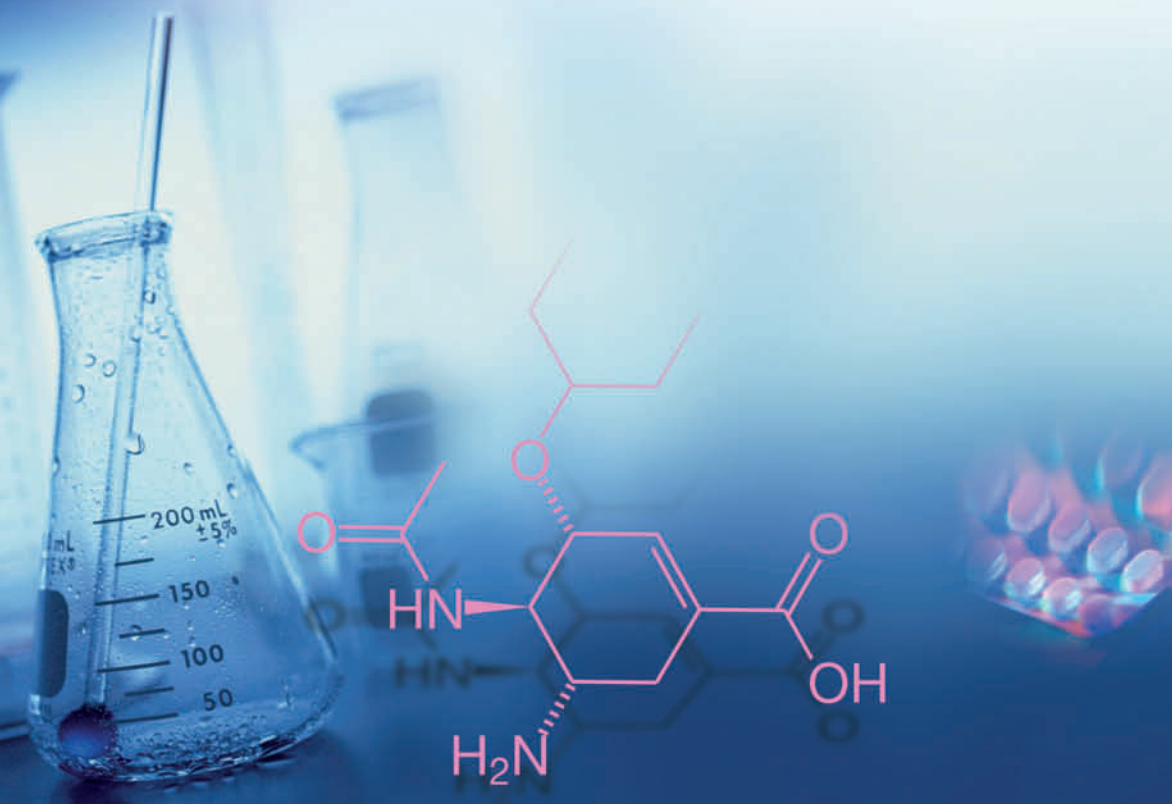
# Guide de chimie médicinale et médicaments

Serge Kirkiacharian




Editions TEC & DOC
EM inter
Lavoisier

# Guide de chimie médicinale et médicaments

Conception, structure, synthèse, pharmacochimie, mode d'action et activité des médicaments

# Guide de chimie médicinale et médicaments

Conception, structure, synthèse, pharmacochimie, mode d'action et activité des médicaments

**Serge Kirkiacharian**
Professeur émérite de la Faculté de pharmacie
de l'université Paris-Sud (Paris XI),
Docteur d'État ès sciences physiques,
Pharmacien Chef de service honoraire des Hôpitaux de Paris

Editions TEC & DOC
11, rue Lavoisier
75008 Paris

Editions Médicales internationales
Allée de la Croix-Bossée
94234 Cachan cedex

**Chez le même éditeur**

*Pharmacognosie – Phytochimie, plantes médicinales*
J. Bruneton, 4e éd. 2009

*Dictionnaire pharmaceutique – Pharmacologie et chimie des médicaments*
Y. Landry, Y. Rival, 2006

*Chimie analytique et équilibres ioniques*
J.-L. Burgot, 2006

*Principes de nutrition pour le pharmacien*
M.-P. Vasson, A. Jardel, coord., 2005

*Toxicologie*
A. Viala, A. Botta, 2e éd. 2005

*Aide-mémoire de biochimie et de biologie moléculaire*
F. Widmer, R. Beffa, 3e éd. 2004

*Plantes thérapeutiques – Tradition, pratique officinale, science et thérapeutique*
M. Wichtl, R. Anton, 2e éd. 2003

*La flore du pharmacien*
J. Reynaud, 2002

*Immunologie*
N. Genetet, coord., 4e éd. 2002

DANGER
LE
PHOTOCOPILLAGE
TUE LE LIVRE

© LAVOISIER, 2010
ISBN : 978-2-7430-1192-5

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur ou du Centre français d'exploitation du droit de copie (20, rue des Grands-Augustins - 75006 Paris), est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective, et, d'autre part, les analyses et courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (Loi du 1er-juillet 1992 - art. L 122-4 et L 122-5 et Code pénal art. 425).

# Avant-propos

La **chimie médicinale** (chimie thérapeutique), constitue une spécialité pluridisciplinaire, s'appuyant entre autres, sur des domaines aussi variés que la chimie, la physique, la biologie, la physiologie, la biochimie, la pharmacologie, la cristallographie et l'informatique.

L'édition de ce « **Guide de chimie médicinale et médicaments** », est le fruit de notre longue expérience d'enseignant, de chercheur et de spécialiste du médicament. Il prend ainsi le relais d'une précédente édition, publiée en 1996, consacrée à ce même domaine et intitulé « Guide de chimie thérapeutique ».

Organisé de façon concise et facile à consulter, cet ouvrage poursuit un triple objectif :

– aider les étudiants à bien suivre l'enseignement de cette discipline et mettre à leur disposition les connaissances à acquérir sur les grandes familles pharmacothérapeutiques et sur les médicaments importants ;

– mettre une information actualisée consacrée aux médicaments à la portée des professionnels de la santé, des chercheurs, des biologistes, des médecins, des vétérinaires et des étudiants des disciplines scientifiques, maîtrise, troisièmes cycles et doctorants ;

– offrir une documentation utile à l'exercice de l'activité pharmaceutique dans l'industrie, à l'hôpital et à l'officine.

L'ouvrage intègre selon les chapitres des notions générales de physiopathologie, de biologie de chimie, de pharmacochimie avec le mode d'action et les indications des médicaments.

Par rapport à l'édition antérieure, les sujets précédemment traités ont été actualisés pour tenir compte des progrès de la thérapeutique et de l'introduction de nouvelles molécules bioactives. Par ailleurs, de nouveaux chapitres consacrés

© Lavoisier – La photocopie non autorisée est un délit

aux anticorps monoclonaux, aux médicaments de l'obésité, de l'urologie, de la dermatologie, aux immunomodulateurs et aux prostaglandines ont été ajoutés.

Ce guide comporte à présent vingt chapitres. Outre le premier, consacré aux différentes voies de recherche mises en œuvre pour la découverte de nouveaux principes actifs, il contient dix neufs autres chapitres consacrés aux grandes familles pharmacothérapeutiques, avec la formule chimique et les méthodes de préparation de médicaments importants ou du chef de file d'une famille thérapeutique. D'un point de vue didactique, des médicaments anciens sont parfois évoqués en vue de fournir au lecteur un aperçu sur l'évolution thérapeutique. Les médicaments sont désignés par leur dénomination commune internationale (DCI) et par le nom de la spécialité pharmaceutique correspondante suivi du sigle ®. La dénomination d'une spécialité pharmaceutique étant la propriété du laboratoire ayant l'autorisation de mise sur le marché (AMM), elle peut être différente d'un pays à l'autre et se trouver modifiée.

Afin de ne pas alourdir cet ouvrage, les références bibliographiques en rapport avec les divers sujets abordés ont été volontairement omises et/ou limitées à certains sujets. Intéressé par un domaine particulier, le lecteur pourra consulter les banques de données et les revues consacrées aux médicaments.

Nonobstant une méticuleuse attention apportée aux structures chimiques, leur nombre est cependant si élevé qu'une erreur ou une coquille a pu se glisser. L'auteur et l'éditeur, comme il est d'usage, déclinent toute responsabilité pour les conséquences qui pourraient en résulter et remercient d'avance les lecteurs de bien vouloir les informer d'une éventuelle erreur.

*Professeur Serge Kirkiacharian*

© Lavoisier – La photocopie non autorisée est un délit

# Abréviations

| | |
|---|---|
| Ad, AD | adulte |
| Enf | enfant |
| Nour | nourrisson |
| ACh | acétylcholine |
| ARN | acide ribonucléique |
| ADN | acide désoxyribonucléique |
| SNC | système nerveux central |
| 5HT | sérotonine |
| IM | administration par la voie intramusculaire |
| IV | administration par la voie intraveineuse |
| SC | administration par la voie sous-cutanée |
| VO | administration par la voie orale |
| Per os | administration par la voie orale |
| AMP | acide adénosine monophosphorique |
| ADP | acide adénosine diphosphorique |
| ATP | acide adénosine triphosphorique |
| mg | milligramme |
| kg | kilogramme |
| Ph | produit de la pharmacopée |

© Lavoisier – La photocopie non autorisée est un délit

# Table des matières

**Avant-propos** . . . . . III

**Abréviations** . . . . . V

*Chapitre 1*

**Chimie médicinale et découverte médicamenteuse**

1.1. Introduction . . . . . 1
1.2. Voies de découverte et d'optimisation médicamenteuse . . . . . 3
1.2.1. Synthèse d'analogues structuraux . . . . . 4
1.2.2. Préparation d'homologues et de vinylogues . . . . . 8
1.2.3. Autres méthodes physico-chimiques . . . . . 9
1.2.4. Récepteurs et médicaments . . . . . 13
1.2.5. Enzymes et médicaments . . . . . 14
1.2.6. Canaux ioniques et médicaments . . . . . 16
1.2.7. Stéréo-isomérie et médicaments . . . . . 17
1.2.8. Modélisation moléculaire . . . . . 24
1.3. Relations quantitatives entre la structure et l'activité . . . . . 25
1.3.1. Méthode de Hansch . . . . . 26
1.3.2. Méthode de Topliss . . . . . 26
1.4. Caractéristiques pharmacocinétiques : absorption, distribution, métabolisme, élimination (ADME) . . . . . 27
1.5. Nouveaux développements et perspectives thérapeutiques . . . . . 30
1.5.1. Thérapie génique . . . . . 30
1.5.2. Génie génétique . . . . . 31
1.5.3. Anticorps monoclonaux (AcM) . . . . . 32
1.5.4. Thérapeutique antisens . . . . . 36

© Lavoisier – La photocopie non autorisée est un délit

1.6. Les essais cliniques . . . . . 37
1.7. Plan général d'étude des médicaments . . . . . 37
1.7.1. Définition . . . . . 37
1.7.2. Préparation . . . . . 38
1.7.3. Essai . . . . . 38
1.7.4. Emploi . . . . . 39
Références bibliographiques . . . . . 39

*Chapitre 2*

## Médicaments antiseptiques

2.1. Généralités . . . . . 43
2.2. Dérivés minéraux et organo-minéraux . . . . . 44
2.2.1. Chlore, hypochlorites et générateurs d'acide hypochloreux . . . . . 44
2.2.2. Iode et dérivés organo-iodés antiseptiques . . . . . 46
2.2.3. Peroxyde d'hydrogène, peroxydes, persels . . . . . 47
2.2.4. Dérivés de l'argent . . . . . 49
2.2.5. Dérivés du mercure . . . . . 49
2.3. Dérivés organiques antiseptiques . . . . . 52
2.3.1. Aldéhydes . . . . . 52
2.3.2. Phénols et dérivés . . . . . 53
2.3.3. Tensioactifs cationiques et anioniques . . . . . 58
2.3.4. Amidines, biguanides, polyamines . . . . . 62
2.3.5. Urées . . . . . 63
2.3.6. Colorants . . . . . 64
2.3.7. Alcools (R-OH) . . . . . 64
2.3.8. Oxyde d'éthylène et dérivés . . . . . 64

*Chapitre 3*

## Produits de contraste et d'imagerie

3.1. Généralités . . . . . 67
3.2. Produits de contraste iodés employés en radiologie . . . . . 67
3.2.1. Huiles iodées . . . . . 68
3.2.2. Suspensions de composés iodés de la 4-pyridone finement cristallisés . . . . . 69
3.2.3. Produits à élimination rénale ou hépatique . . . . . 69
3.3. Sulfate de baryum, Ph . . . . . 76
3.4. Produits d'imagerie par résonance magnétique (IRM) . . . . . 77
3.4.1. Complexes du gadolinium . . . . . 77
3.4.2. Oxydes de fer . . . . . 78
3.4.3. Dérivés comportant du manganèse . . . . . 79
3.5. Produits destinés à l'échographie . . . . . 79

© Lavoisier – La photocopie non autorisée est un délit

3.6. Produits destinés à la scintigraphie . . . . . 80
3.7. Anticorps monoclonaux destinés au diagnostic . . . . . 81
Référence bibliographique. . . . . 81

*Chapitre 4*

## Médicaments de l'appareil digestif

4.1. Médicaments de l'ulcère . . . . . 83
4.1.1. Généralités . . . . . 83
4.1.2. Antihistaminiques $H_2$ . . . . . 85
4.1.3. Inhibiteurs de la pompe à protons . . . . . 88
4.1.4. Prostaglandines. . . . . 90
4.1.5. Autres médicaments antiulcéreux (anciens) . . . . . 91
4.1.6. Considérations thérapeutiques . . . . . 92
4.2. Topiques gastro-intestinaux (antiacides) . . . . . 93
4.2.1. Dérivés de l'aluminium. . . . . 93
4.2.2. Dérivés du magnésium et du calcium comme topiques et antiacides . . . . . 94
4.2.3. Polymères . . . . . 95
4.3. Cholagogues et cholérétiques . . . . . 95
4.3.1. Cholagogues . . . . . 95
4.3.2. Cholérétiques . . . . . 96
4.4. Purgatifs et laxatifs . . . . . 97
4.4.1. Laxatifs de lest. . . . . 97
4.4.2. Laxatifs émollients ou tensioactifs. . . . . 98
4.4.3. Laxatifs lubrifiants . . . . . 98
4.4.4. Laxatifs osmotiques . . . . . 98
4.4.5. Laxatifs stimulants ou irritants. . . . . 99
4.5. Anti-inflammatoires rectocoliques. . . . . 101
4.6. Antilithiasiques biliaires . . . . . 102
4.7. Antiémétiques et modificateurs de la motricité digestive . . . . . 103
Références bibliographiques . . . . . 103

*Chapitre 5*

## Médicaments modificateurs des métabolismes

5.1. Médicaments du métabolisme phosphocalcique . . . . . 105
5.1.1. Vitamines D et métabolites . . . . . 105
5.1.2. Généralités . . . . . 105
5.1.3. Calcithérapie . . . . . 106
5.1.4. Médicaments correcteurs des hypercalcémies . . . . . 108
5.1.5. Médication phosphatée minérale et organique. . . . . 111
5.2. Médicaments régulateurs de la glycémie . . . . . 117
5.2.1. Généralités : diabète et régulation de la glycémie. . . . . 117

© Lavoisier – La photocopie non autorisée est un délit

5.2.2. Médicaments potentialisant la sécrétion d'insuline . . . . . 120
5.2.3. Biguanides . . . . . 126
5.2.4. Inhibiteurs des α-glucosidases . . . . . 127
5.2.5. Thiazolidinediones (glitazones) . . . . . 129
5.2.6. Inhibiteurs de l'aldose réductase . . . . . 130
5.2.8. Autres traitements adjuvants . . . . . 131
5.2.9. Médication hyperglycémiante . . . . . 132
5.2.10. Les édulcorants . . . . . 132
5.3. Normolipémiants . . . . . 136
5.3.1. Généralités . . . . . 136
5.3.2. Principaux médicaments hypolipémiants . . . . . 138
5.3.3. Considérations thérapeutiques . . . . . 147
5.4. Acides aminés . . . . . 148
5.4.1. Généralités . . . . . 148
5.4.2. Acides aminés et dérivés d'intérêt thérapeutique . . . . . 152
5.5. Hypo-uricémiants et uricosuriques . . . . . 156
5.5.1. Généralités . . . . . 156
5.5.2. Principaux médicaments . . . . . 156
5.5.3. Hypo-oxaluriques : succinimide . . . . . 160
5.6. Vitamines et dérivés . . . . . 160
5.6.1. Vitamines hydrosolubles . . . . . 161
5.6.2. Vitamines liposolubles . . . . . 172
5.6.3. Vitamines D (calciférols) et métabolites . . . . . 178
5.7. Médicaments de l'obésité . . . . . 182
5.7.1. Généralités : l'obésité . . . . . 182
5.7.2. Principaux médicaments . . . . . 183
Références bibliographiques . . . . . 187

*Chapitre 6*

## Médicaments de l'hémostase

6.1. Généralités . . . . . 189
6.2. Médicaments de l'hémostase primaire : antiagrégants . . . . . 190
6.2.1. Généralités . . . . . 190
6.2.2. Principaux antiagrégants . . . . . 192
6.3. Médicaments de la coagulation . . . . . 196
6.3.1. Vitamines K . . . . . 196
6.3.2. Antivitamines K anticoagulantes . . . . . 200
6.3.3. Autres inhibiteurs de la coagulation . . . . . 205
6.4. Fibrinolytiques et antifibrinolytiques . . . . . 209
6.4.1. Généralités sur le système fibrinolytique . . . . . 209
6.4.2. Fibrinolytiques (thrombolytiques) . . . . . 209
6.4.3. Antifibrinolytiques . . . . . 210
Références bibliographiques . . . . . 211

© Lavoisier – La photocopie non autorisée est un délit

*Chapitre 7*

## Médicaments du système cholinergique

7.1. Généralités . . . . . 213
7.2. Parasympathomimétiques (cholinomimétiques, acétylcholinomimétiques) . . . . . 217
7.2.1. Parasympathomimétiques directs . . . . . 217
7.2.2. Parasympathomimétiques indirects . . . . . 219
7.3. Parasympatholytiques (anticholinergiques) . . . . . 221
7.3.1. Parasympatholytiques (anticholinergiques) classiques : groupe atropine et satellites . . . . . 221
7.3.2. Parasympatholytiques (anticholinergiques) et spasmolytiques de synthèse . . . . . 224
7.4. Médicaments ganglioplégiques . . . . . 234

*Chapitre 8*

## Médicaments du système adrénergique

8.1. Sympathomimétiques . . . . . 235
8.1.1. Généralités : catécholamines . . . . . 235
8.1.2. Dérivés des catécholamines . . . . . 240
8.1.3. Aminoalcools non phénoliques : groupe de l'éphédrine . . . . . 246
8.1.4. Autres dérivés . . . . . 247
8.2. Antagonistes des récepteurs dopaminergiques . . . . . 248
8.3. Inhibiteurs des récepteurs adrénergiques . . . . . 248
8.3.1. Bêta-bloquants . . . . . 249
8.3.2. Alpha-bloquants . . . . . 254
8.3.4. Alpha-bloquants naturels et d'hémisynthèse . . . . . 255
8.3.5. Alpha et bêta-bloquants . . . . . 257
Références bibliographiques . . . . . 257

*Chapitre 9*

## Médicaments du système cardiovasculaire

9.1. Antiangoreux (médicaments de l'angine de poitrine) . . . . . 259
9.1.1. Dérivés nitreux . . . . . 259
9.1.2. Esters nitriques de polyols . . . . . 260
9.1.3. Sydnonimines . . . . . 263
9.1.4. Autres antiangoreux . . . . . 264
9.2. Antihypertenseurs . . . . . 267
9.2.1. Bêta-bloquants . . . . . 268
9.2.2. Alpha-bloquant . . . . . 268
9.2.3. Diurétiques . . . . . 269

© Lavoisier – La photocopie non autorisée est un délit

9.2.4. Antihypertenseurs centraux . . . . . 280
9.2.5. Vasodilatateurs directs . . . . . 283
9.2.6. Inhibiteurs calciques . . . . . 285
9.2.7. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) . . . . . 292
9.2.8. Antagonistes des récepteurs $AT_1$ de l'angiotensine II . . . . . 299
9.2.9. Inhibiteurs de la rénine . . . . . 300
9.2.10. Autres antihypertenseurs . . . . . 301
9.3. Antiarythmisants . . . . . 303
9.3.1. Généralités . . . . . 303
9.3.2. Médicaments antibradycardisants . . . . . 303
9.3.3. Médicaments de l'hyperexcitabilité . . . . . 303
9.4. Médicaments de l'insuffisance cardiaque congestive . . . . . 312
9.4.1. Principaux médicaments . . . . . 312
9.4.2. Hétérosides cardiotoniques . . . . . 312
9.4.3. Inhibiteurs des phosphodiestérases (PDE) . . . . . 312
9.5. Vasculoprotecteurs et veinotoniques . . . . . 313
9.5.1. Généralités . . . . . 313
9.5.2. Dérivés de la $\gamma$-Pyrone : chromone, flavone et dérivés . . . . . 314
9.5.3. Dérivés de l'$\alpha$-Pyrone : coumarine, chromane, flavane et dérivés . . . . . 316
9.5.4. Autres dérivés à tropisme vasculaire . . . . . 318
Références bibliographiques . . . . . 318

*Chapitre 10*

## Médicaments du système immunitaire

10.1. Généralités . . . . . 319
10.2. Histamine et antihistaminiques $H_1$ (au sens classique) . . . . . 322
10.2.1. Série de l'éthylènediamine . . . . . 323
10.2.2. Série de l'éthanolamine (éthers) . . . . . 328
10.2.3. Dérivés de la propylamine . . . . . 329
10.2.4. Autres antihistaminiques . . . . . 330
10.2.5. Classement des antihistaminiques $H_1$ . . . . . 334
10.3. Médicaments immunomodulateurs . . . . . 334
10.3.1. Généralités . . . . . 334
10.3.2. Principaux médicaments immunodépresseurs . . . . . 336
10.3.3. Médication immunostimulante . . . . . 341

*Chapitre 11*

## Médicaments du système bronchopulmonaire

11.1. Médicaments de l'asthme . . . . . 343
11.1.1. Théophylline et autres dérivés de la purine . . . . . 346
11.1.2. Sympathomimétiques $\beta_2$ . . . . . 350

© Lavoisier – La photocopie non autorisée est un délit

11.1.3. Anticholinergiques (rappel) . . . . . 352
11.1.4. Glucocorticoïdes . . . . . 353
11.1.5. Antagonistes des récepteurs des leucotriènes (LT) . . . . . 355
11.1.6. Médicaments préventifs de la crise d'asthme . . . . . 357
11.1.7. Autres traitements antiasthmatiques. . . . . 358
11.2. Antitussifs (médicaments de la toux) . . . . . 359
11.2.1. Antitussifs d'action centrale . . . . . 359
11.2.2. Antitussifs périphériques . . . . . 360
11.2.3. Bronchodilatateurs . . . . . 360
11.2.4. Antitussifs divers . . . . . 361
11.2.5. Antiseptiques pulmonaires . . . . . 362
11.2.6. Modificateurs des sécrétions bronchiques . . . . . 363
11.3. Analeptiques respiratoires. . . . . 365
Références bibliographiques . . . . . 365

*Chapitre 12*

## Médicaments du système nerveux central

12.1. Généralités . . . . . 367
12.2. Classification des psychotropes . . . . . 367
12.3. Hypnotiques (somnifères) . . . . . 368
12.3.1. Généralités . . . . . 368
12.3.2. Principaux groupes d'hypnotiques . . . . . 369
12.3.3. Considérations thérapeutiques. . . . . 376
12.4. Médication anticonvulsivante (anti-épileptique). . . . . 377
12.4.1. Généralités . . . . . 377
12.4.2. Uréido-uréines (anticonvulsivants anciens) . . . . . 378
12.4.3. Médicaments gabaergiques directs et indirects . . . . . 380
12.4.4. Autres antiépileptiques. . . . . 382
12.4.5. Considérations thérapeutiques. . . . . 385
12.4.6. Classement de quelques antiépileptiques . . . . . 385
12.5. Tranquillisants (anxiolytiques). . . . . 386
12.5.1. Esters carbamiques (carbamates) . . . . . 386
12.5.2. Benzodiazépines . . . . . 387
12.5.3. Autres anxiolytiques . . . . . 397
12.6. Antipsychotiques (neuroleptiques). . . . . 398
12.6.1. Phénothiazines neuroleptiques . . . . . 399
12.6.2. Autres neuroleptiques tricycliques. . . . . 409
12.6.3. Butyrophénones . . . . . 412
12.6.4. Benzamides (orthoanisamides, orthopramides) . . . . . 414
12.6.5. Neuroleptiques atypiques. . . . . 417
12.6.6. Considérations thérapeutiques. . . . . 420
12.7. Thymoanaleptiques — antidépresseurs . . . . . 420
12.7.1. Généralités . . . . . 420

© Lavoisier – La photocopie non autorisée est un délit

12.7.2. Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) . . . . . 421
12.7.3. Antidépresseurs tricycliques . . . . . 424
12.7.4. Antidépresseurs de la deuxième génération . . . . . 430
12.7.5. Les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine . . . . . 431
12.7.6. Antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et d'autres neuromédiateurs. . . . . 434
12.7.7. Antidépresseurs atypiques . . . . . 434
12.8. Noo-analeptiques (stimulant la vigilance) . . . . . 436
12.8.1. Amphétamine et dérivés apparentés . . . . . 436
12.8.2. Autres noo-analeptiques. . . . . 441
12.8.3. Nootropes . . . . . 441
12.9. Psychorégulateurs . . . . . 442
12.9.1. Les sels de lithium . . . . . 442
12.10. Antiparkinsoniens . . . . . 443
12.10.1. Généralités . . . . . 443
12.10.2. Médication dopaminergique . . . . . 443
12.10.2. Inhibiteurs de la MAO de type B . . . . . 449
12.10.3. Inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl-transférase (COMT) . . . . . 449
12.10.4. Anticholinergiques . . . . . 450
12.11. Anti-émétiques et modificateurs de la motricité digestive . . . . . 451
12.11.1. Généralités . . . . . 451
12.11.2. Antagonistes des récepteurs de la dopamine . . . . . 453
12.11.3. Antagonistes des récepteurs 5-$HT_3$ de la sérotonine . . . . . 455
12.11.4. Autres dérivés . . . . . 456
12.11.5. Considérations thérapeutiques. . . . . 457
12.12. Médicaments de la migraine . . . . . 458
12.12.1. Généralités . . . . . 458
12.12.2. Médicaments de la crise de migraine . . . . . 458
12.12.3. Traitements de fond de la migraine . . . . . 461
12.12.4. Autres médicaments de la migraine. . . . . 461
12.13. Autres médicaments en rapport avec le SNC . . . . . 463
12.13.1. Médicaments de la dépendance alcoolique . . . . . 463
12.13.2. Médicaments de la dépendance tabagique. . . . . 464
12.13.3. Médicaments des maladies dégénératives du système nerveux . . . . . 465

*Chapitre 13*

## Médicaments analgésiques

13.1. Généralités . . . . . 471
13.2. Morphine et analgésiques centraux . . . . . 473
13.2.1. Alcaloïdes de l'opium et dérivés. . . . . 473
13.2.2. Analgésiques centraux de synthèse . . . . . 479

© Lavoisier – La photocopie non autorisée est un délit

13.3. Analgésiques non morphiniques (analgésiques antipyrétiques) . . . . . 493
13.3.1. Anilides et paracétamol . . . . . 493
13.3.2. Dérivés du pyrazole . . . . . 496
13.3.3. Antalgiques dérivés de la 4-aminoquinoléine . . . . . 497
13.4. Anti-inflammatoires non stéroïdiens et antirhumatismaux . . . . . 498
13.4.1. Généralités . . . . . 498
13.4.2. Anti-inflammatoires inhibiteurs des cyclo-oxygénases 1 et 2 . . . . . 501
13.4.3. Anti-inflammatoires inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 2 (COX-2) . . . . . 512
13.4.4. Antirhumatismaux agissant sur d'autres facteurs . . . . . 513
13.4.5. Considérations thérapeutiques. . . . . 514
13.5. Myorelaxants . . . . . 515
Références bibliographiques . . . . . 517

*Chapitre 14*

## Médicaments des troubles endocriniens

14.1. Généralités sur les stéroïdes . . . . . 519
14.2. Matières premières employées en synthèse des hormones stéroïdes . . . . . 521
14.2.1. Stérols. . . . . 521
14.2.2. Génines et autres dérivés employés en synthèse des stéroïdes. . . . . 522
14.2.3. Acides biliaires . . . . . 522
14.3. Généralités sur les hormones stéroïdes . . . . . 524
14.4. Œstrogènes et anti-œstrogènes . . . . . 529
14.5. Androgènes et antiandrogènes – Anabolisants. . . . . 543
14.5.1. Généralités . . . . . 543
14.5.2. Androgènes . . . . . 545
14.5.3. Antiandrogènes et traitement de la pathogénie androgéno-dépendante . . . . . 547
14.5.4. Anabolisants . . . . . 548
14.6. Progestatifs et antiprogestatifs. . . . . 551
14.6.1. Progestérone et dérivés de synthèse . . . . . 551
14.6.2. Antiprogestérones. . . . . 563
14.7. Hormones corticosurrénales (corticostéroïdes) . . . . . 563
14.7.1. Généralités . . . . . 563
14.7.2. Réactions chimiques et analytiques générales . . . . . 564
14.7.3. Minéralocorticoïdes. . . . . 566
14.7.4. Glucocorticoïdes . . . . . 567
14.8. Hormones thyroïdiennes et anthyroïdiens. . . . . 585
14.8.1. Généralités . . . . . 585
14.8.2. Hormones thyroïdiennes et dérivés . . . . . 586

© Lavoisier – La photocopie non autorisée est un délit

14.8.3. Antithyroïdiens . . . . . 588
Références bibliographiques . . . . . 590

*Chapitre 15*

## Médicaments anti-infectieux

15.1. Généralités sur les médicaments anti-infectieux . . . . . 591
15.1.1. Principaux groupes d'anti-infectieux . . . . . 591
15.1.2. Classement selon l'origine et la structure chimique . . . . . 592
15.1.3. Classement des antibactériens selon le mode d'action . . . . . 593
15.1.4. Principaux germes pathogènes pour l'homme . . . . . 593
15.2. Sulfamides antibactériens – Antifoliniques et associations . . . . . 594
15.2.1. Sulfamides ayant un substituant aliphatique . . . . . 596
15.2.2. Sulfamides ayant un substituant hétérocyclique . . . . . 596
15.3. Dérivés nitrés hétérocycliques . . . . . 601
15.3.1. Nitrofuranes . . . . . 601
15.3.2. Nitro-imidazoles . . . . . 602
15.4. Oxyquinoléines . . . . . 604
15.5. Quinolones et analogues structuraux . . . . . 606
15.5.1. Quinolones et analogues de première génération . . . . . 606
15.5.2. Quinolones et analogues de seconde génération (fluoroquinolones) . . . . . 607
15.6. Antibiotiques à groupe bêtalactame (bêtalactamines) . . . . . 611
15.6.1. Considérations structurales . . . . . 611
15.6.2. Pénicillines . . . . . 611
15.6.3. Céphalosporines . . . . . 623
15.6.4. Inhibiteurs des bêtalactamases . . . . . 635
15.7. Chloramphénicol et dérivés . . . . . 638
15.8. Aminosides (aminoglycosides) . . . . . 641
15.8.1. Aminosides ayant la streptidine comme génine . . . . . 644
15.8.2. Aminosides ayant la 2-désoxy-D-streptamine comme génine . . . . . 645
15.9. Tétracyclines . . . . . 650
15.10. Macrolides . . . . . 654
15.10.1. Macrolides vrais . . . . . 655
15.10.2. Macrolides apparentés . . . . . 660
15.11. Polypeptides . . . . . 662
15.12. Phosphonates . . . . . 663
15.13. Fusidamines . . . . . 664
15.14. Glycopeptides . . . . . 665
15.15. Oxazolidinones . . . . . 665
15.16. Antituberculeux . . . . . 666
15.16.1. Antituberculeux majeurs . . . . . 666
15.16.2. Antituberculeux mineurs ou d'appoint . . . . . 673

© Lavoisier – La photocopie non autorisée est un délit

15.17. Antifongiques. . . . . 673
15.17.1. Antifongiques naturels . . . . . 674
15.17.2. ntifongiques de synthèse . . . . . 676
15.17.3. Antifongiques d'appoint. . . . . 682
15.18. Médicaments antiviraux . . . . . 682
15.18.1. Généralités . . . . . 682
15.18.2. Médicaments du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) . . . . . 683
15.18.3. Autres médicaments antiviraux . . . . . 694
15.19. Médicaments antiparasitaires . . . . . 702
15.19.1. Médicaments des helminthiases (antihelminthiques) . . . . . 702
15.19.2. Médicaments des maladies à protozoaires . . . . . 708
15.20. Médicaments de la lèpre (antilépreux). . . . . 719
15.20.1. Généralités . . . . . 719
15.20.2. Principaux dérivés . . . . . 720
Références bibliographiques . . . . . 721

*Chapitre 16*

## Médicaments anticancéreux

16.1. Généralités . . . . . 723
16.2. Produits agissant sur l'ADN . . . . . 724
16.2.1. Agents alkylants ou alcoylants . . . . . 724
16.2.2. Méthylhydrazines . . . . . 734
16.2.3. Mitomycine . . . . . 735
16.2.4. Agents provoquant la rupture de l'ADN . . . . . 736
16.3. Inhibiteurs des topo-isomérases . . . . . 736
16.3.1. Généralités . . . . . 736
16.3.2. Agents intercalants . . . . . 737
16.3.3. Ellipticines . . . . . 742
16.3.4. Podophyllotoxine et dérivés hémisynthétiques. . . . . 743
16.3.5. Dérivés de la camptothécine. . . . . 744
16.4. Antimétabolites . . . . . 745
16.4.1. Antifoliques . . . . . 745
16.4.2. Antimétabolites des bases pyrimidiques et puriques . . . . . 747
16.4.3. Nucléosides antitumoraux . . . . . 748
16.4.4. Nucléotides antitumoraux . . . . . 751
16.5. Médicaments agissant sur la tubuline (agents antimitotiques) . . . . . 751
16.5.1. Alcaloïdes de la petite pervenche *(Cataranthus roseus)* . . . . . 752
16.5.2. Dérivés des taxanes (taxoïdes) . . . . . 753
16.6. Agents à effets divers . . . . . 754
16.7. Chimiothérapie des cancers hormono-dépendants . . . . . 757
16.8. Photochimiothérapie des cancers . . . . . .763
16.9. Anticancéreux ciblant la signalisation cellulaire . . . . . .766

© Lavoisier – La photocopie non autorisée est un délit

16.10. Thérapeutiques d'appoint en cancérologie . . . . . 769
16.10.1. Analogues de la somatostatine . . . . . 769
16.10.2. Facteurs de croissance hématopoïétique . . . . . 771
16.10.3. Médicaments chimio-radioprotecteurs . . . . . 771
16.11. Perspectives thérapeutiques . . . . . 772
Références bibliographiques . . . . . 773

*Chapitre 17*

## Médicaments de l'anesthésie et de la réanimation

17.1. Cocaïne et anesthésiques locaux de synthèse . . . . . 775
17.1.1. Cocaïne (stupéfiant) . . . . . 775
17.1.2. Anesthésiques locaux de synthèse . . . . . 777
17.2. Gaz médicaux . . . . . 784
17.3. Anesthésiques généraux . . . . . 785
17.3.1. Introduction . . . . . 785
17.3.2. Anesthésiques généraux administrés par inhalation . . . . . 786
17.3.3. Anesthésiques généraux administrés par voie IV . . . . . 788
17.3.4. Autres anesthésiques généraux . . . . . 789
17.3.5. Analgésiques centraux employés en anesthésie . . . . . 790
17.4. Curarisants . . . . . 790
17.4.1. Curares non dépolarisants ou cholinolytiques (pachycurares) . . . . . 790
17.4.2. Curares dépolarisants ou cholinomimétiques (leptocurares) . . . . . 795
17.5. Médicaments employés au cours de certaines intoxications et en réanimation . . . . . 796
17.6. Médicaments des états de choc . . . . . 798
Références bibliographiques . . . . . 798

*Chapitre 18*

## Eicosanoïdes et prostaglandines

18.1. Généralités . . . . . 799
18.2. Prostaglandines à visée thérapeutique . . . . . 801
18.2.1. Prostaglandines utilisées en gynécologie et obstétrique . . . . . 801
18.2.2. Prostaglandines à activité cardio-vascuculaire . . . . . 802
18.2.3. Antiulcéreux . . . . . 803
18.2.4. Prostaglandines utilisées dans le traitement du glaucome (collyre) . . . . . 803

© Lavoisier – La photocopie non autorisée est un délit

*Chapitre 19*

## Médicaments destinés à l'urologie

19.1. Médicaments de l'adénome de la prostate . . . . . 805
19.1.1. Alpha-bloquants à tropisme urologique . . . . . 806
19.1.2. Inhibiteurs de la 5-alpha-réductase . . . . . 808
19.2. Traitements inducteurs de l'érection . . . . . 809
19.2.1. Prostaglandines . . . . . 809
19.2.2. Inhibiteurs de la phosphodiestérase du type 5 (PD5) . . . . . 810
19.3. Médicaments des spasmes urinaires . . . . . 812
Références bibliographiques . . . . . 814

*Chapitre 20*

## Médicaments utilisés en dermatologie

20.1. Généralités . . . . . 815
20.2. Principaux médicaments . . . . . 816
20.2.1. Dérivés du calcitriol . . . . . 816
20.2.2. Rétinoïdes . . . . . 816
20.2.3. Photochimiothérapie. . . . . 820
20.2.4. Autres stratégies thérapeutiques . . . . . 822
20.3. Protecteurs cutanés . . . . . 822
Références bilbliographiques. . . . . 823

**Index**. . . . . 825

© Lavoisier – La photocopie non autorisée est un délit

La plus vaste documentation consacrée aux principes actifs d'intérêt thérapeutique est rassemblée pour la première fois dans ce *Guide de chimie médicinale et médicaments* qui constitue un traité majeur sur la science des médicaments.

À la fois chercheur, praticien et enseignant, Serge Kirkiacharian propose ici le fruit d'une carrière entièrement consacrée à cette science, dont il est reconnu aujourd'hui en tant qu'expert mondial.

Des centaines de formules développées, plus de 1000 spécialités étudiées ou citées dans cet ouvrage qui présente les 19 grandes familles thérapeutiques mais aussi les différentes voies de recherche de nouvelles molécules bioactives, reflet des nombreuses avancées thérapeutiques de ces dernières années.

Les médicaments sont désignés par leur dénomination commune internationale (DCI) et par le nom de la spécialité correspondante commercialisée. Une indexation multiple et précise permet de trouver rapidement l'information recherchée parmi les 900 pages de cet ouvrage.

*Le Guide de chimie médicinale et médicaments* a été conçu pour les pharmaciens, biologistes, médecins, vétérinaires, personnel de santé. Les étudiants en pharmacie, médecine, 2e et 3e cycles d'études en biologie y trouveront toutes les informations indispensables à leur formation.

Serge Kirkiacharian est professeur émérite de la Faculté de pharmacie de l'université Paris-Sud (Paris XI), docteur d'État ès sciences physiques, pharmacien Chef de service honoraire des Hôpitaux de Paris. Il a poursuivi des recherches au CNRS puis en milieu universitaire. Ses travaux concernent la mise au point de molécules bioactives anticancéreuses, antivirales et hypocholestérolémiantes, la synthèse totale de substances naturelles et diverses applications des hydrures et des boranes en synthèse organique et chimie médicinale. Il est titulaire de divers prix, dont la médaille d'or Kapitza de l'Académie des sciences naturelles de Russie.

978-2-7430-1192-5

9 782743 011925