

EFFICACITÉ D'UN MÉDICAMENT



Capacité(s) contextualisée(s) mise(s) en jeu durant l'activité :

- ✓ Extraire et exploiter des informations sur :
 - les propriétés biologiques des stéréoisomères,
 - les conformations de molécules biologiques,pour mettre en évidence l'importance de la stéréoisométrie dans la nature.

But

- Découvrir le paramètre important qui confère à une molécule ses propriétés biologiques.

Documents

(s'approprier) 

Doc.1 : La reconnaissance chirale et l'action biologique d'un médicament

La chiralité est une propriété inhérente à tous les systèmes biologiques et peut expliquer les différents phénomènes observés au niveau de leur activité.

En effet, étant donné que les acides aminés, briques élémentaires des protéines qui constituent les récepteurs biologiques, sont des molécules chirales, seules des molécules ayant une géométrie particulière et donc chirales peuvent interagir avec ces récepteurs : on parle alors de reconnaissance chirale.

Ce concept de **reconnaissance chirale** indique que les deux énantiomères ont des affinités différentes pour un même récepteur (ou enzyme). Cette affinité est basée sur un minimum de trois sites d'interaction entre le soluté et le récepteur. Le récepteur sera capable de différencier les deux énantiomères car un seul énantiomère aura une complémentarité satisfaisante et sera l'énantiomère actif appelé eutomère. L'autre énantiomère inactif, qui ne peut interagir qu'avec un ou deux groupements du récepteur, est appelé distomère (**Fig.1**).

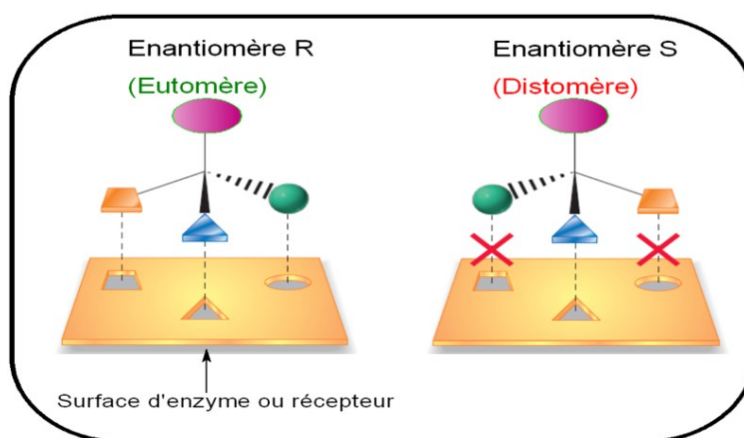


Fig.1 : Modèle de reconnaissance chirale

Les deux énantiomères d'un médicament chiral peuvent avoir des propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques fort différentes. La recherche et le développement de médicaments chiraux posent donc des problèmes. Ainsi, diverses interactions de nature pharmacocinétique peuvent impliquer des énantiomères, lorsque par exemple l'un inhibe le métabolisme de l'autre et modifie ses effets. Il arrive aussi qu'une tierce substance inhibe stéréosélectivement le métabolisme d'un des énantiomères.

Doc.2 : La thalidomide

La thalidomide est un phtalimido-glutarimide. C'est un médicament sédatif et hypnotique. Un effet tératogène catastrophique sur le développement fœtal a été observé dans les années 60 provoquant des déformations des membres (amélie, phocomélie) induit par la capacité du médicament à inhiber l'angiogénèse en interférant avec le développement des vaisseaux sanguins du fœtus. La molécule a un effet d'intercalation dans les molécules d'ADN.

La thalidomide existe sous deux formes énantiomères (**Fig.2**), formes R et S, n'ayant pas les mêmes effets. La forme R protège contre les nausées et inhibe la production de TNF α (ce qui a pour conséquence son efficacité dans le traitement de certaines tumeurs ou syndrome inflammatoire), l'autre a des effets tératogènes.

Malheureusement, les deux formes pouvant se convertir l'une en l'autre in vivo, l'effet tératogène n'aurait pas été évité en n'administrant qu'une forme.

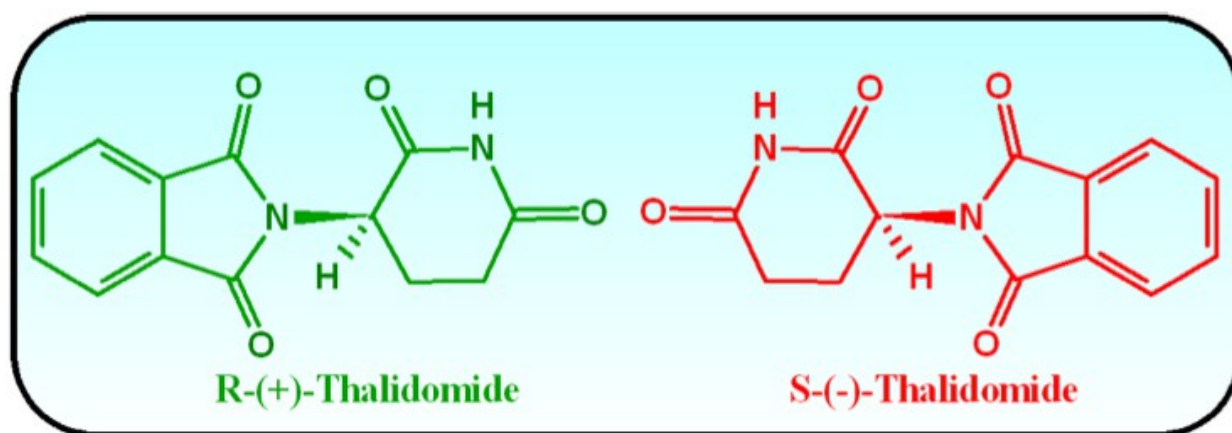


Fig.2 : Structure des énantiomères de la thalidomide

Doc.3 : La cétirizine

La cétirizine (**Fig.3**) est un antihistaminique utilisé dans le traitement de l'allergie du rhume des foins.

La cétirizine est une molécule chirale ; seule la lévocétirizine a un intérêt thérapeutique.

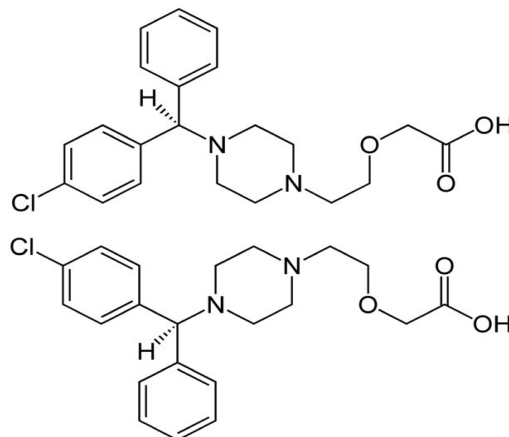


Fig.3 : Structure des énantiomères de la cétirizine



Doc.4 : L'ibuprofène

L'ibuprofène possède un seul carbone asymétrique et peut dès lors exister sous forme de deux énantiomères (**Fig.4**). Le produit commercial est généralement le mélange racémique. Cependant, seul l'énantiomère S est biologiquement actif et présente les effets thérapeutiques désirés. L'énantiomère R est très difficile à séparer du S, mais est heureusement inoffensif. L'énantiomère S seul commence à produire son effet après 12 minutes, alors que le mélange racémique n'est actif qu'après 38 min. Très curieusement, le corps humain possède par chance la propriété de pouvoir transformer chimiquement l'énantiomère R inactif en énantiomère S.

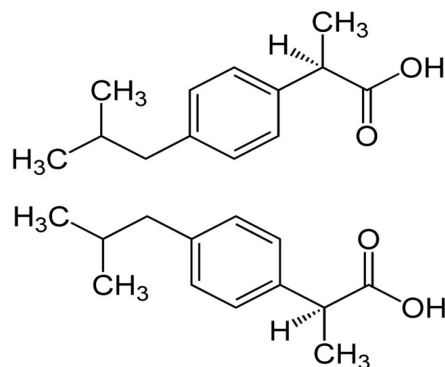


Fig.4 : Structure des énantiomères de l'ibuprofène

Sources : [Wikipédia](#)



http://hal.archives-ouvertes.fr/docs/00/55/17/87/PDF/THESE_MUSTAPHA_ZAHER.pdf

Quelques questions :

1. Quelle structure particulière doit posséder la molécule du principe actif d'un médicament pour avoir l'action souhaitée ? Pourquoi ?
2. Quels sont les inconvénients au niveau pharmaceutique ?
3. Comparer et commenter la masse de principe actif indiquée sur les deux boîtes de médicament.
4. A quoi est due la chiralité d'une molécule ?
5. Repérer ces atomes en questions sur les différentes molécules proposées précédemment.

Conclusion :

(analyser, valider, communiquer)



A l'aide des documents précédents, rédiger une synthèse argumentée montrant que la structure d'un médicament (principe actif) est importante pour son efficacité.



[Pour les plus curieux...](#)

Origine de la vie : l'énigme de la chiralité sous la lumière de l'instrument Soleil

http://www.futura-sciences.com/fr/news/t/chimie-1/d/origine-de-la-vie-lenigme-de-la-chiralite-sous-la-lumiere-de-linstrument-soleil_27127/