'espérance de vie est suffisamment longue pour laisser se développer ces pathologies liées à l'âge. Les cancers demeurent des maladies complexes mal comprises, présentant de nombreuses formes selon l'étiologie et les tissus atteints, et dépendants d'un grand nombre de facteurs. Les anomalies de la nutrition sont supposées représenter 40 % de l'ensemble des facteurs à l'origine des cancers. Le poids exact des déficits en vitamines reste à établir mais ils sont un des nombreux troubles nutritionnels carcinogènes.

Comment peuvent agir les vitamines

Les vitamines peuvent agir sur une ou plusieurs des nombreuses étapes de la carcinogenèse, soit comme antioxydants en prévenant l'excès de radicaux libres carcinogènes, soit par d'autres mécanismes liés directement à la régulation du cycle cellulaire ou la différenciation.

❖ La méthylation de l'ADN

La méthylation contrôlée des cytosines des sites CpG dans l'ADN est un moyen capital pour empêcher la lecture de gènes devenus inutiles dans la cellule différenciée et pour freiner la prolifération (**figure 25**).

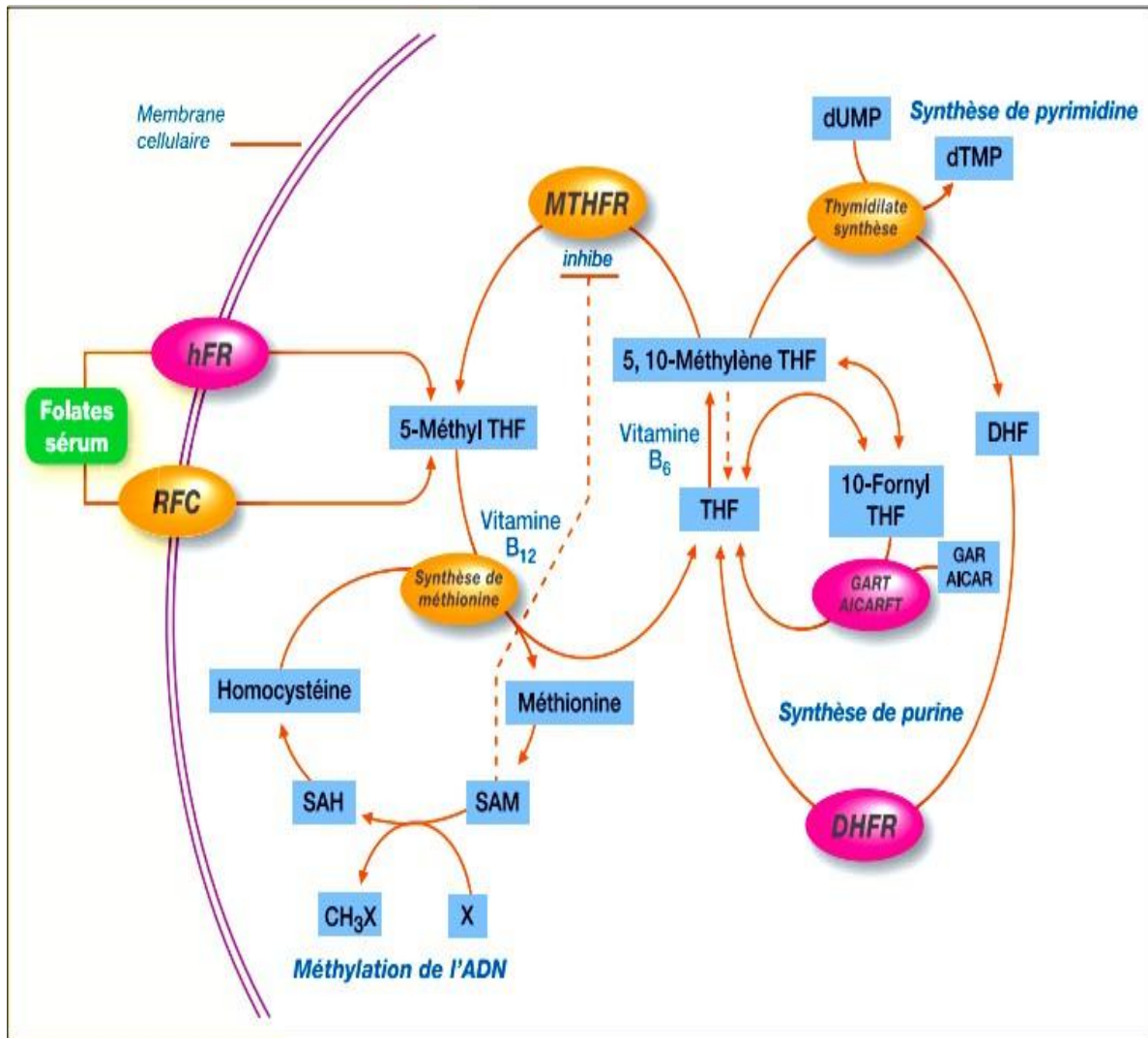


Figure 25. Mécanismes de méthylation de l'ADN dépendant des folates

-AICAR = aminoimidazole-carboxamide-ribose ; DHF= dihydrofolate ; DHFR = dihydrofolate réductase ; dUMP = déoxyuridilate ; dTMP = thymidilate ;GART = glycinamide-ribose transformylase ; hFR = folate receptor ; MTHFR = méthylène tétrahydrofolate réductase ; RFC = reduced folate carrier ; SAH = S-adénosylhomocystéine ; SAM = S-adénosylméthionine ; THF= tétrahydrofolate.

❖ L'attaque de l'ADN par les radicaux libres

L'exposition à des facteurs de risque, dits facteurs carcinogènes, qu'elle soit due à des comportements à risque comme le tabagisme, à une pollution importante ou à la vie professionnelle, est une des principales causes des cancers. Or, dans leur quasi-totalité, ces facteurs carcinogènes, qui vont créer des lésions dans nos gènes, sont des générateurs directs ou indirects de radicaux oxygénés et d'espèces réactives de l'oxygène.

EXERCICES

A. Les Antibiotiques

Exercice 1 : QCM – Connaissances de base

Question :

Parmi les affirmations suivantes concernant les antibiotiques, lesquelles sont vraies ?

- A. Les antibiotiques agissent uniquement sur les bactéries.
- B. Les antibiotiques sont efficaces contre les virus.
- C. La résistance aux antibiotiques est un phénomène naturel qui peut être accéléré par un usage abusif.
- D. Tous les antibiotiques tuent les bactéries (effet bactéricide).
- E. L'automédication aux antibiotiques est encouragée pour traiter rapidement une infection.

Exercice 2 : Antibiotiques – Mécanismes d'action

Énoncé :

Associez chaque antibiotique à son mécanisme d'action principal :

- 1. Pénicilline
 - 2. Tétracycline
 - 3. Ciprofloxacine
 - 4. Érythromycine
- a) Inhibition de la synthèse de l'ADN par blocage de la gyrase bactérienne
 - b) Inhibition de la synthèse protéique en se fixant à la sous-unité 50S du ribosome
 - c) Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne
 - d) Inhibition de la synthèse protéique en se fixant à la sous-unité 30S du ribosome

Exercice 3 : Compléter les phrases

Complétez les phrases suivantes avec les mots appropriés :

bactéricide – bactériostatique – spectre large – spectre étroit – résistance – flore intestinale

- 1. Un antibiotique _____ empêche la multiplication des bactéries sans les tuer.
- 2. Un antibiotique à _____ agit contre de nombreux types de bactéries.

3. L'usage abusif d'antibiotiques peut sélectionner des souches de bactéries présentant une _____.
4. Les antibiotiques peuvent perturber la _____, ce qui peut entraîner des troubles digestifs.
5. La pénicilline G est un antibiotique à _____ car elle ne cible que certaines bactéries Gram+.

Exercice 4 : Cas clinique

Situation

Un patient de 25 ans consulte pour une angine avec fièvre à 39°C, des amygdales recouvertes de plaques blanches, et des ganglions cervicaux augmentés de volume. Le médecin réalise un test de diagnostic rapide (TDR) qui est **positif pour le streptocoque du groupe A**.

Questions :

1. S'agit-il d'une infection bactérienne ou virale ?
2. Faut-il prescrire un antibiotique ? Justifiez.
3. Quel antibiotique est habituellement prescrit en première intention ?
4. Pourquoi ne faut-il pas arrêter l'antibiotique dès que les symptômes disparaissent ?

Exercice 5 : Vrai ou Faux ?

Indiquez si les affirmations suivantes sont vraies (V) ou fausses (F).

1. Les antibiotiques peuvent être utilisés pour prévenir certaines infections (prophylaxie).
2. Tous les maux de gorge nécessitent un traitement antibiotique.
3. Une ordonnance d'antibiotiques doit toujours préciser la durée du traitement.
4. Les antibiotiques sont des médicaments comme les autres, sans risques particuliers.
5. La résistance aux antibiotiques concerne uniquement les hôpitaux.

Exercice 6 : Réflexion / Argumentation

Sujet :

« Pourquoi est-il important de limiter l'usage des antibiotiques à large spectre ? »

Exercice 7 : QCM – Antibiorésistance

Énoncé :

Quelle est la principale cause de l'**résistance aux bêta-lactamines** chez les bactéries ?

- A. Modification de la membrane cytoplasmique
- B. Production de bêta-lactamases
- C. Diminution de la perméabilité aux ions calcium
- D. Surexpression des pompes à efflux pour les protéines

Exercice 8 : Réaction chimique – Aspirine

Énoncé :

Écrivez la réaction de synthèse de l'aspirine à partir de l'acide salicylique et de l'anhydride acétique. Quel est le rôle de l'acide sulfurique dans cette réaction ?

Exercice 9 : Cas clinique – Choix d'un antibiotique

Énoncé :

Un patient présente une angine streptococcique. Parmi les antibiotiques suivants, lequel est **le plus approprié** en première intention ?

- A. Amoxicilline
- B. Ciprofloxacine
- C. Chloramphénicol
- D. Métronidazol

B- Les Anti-inflammatoires non stéroïdiennes

Exercice 1 :

Question :

Parmi les propositions suivantes concernant le mécanisme d'action des AINS, laquelle est **exacte** ?

- A. Les AINS inhibent sélectivement la COX-1.
- B. Les AINS inhibent la synthèse des prostaglandines en bloquant l'enzyme cyclooxygénase (COX).
- C. Les AINS stimulent la production de thromboxane A2.
- D. Les AINS agissent principalement au niveau du système nerveux central pour réduire l'inflammation.
- E. Tous les AINS sont sélectifs pour la COX-2.

Exercice 2 : Vrai ou Faux

Indiquez si les affirmations suivantes sont **vraies (V)** ou **fausses (F)** :

1. L'aspirine est un AINS irréversible inhibiteur de la COX-1.
2. Les AINS sont indiqués dans le traitement de l'asthme bronchique.
3. Le kétoprofène est contre-indiqué en cas d'ulcère gastroduodéal évolutif.
4. Le paracétamol est un AINS.
5. Les AINS peuvent provoquer une insuffisance rénale aiguë chez les patients déshydratés.

Exercice 3 : Cas clinique

Cas :

Mme L., 68 ans, hypertendue, traitée par **énalapril** et **hydrochlorothiazide**, consulte pour une poussée d'arthrose du genou. Le médecin prescrit de **l'ibuprofène 1200 mg/j**.

Questions :

1. Quel(s) risque(s) présente cette association ?
2. Quelle alternative thérapeutique pourrait-on proposer ?

Exercice 4 : Classement des AINS

Classez les AINS suivants selon leur **sélectivité pour la COX-2** (de la moins sélective à la plus sélective) :

- Ibuprofène
- Diclofénac
- Célécoxib
- Naproxène
- Aspirine

Exercice 5 : Effets indésirables

Associez chaque effet indésirable à l'organe ou système concerné :

EFFET INDÉSIRABLE	SYSTÈME/ORGANE CIBLE
Ulcère gastroduodéal	?
Insuffisance rénale aiguë	?
Bronchospasme	?
Œdèmes / HTA	?
Allongement du temps de saignement	?

Exercice 6 : Anti-inflammatoires – Classification

Énoncé :

Classez les molécules suivantes selon qu'elles appartiennent aux **AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens)** ou aux **corticostéroïdes** :

- Ibuprofène
- Dexaméthasone
- Aspirine (acide acétylsalicylique)
- Prednisolone
- Naproxène

Exercice 7 : Structure chimique – Reconnaissance

Énoncé :

Parmi les structures suivantes (décrites textuellement), identifiez la molécule et sa classe thérapeutique :

- Molécule contenant un cycle β -lactame fusionné à un cycle thiazolidine
- Dérivé de l'acide salicylique avec un groupement acétyl
- Structure stéroïdienne avec des fonctions cétone et hydroxyle, et un cycle cyclopentanoperhydrophénanthrène.

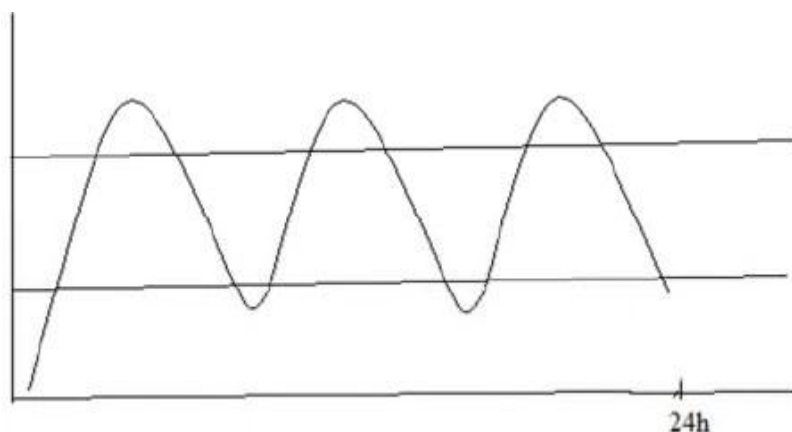
Exercice 8

Une fille a eu une blessure. Quel type de médicaments sera donné par le médecin ?

Quelle

seront les conséquences de cette blessure ?

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



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

Conclusion

Les AINS sont des médicaments très utilisés mais potentiellement dangereux s'ils ne sont pas prescrits avec précaution. Il est essentiel de :

- Connaître leurs mécanismes,
- Identifier les patients à risque,

- Préférer les traitements locaux ou alternatives (paracétamol),
- Éviter les associations à risque (triplet mortel),
- Respecter la règle : **la dose minimale, pendant le temps minimal.**

Souhaitez-vous des **exercices supplémentaires** (QROC, schémas, calculs posologiques, etc.) ?

C- Les Anti-inflammatoires stéroïdiennes

Exercice 1 : QCM – Connaissances de base

Question :

Parmi les propositions suivantes concernant les corticostéroïdes, laquelle est **fausse** ?

- A. Ils ont une action anti-inflammatoire, immunosuppressive et antiallergique.
- B. Le cortisol est l'hormone glucocorticoïde naturelle chez l'humain.
- C. Les corticostéroïdes peuvent être administrés par voie orale, intraveineuse, inhalée ou topique.
- D. Ils stimulent la sécrétion d'insuline par le pancréas.
- E. Une utilisation prolongée peut entraîner une atrophie corticosurrénale.

Exercice 2 : Vrai ou Faux

Indiquez si les affirmations suivantes sont vraies (V) ou fausses (F) :

1. La dexaméthasone a une forte activité minéralocorticoïde.
2. L'hydrocortisone est utilisée en cas de choc anaphylactique.
3. Les corticostéroïdes inhalés n'ont aucun effet systémique.
4. Un sevrage brutal après un traitement prolongé peut provoquer une insuffisance surrénalienne aiguë.
5. La prednisone est un pro-médicament activé en prednisolone dans le foie.

Exercice 3 : Cas clinique

Cas :

Mme L., 62 ans, asthmatique depuis 20 ans, utilise régulièrement un corticostéroïde inhalé (budésonide 800 µg/j). Elle consulte pour une fatigue importante, une perte de poids inexplicquée et une hypotension. Elle rapporte également des douleurs musculaires.

Questions :

1. Quel diagnostic suspectez-vous ?
2. Quel examen biologique permettrait de confirmer ce diagnostic ?
3. Quelle conduite à tenir proposez-vous ?

Exercice 4 : Comparaison de molécules

Complétez le tableau suivant :

MOLÉCULE	VOIE D'ADMINISTRATION	DURÉE D'ACTION	ACTIVITÉ GLUCOCORTICOÏDE	ACTIVITÉ MINÉRALOCORTICOÏDE
Hydrocortisone				
Prednisone				
Dexaméthasone				
Bétaméthasone				

Exercice 5 : Effets indésirables

Citez **5 effets indésirables** fréquents des corticostéroïdes en traitement prolongé et expliquez brièvement leur mécanisme.

D. Les vitamines

Exercice 1 : Classification des vitamines

Énoncé :

Classez les vitamines suivantes en **vitamines hydrosolubles** et **vitamines liposolubles** :

A, B1, B2, B3, B5, B6, B8 (biotine), B9, B12, C, D, E, K.

Exercice 2 : Fonctions et carences

Énoncé :

Associez chaque vitamine à sa principale fonction et à la maladie de carence correspondante.

VITAMINE	FONCTION PRINCIPALE	MALADIE DE CARENCE
A	Vision nocturne	?
C	Synthèse du collagène	?
D	Fixation du calcium	?
B1	Métabolisme énergétique	?
K	Coagulation sanguine	?

Exercice 3 : Vrai ou Faux ?

Énoncé :

Indiquez si les affirmations suivantes sont vraies ou fausses. Justifiez si possible.

1. Les vitamines liposolubles peuvent s'accumuler dans l'organisme et provoquer des intoxications.
2. La vitamine C est synthétisée par l'organisme humain.
3. La vitamine D peut être produite par la peau sous l'effet des UV.
4. Toutes les vitamines du groupe B sont hydrosolubles.

5. La cuisson détruit toutes les vitamines.

Exercice 4 : Sources alimentaires

Énoncé :

Donnez deux sources alimentaires riches pour chacune des vitamines suivantes :

- Vitamine A
- Vitamine C
- Vitamine D
- Vitamine B9 (acide folique)
- Vitamine K

Exercice 5 : Cas clinique

Énoncé :

Un patient se plaint de saignements fréquents des gencives, de fatigue, et de plaies qui cicatrisent mal. Il suit un régime très restrictif depuis plusieurs mois, sans fruits ni légumes frais.

1. Quelle carence suspectez-vous ?
2. Quelle vitamine est en cause ?
3. Quels conseils nutritionnels lui donneriez-vous ?

Exercice 6 : QCM

Énoncé :

Choisissez la bonne réponse.

1. Quelle vitamine joue un rôle dans la prévention des malformations du tube neural chez le fœtus ?
 - a) B1
 - b) B6
 - c) B9
 - d) B12
2. La vitamine E est principalement :
 - a) Un coenzyme du métabolisme énergétique
 - b) Un antioxydant
 - c) Impliquée dans la coagulation
 - d) Nécessaire à la vision

Exercice 7 : Vitamines – Solubilité et fonctions

Énoncé :

Pour chaque vitamine, indiquez si elle est **hydrosoluble** ou **liposoluble**, et donnez une fonction biologique majeure.

1. Vitamine C
2. Vitamine D
3. Vitamine B12
4. Vitamine A

Exercice 8 : Vitamines – Carence et pathologies

Énoncé :

Associez chaque carence vitaminique à la pathologie correspondante :

1. Vitamine B1
 2. Vitamine B3
 3. Vitamine C
 4. Vitamine K
- a) Scorbut
 - b) Beri-beri
 - c) Hémorragies
 - d) Pellagre

Références

a) G. L. Patrick « Chimie pharmaceutique » 2003, De Boeck. b) Y. Landry, J-P. Gies « Pharmacologie moléculaire » 1990, Medsi / McGraw-Hill. c) W. C. Bowman, M. J. Rand « Textbook of pharmacology » 2ème éd. 1980, Blackwell.

Duke T, Michael A, Mokela D, Wal T, Reeder J. Chloramphenicol or ceftriaxone, or both, as treatment for meningitis in developing countries? Arch Dis Child 2003;88:536-9.

Demachy MC, Faibis F, Artigou A, Benoit C, Cambau E, Cecille A, et al. Épidémiologie et résistance aux antibiotiques de Streptococcus pneumoniae en Ile de France en 2001. Med Mal Infect 2004;34:303-9.

La Biochimie. Lubert Stryer. 4e édition 1997. Médecine-Sciences, Flammarion Édition.

Cynober L. Physiopathologie de la dénutrition. Rev Franc Lab. 2014; 465:47-52.

Savoir manger. Cohen JM, Serog P. 2004, Flammarion Édition.

Biochimie médicale, marqueurs actuels et perspectives. Beaudoux J.L. et Durand G. 2e édition 201. Médecine Sciences, Lavoisier Édition.

Tice JA. The vital amines: too much of a good thing? Arch. Intern. Med. 2010;170:1631-3

McCormick DB, Machlin LJ (2001). Handbook of vitamins, 3rd edition, Marcel Dekker, New York, 555-568

Levine M (1986). New concepts in the biology and biochemistry of acid ascorbic. N Engl J Med, 14 : 892-902.

Morris MC, Beckett LA, Scherr PA et al. (1998). Vitamin E and vitamin C supplement use and risk of incident Alzheimer disease. Alzheimer Disease Assoc Disord, 12 : 121-126.

Organian SK, Stampfer MJ, Rimm E et al (2003). Vitamin C and risk of coronary heart disease in women. J Am Coll Cardiol, 16 : 246-252. Perret JL, Lagauche D, Favier JC et al. (2004). Scorbut en soin intensifs malgré un apport vitaminique. Presse Méd, 14 : 170-171

Faron G, Drouin R, Pedneault L et al. (2001). Recurrent cleft lip and palate in siblings of a patient with malabsorption syndrome, probably caused by hypovitaminosis A associated with folic acid and riboflavin deficiencies. Teratology, 63 : 161-163.

Foy H, Kondi A (1984). The vulnerable œsophagus: riboflavin deficiency and squamous cell dysplasia of the skin and the œsophagus. J Natl Cancer Inst, 72 : 941-948.

Gastaldi G, Ferrari G, Verri A et al. (2000). Riboflavin phosphorylation is the crucial event in riboflavin transport by isolated rat enterocytes. *J Nutr*, 130 : 2556-2561.

Brown CA, McKinney KQ, Kaufman JS et al. (2000). A common polymorphism in methionine synthase reductase increases risk of premature coronary artery disease. *J Cardiovas Risk*, 7 : 197-200.

Bunout D, Petermann M, Hirsch S et al. (2000). Low serum folate but normal homocysteine levels in patients with atherosclerotic vascular disease and matched healthy controls. *Nutrition*, 16 : 434-438.

Christen WG, Ajani UA, Glynn RJ, Hennekens CH (2000). Blood levels of homocysteine and increased risks of cardiovascular disease: causal or casual? *Arch Intern Med*, 160 : 422-434.

Clarke R, Collins R, Lewington S (2002). Homocysteine studies collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA*, 288 : 2015-2022

Doshi SN, McDowell IF, Moat SJ et al. (2002). Folic acid improves endothelial function in coronary artery disease via mechanisms largely independent of homocysteine lowering. *Circulation*, 105 : 22-26.

Guéant-Rodriguez RM, Juillièrè Y, Candito M et al. (2005). Association of MTRR A66G polymorphism (but not of MTHFR C677T and A1298C, MTR A2756G, TCN C776G) with homocysteine and coronary artery disease in the French population. *Thromb Haemost*, 94 : 510-515

Jacques PF, Bostom AG, Selhub J et al. (2002). Effects of polymorphisms of methionine synthase and methionine synthase reductase on total plasma homocysteine in the NHLBI family heart study. *Atherosclerosis*, 166 : 49-55.

Kluijtmans LA, Kastelein JJ, Lindemans J et al. (1997). Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase in coronary artery disease. *Circulation*, 96 : 2573-2577.

Czernichow S, Blacher J, Ducimetière P (2004). Prévention des D.F.T.N. par les folates : conseils nutritionnels, supplémentation médicamenteuse... ou enrichissement des farines. *Méd Nutr*, 40 : 123-127