

Option D : Les médicaments et les drogues

Depuis très longtemps, les humains se servent de plantes, racines, ..., pour soulager la douleur, guérir les blessures et les maladies. Certaines de ces méthodes ont été étudiées et on a trouvé qu'elles aidaient vraiment. On a ensuite isolé la substance active pour en faire des médicaments. C'est difficile de trouver une définition universelle des drogues et médicaments car dans certaines langues c'est le même mot!

Selon le BI : En général, une drogue ou un médicament est une substance chimique qui produit un ou plusieurs des effets suivants :

Modification des perceptions sensorielles

Modification de l'humeur ou des émotions

Modification de l'état physique, y compris de la conscience, du niveau d'activité ou de la coordination

En français il faut distinguer drogue et médicament qui n'ont pas la même définition.

Médicament : Substance ou composition présentant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies ou pouvant être administrée en vue d'établir un diagnostic médical.

Il ne faut pas confondre les termes *médicament*, *médication* et *drogue*. Le terme *médication* désigne l'administration d'agents médicamenteux. Le mot *drogue* n'a pas le sens de « médicament » que le mot anglais *drug* peut avoir. En français, le terme *drogue* désigne soit une substance dont il est fait un usage abusif dans des buts non médicaux, soit la matière première de certains médicaments.

Produits pharmaceutiques

Les médicaments sont habituellement pris pour améliorer la santé. Ils travaillent avec la capacité naturelle de l'être humain de guérir. On n'est pas certain à 100% du mécanisme d'action des médicaments et en plus il est prouvé que l'on peut «détourner» notre système immunitaire pour qu'il se guérisse seul, en pensant être aidé par des médicaments. On nomme ceci : l'effet placebo.

Il y a différentes façons d'administrer un médicament dépendant de l'endroit où le médicament est nécessaire. La plupart du temps, cela doit passer par le sang. Les 4 façons principales sont : la voie orale (par la bouche, ex. : pilule, sirop, ...), la voie anale

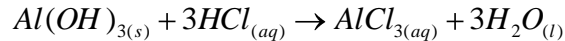
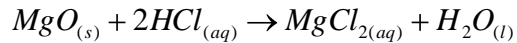
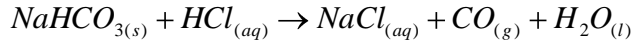
(par l'anus, ex. : suppositoires), l'inhalation (par le nez ou bouche, ex. : pompe pour l'asthme) et la voie parentérale (injection, ex. : vaccins). On peut donner les injections de 3 méthodes : intraveineuse, intramusculaire et sous-cutanée.

Pour pouvoir vendre un médicament, il faut suivre un long et coûteux processus. Ce processus prend en moyenne douze ans et coûte environ 200 millions de dollars, selon une revue scientifique : *New Scientist*. Après avoir isolé la partie efficace d'une substance ou après l'avoir obtenue de façon synthétique, il faut passer une batterie de tests et d'essais cliniques avant de pouvoir vendre un médicament. Il faut tout d'abord tester le médicament sur les animaux. À cette étape, on trouve le DL_{50} qui représente la dose létale qui tue 50% de la population animale testée. On trouve aussi la dose minimale pour créer un effet sur 50% de la population testée. On extrapole ensuite ces données pour les humains et on passe à la 2^e étape. La 2^e étape sert à découvrir comment efficace le médicament et quels sont les effets secondaires possibles. Ces tests sont faits sur des volontaires et des patients à qui on donne le médicament à 50% des personnes et un placebo aux autres. Un effet secondaire est un effet causé par un médicament qui n'est pas celui pour lequel on prend le médicament. Par exemple, si l'on prend de la morphine pour enlever la douleur, mais cela cause de la constipation aussi, la constipation est l'effet secondaire. Cependant, si l'on prescrit un médicament à base de morphine pour les cas de diarrhées graves, la constipation est l'effet voulu et l'antidouleur est l'effet secondaire. Le facteur risque/avantage des effets secondaires est le facteur d'évaluation des effets secondaires acceptables. Un effet secondaire dangereux peut être acceptable si le médicament permet de soigner une maladie mortelle. Ce même effet ne serait pas acceptable si le médicament sert à soulager les symptômes du rhume. À cette étape, on est aussi aux aguets de la tolérance aux médicaments. La tolérance est la capacité du corps de s'adapter à un médicament. Ceci veut dire que si on développe une tolérance à un médicament, cela prend de plus en plus grosses doses pour en arriver à l'effet voulu, ce qui augmente les risques de dépendances, d'atteindre la dose létale (surdose), ... Si le médicament réussit à passer la 2^e étape, on fait d'autres essais cliniques avec des humains en élargissant de plus en plus le spectre des essais. C'est-à-dire qu'on fait tester par des testeurs indépendants pour ne pas influencer les patients dans leur réponse aux traitements et on teste plusieurs types de personnes. (homme,

femme, enfant, femme enceinte, avec une autre maladie, ...) À la dernière étape, il faut être approuvé par l'organisation gouvernementale qui prend les décisions au sujet des médicaments, Santé Canada pour nous. Il est important que toutes ces étapes soient suivies pour la sécurité des gens et pour ne pas que se reproduise l'affaire de la Thalidomide à la fin des années 50, début des années 60. En 1958, en Allemagne, une compagnie pharmaceutique a mis en marché un médicament qui éliminait la nausée du matin chez les femmes enceintes. Ce médicament était vendu partout en Europe, même que dans certains pays la Thalidomide était disponible sans prescription tellement on pensait que ce médicament était inoffensif. Déjà en 1959, il y a eu des cas sévères d'effets secondaires. On a su plus tard qu'on avait vu ces effets lors des essais cliniques en 1956 ! Cependant, comme le médicament rapportait beaucoup d'argent, la compagnie a réinvesti dans la publicité et à continuer à vendre beaucoup de Thalidomide. Finalement en 1961, le médicament a été retiré du marché. L'effet secondaire ? La Thalidomide nuisait à la formation du fœtus, ce qui amenait des bébés avec des membres (bras et jambes) malformés ou absents !

Les antiacides

La digestion est un processus qui sert à décomposer la nourriture en molécules assez petites pour être utilisées par les cellules du corps. Le tout commence dans la bouche avec la mastication et se rend à l'estomac là où se passe la majorité de la digestion. La paroi de l'estomac est couverte de cellules qui produisent des sucs gastriques (du mucus, des pepsinogènes et de l'acide chlorhydrique). S'il y a un excès d'acidité la couche protectrice de l'estomac est attaquée et c'est douloureux. Cela provoque des ulcères d'estomac qu'à la longue nuisent au fonctionnement de l'estomac. Le surplus d'acidité (indigestion) peut être causé par l'alcool, l'excès de nourriture, la cigarette, l'anxiété ou par certains aliments particulier. On soulage ce problème d'acidité avec des bases qui neutraliseront l'excès d'acide ce qui permettra à la couche protectrice de l'estomac de se régénérer. Les bases utilisées sont les oxydes de métal, les hydroxydes, les carbonates ou les hydrogénocarbonates. Les exemples communs comprennent : $\text{Al}(\text{OH})_3$, NaHCO_3 , CaCO_3 et le lait de magnésie qui est un mélange de MgO et $\text{Mg}(\text{OH})_2$. Quelques réactions typiques de neutralisation :



Effets secondaires : Même s'ils sont pratiquement inoffensifs, les antiacides peuvent avoir des effets secondaires. Les composés de Mg causent la diarrhée alors que les composés d'aluminium causent la constipation. Les composés d'aluminium peuvent nuire à l'absorption du phosphate ce qui peut causer des problèmes d'os si pris en fortes doses sur une longue période. L'hydrogencarbonate de sodium (NaHCO_3) libère du CO_2 ce qui cause des ballonnements. On ajoute aussi généralement des alginate qui flotte à la surface des liquides gastriques et prévient la remontée de l'acide dans l'œsophage (reflux d'acide) et aussi d'agent anti-mousse qui aide à prévenir les flatulences. Diméthicone est l'agent anti-mousse le plus utilisé.

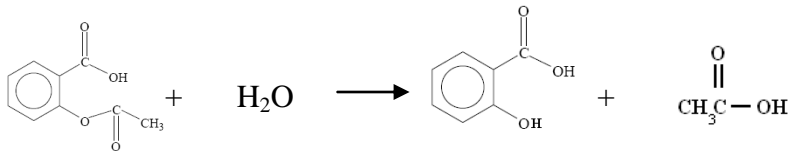
Les analgésiques

Les analgésiques sont des médicaments qui servent à enlever la douleur. Les analgésiques légers agissent en court-circuitant le stimulus douloureux à la source, souvent en interférant avec la production de substances (comme les prostaglandines) qui déterminent la sensation douloureuse, l'inflammation ou la fièvre. Les analgésiques puissants fonctionnent en se fixant de manière temporaire (donc réversible) sur les récepteurs cérébraux, empêchant ainsi la transmission de l'influx douloureux sans déprimer le système nerveux central (SNC).

Analgésique léger :

Ils agissent sur les prostaglandines. Le rôle des prostaglandines est de provoquer la constriction des vaisseaux sanguins, ce qui augmente la température du corps et à un effet sur l'hypothalamus, ce qui augmente la température du corps aussi (fièvre). Elles augmentent aussi la perméabilité des cellules ce qui fait que plus d'eau entre et provoque ainsi de l'inflammation et de la douleur. Les analgésiques légers inhibent la production de prostaglandines. Les analgésiques légers connus sont : aspirine (acide acétylsalicylique, AAS), Tylenol (paracétamol ou acétaminophène) et Motrin ou Advil (ibuprofène).

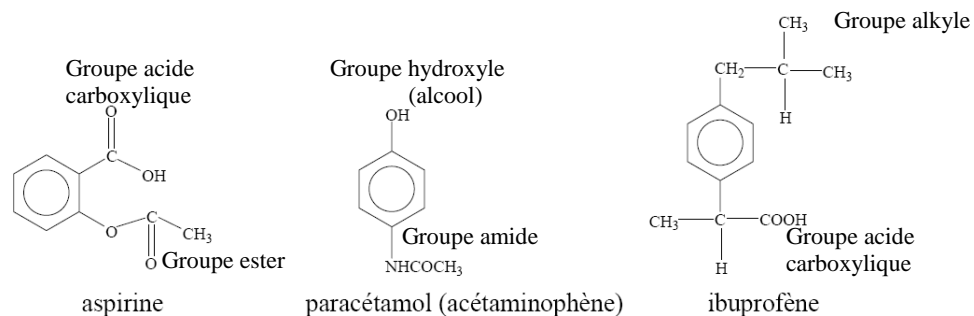
L'acide salicylique est utilisé depuis longtemps contre la douleur (analgésique) et contre la fièvre (antipyrétique) mais avait un effet secondaire indésirable. La trop grande acidité endommageait la bouche, l'œsophage et l'estomac. En 1899 la compagnie allemande Bayer a créé l'aspirine, l'acide acétylsalicylique. L'AAS s'hydrolyse dans l'intestin, en milieu basique, pour devenir l'acide salicylique efficace contre la douleur, la fièvre et aussi contre l'arthrite et les rhumatismes grâce à son effet anti-inflammatoire.



On utilise aussi l'Aspirine pour empêcher la formation de caillots de sang pour prévenir les attaques de cœur ou après une attaque pour ne pas qu'elle ne se reproduise.

Cependant il y a des effets secondaires : ulcères d'estomac, hémorragie gastrique, empoisonnement chez les enfants, Syndrome de Reye (qui affecte le foie et le cerveau chez les enfants. Le syndrome de Reye est un effet secondaire amplifié par la prise d'Aspirine avec un rhume ou une grippe).

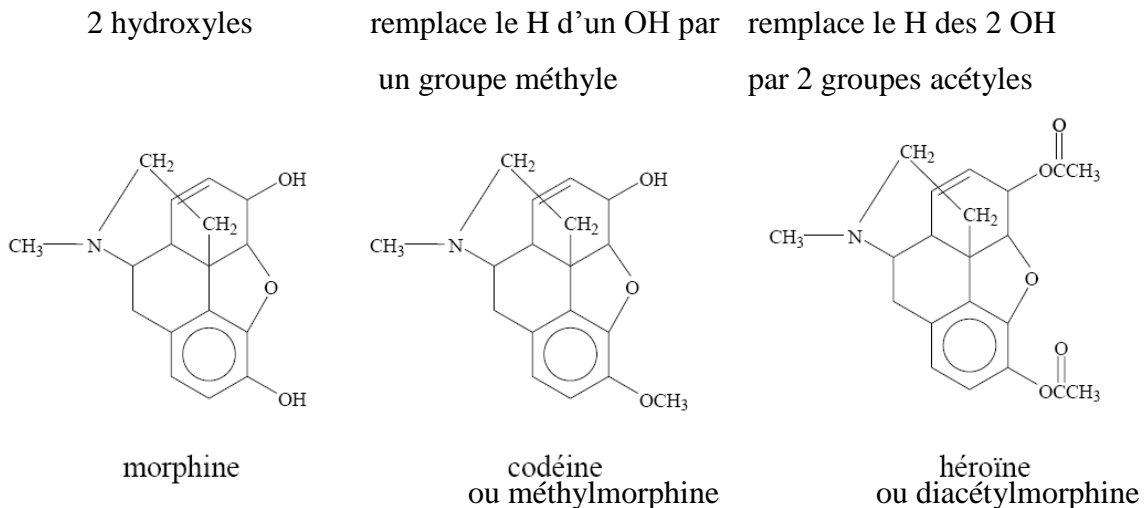
D'autres analgésiques légers peuvent être utilisés. Par exemple, le paracétamol ou acétaminophène (Tylenol) est souvent préféré à l'aspirine, surtout pour les enfants, pour soulager la douleur et la fièvre car il n'y a pratiquement pas d'effets secondaires. Dans des rares cas, cela peut causer des dommages aux reins et des maladies du sang. Comme la plupart des drogues et médicaments, une surdose mène à des problèmes sérieux : dommage permanent au foie, aux reins et au cerveau et même la mort. L'Ibuprofène (Advil ou Motrin) est un autre analgésique utilisé qui a plus ou moins les mêmes avantages et inconvénients que l'aspirine. Par contre, celui-ci cause moins de problèmes d'estomac.



Analgésiques puissants :

Les analgésiques puissants sont prescrits pour les douleurs sévères résultant de chirurgies, maladies chroniques comme le cancer, ... Les plus importants analgésiques puissants de source naturelle sont la morphine et la codéine. Ce sont des opiacés c'est-à-dire, des dérivés de l'opium provenant de la plante pavot somnifère. L'héroïne est un dérivé semi-synthétique de la morphine et le Démerol est un composé totalement synthétique. Ces quatre composés possèdent tous la même structure de base, ils sont des alcaloïdes. Ce sont des molécules contenant une partie hétérocyclique azotée, c'est-à-dire un cycle carboné dont une des extrémités a un groupe amine à la place d'un atome de carbone.

Les groupes fonctionnels sont les différences :



L'héroïne est environ trois fois plus puissante que la morphine qui est elle-même six fois plus puissante que la codéine. Les effets à court terme comprennent : un sentiment d'euphorie (de bien-être), soulagement de la douleur, dépression du système nerveux, suppression du réflexe de la toux, impuissance et coma ou mort (surdose). Les effets à long terme sont la constipation, la perte d'appétit, la stérilité, des mauvaises habitudes alimentaires, des risques de maladies infectieuses (SIDA) à cause du partage d'aiguilles et des problèmes sociaux comme le vol et la prostitution pour pouvoir continuer à se procurer de l'héroïne. La tolérance à un opiacé est transférée donc si une tolérance est développée pour la codéine elle l'est automatiquement aussi pour un autre opiacé comme l'héroïne même si on n'a jamais consommé d'héroïne. Les symptômes de l'effet de

manque (dépendance physique) apparaissent après 6 à 24 heures d'arrêt de consommation. Les symptômes sont : les sueurs froides, la diarrhée, l'anxiété et des crampes. On utilise parfois la méthadone pour supprimer les effets du manque parce qu'elle est aussi une amine et fonctionne donc comme un analgésique sans produire l'effet euphorique recherché par les junkies.

Les dépresseurs

Les dépresseurs sont une catégorie de psychotropes dont l'action sur le système nerveux central (SNC), procurent une sensation de détente, diminuent la gêne, ralentissent les réflexes, provoquent des étourdissements, portent au sommeil, etc.

Sur le plan physique, ces produits provoquent un ralentissement des processus normaux de l'organisme. À faibles doses, un dépresseur a peu ou pas d'effet. À doses modérées, il peut induire une sédation (effet calmant). À des doses plus élevées, il provoque un endormissement et à des doses très fortes, il peut causer le coma et aussi la mort.

Alcool :

L'alcool est rarement considéré comme une drogue. Pourtant, l'alcool est une drogue parce que son principal ingrédient, l'éthanol, agit comme un dépresseur sur le cerveau. Même si on la consomme tout d'abord pour ses effets euphoriques, il est faux de croire que l'alcool a un effet stimulant. Consommé en faible quantité, il peut sembler un stimulant du fait qu'il agit sur la partie du cerveau régissant les inhibitions. Lorsqu'une personne perd ses inhibitions, elle devient plus volubile et semble avoir plus d'énergie. Mais en fait, l'alcool est un dépresseur qui ralentit les fonctions cérébrales et intoxique l'organisme.

L'alcool éthylique ou éthanol est la substance chimique de base contenue dans toutes les boissons alcooliques.

Une fois l'alcool présent dans le sang, aucun aliment ou boisson ne peut retarder ou empêcher ses effets. Le sucre contenu dans les fruits peut, en accélérant l'élimination de l'alcool dans le sang, raccourcir la durée de ses effets. Comme l'alcool passe rapidement dans le sang, l'alcoolémie commence sitôt après l'absorption. Elle atteint son maximum en moins d'une heure et ne décroît que lentement. L'ivresse alcoolique est

caractérisée par trois phases successives typiques : une phase d'excitation, un état d'ébriété auquel succède un état de dépression pouvant évoluer vers le coma.

La phase d'excitation est caractérisée par une impression de facilité intellectuelle et relationnelle, une perte du contrôle des fonctions intellectuelles et une libération des tendances instinctives. Le sujet prend des risques inconsidérés (surtout au volant de sa voiture) et perd toute appréciation objective de la situation réelle.

La phase d'ébriété est reconnaissable par la démarche instable, la parole hésitante, la pensée confuse, des gestes non contrôlés et non coordonnés ; elle se manifeste par certains signes somatiques : pupilles dilatées, nausées, vomissements ou diarrhée.

La phase dépressive conduit le sujet au sommeil. Quelquefois, l'ivresse peut évoluer vers un coma; le sujet est dans un très profond sommeil : les pupilles dilatées, l'absence de réactions aux différentes stimulations, les vomissements et la perte d'urine reflètent la gravité de cet état, qui, comme tout coma toxique, doit être traité en milieu hospitalier.

Certains états d'ivresse alcoolique s'accompagnent d'hallucinations, de convulsions ou de délires et peuvent être à l'origine des réactions violentes du sujet. Les thèmes de jalousie ou de persécution sont fréquents dans les formes délirantes. Dans d'autres cas, l'ivresse engendre un état de dépression pouvant être dangereux et conduire au suicide.

Certains sujets ivres peuvent présenter des troubles de mémoires transitoires dont ils prennent conscience : ces épisodes appelés "trous noirs" ou "black out" sont très angoissants et difficilement avoués.

effets à court terme : taux d'alcoolémie :

L'alcool est rapidement absorbé dans le système sanguin à partir de l'intestin grêle, et plus lentement au niveau de l'estomac et du gros intestin. Proportionnellement à sa concentration dans le sang, l'alcool ralentit l'activité de certaines parties du cerveau et de la moelle épinière.

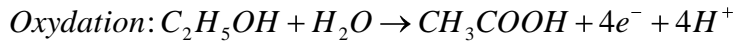
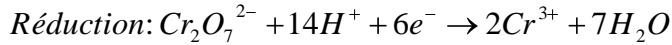
L'alcoolémie est la teneur en alcool du sang, exprimée en grammes par litre. Le taux d'alcool dans le sang, appelé taux d'alcoolémie, varie selon:

- la quantité d'alcool absorbée pendant une période donnée;
- la taille, le poids, la corpulence, le sexe et le métabolisme du consommateur ;
- le type et la quantité d'aliments dans l'estomac.

Rappelons que c'est une infraction criminelle de conduire avec un taux d'alcoolémie supérieur à 0,08 % (ce qui est plus de 80 mg d'alcool pour chaque 100 ml (1 dL) de sang).

taux d'alcoolémie mg /dl	Conséquences Dépendamment de l'âge, du poids et de l'état de santé général du consommateur
50	Légère ivresse La capacité visuelle est modifiée; l'attention, la concentration, la capacité de jugement et la rapidité des réflexes sont altérées. Bouffées de chaleur, rougeurs, jugement altéré, perte d'inhibition.
80	Limite légale permise au Canada Capacité visuelle réduite de 25% ; temps de réaction plus lent de 30 à 50% ; coordination et motricité réduites, ralentissement des réflexes, importante désinhibition.
100	Ivresse notable chez la plupart des gens Facultés de plus en plus affaiblies (jugement, attention et maîtrise de soi). Troubles de l'équilibre et de la motricité.
150	Ivresse évidente pour toutes personnes normales Troubles marqués de l'équilibre, du raisonnement, de l'élocution. Confusion mentale et relâchement de tous les muscles. Démarche titubante et autres troubles de coordination, troubles d'élocution, vision double, pertes de mémoire et confusion.
250	Ivresse extrême ou état d'hébétude Ralentissement prononcé des réflexes, incapacité à rester debout, vomissements, incontinence et somnolence.
350	Coma Perte de connaissance, réflexes réduits au minimum, incontinence, abaissement de la température du corps, respiration difficile, chute de la tension artérielle, peau moite et froide.
500	Décès probable Risque d'overdose mortelle - Arrêt respiratoire

Mesure du taux d'alcoolémie : Lorsqu'on suspecte un automobiliste d'avoir pris de l'alcool, un policier fait passer un alcootest pendant lequel le suspect souffle dans un éthylomètre qui contient du dichromate de potassium(ou de sodium) acidifié, de couleur jaune-orangée.



Lorsque réduit par l'alcool à du Cr^{3+} l'ion chromate passe au bleu-vert. La décoloration du chromate est proportionnelle à la concentration d'alcool, ce qui permet de déterminer le taux d'alcoolémie. Il peut aussi y avoir une cellule photoélectrique qui peut recevoir l'électricité produite par l'oxydoréduction et être transmis à un cadran de lecture calibré donnant ainsi le taux d'alcoolémie. Bien que précis à $\pm 10\%$, on ne peut utiliser cette méthode pour inculper quelqu'un. Pour cela, on fait passer un alcootest plus précis. Soit on prélève un échantillon de sang ou d'urine et on l'analyse par chromatographie liquide ou on fait souffler le suspect dans un alcootest dont l'haleine passera à travers un spectromètre à infrarouges qui permettra de déterminer avec précision le taux d'alcoolémie dans le sang en connaissant la longueur d'onde d'absorption des liaisons C-H de l'éthanol ($3,39 \mu m$) et en comparant l'intensité de l'absorption avec un échantillon connu et mesuré.

EFFETS À LONG TERME

Si la consommation modérée d'alcool procure du plaisir et favorise la vie sociale, il n'en va pas de même pour la consommation excessive ou dépendante. Celle-ci est susceptible de perturber gravement la vie sociale et familiale. L'alcool est présent dans 25% des divorces et dans la majorité des cas de mauvais traitements d'enfants. Tant la personne directement concernée que ses proches sont alors confrontés à des souffrances importantes. Celles-ci ne peuvent s'exprimer en chiffres ou en symptômes mais elles portent lourdement atteinte à la qualité de vie.

EFFETS PSYCHOLOGIQUES

Les tests psychologiques montrent qu'une consommation quotidienne de 60 ml/jour entraîne des perturbations sur la vitesse psychomotrice, la mémoire, l'apprentissage, l'appréciation de l'espace, la capacité de raisonnement et le raisonnement complexe : anxiété et dépression ; négation véhémement du problème, souvent provoquée par la culpabilité et la honte ; tendance à blâmer les autres, la famille, les amis, les compagnons de travail pour les problèmes dus à la boisson ; affaiblissement des facultés intellectuelles - obnubilation de l'esprit.

EFFETS PHYSIQUES

La consommation excessive a des impacts sur la santé, la situation sociale (difficultés professionnelles, conjugales, sociales) et la dépendance (nécessité de boire pour fonctionner " normalement ", nécessité d'augmenter les doses et perte de maîtrise de sa consommation). Elle encourt :

- dommages au cerveau, au pancréas et aux reins ;
- altération progressive de la personnalité, affaiblissement de la mémoire, problèmes de concentration, altération des facultés de raisonnement ;
- pression artérielle élevée, risques d'hémorragie cérébrale ;
- atteinte du muscle cardiaque ;
- hépatite alcoolique et cirrhose du foie ;
- cancer (estomac, bouche, larynx et oesophage) ;
- impotence et stérilité ;
- vieillesse prématurée.

CONSÉQUENCES SOCIALES

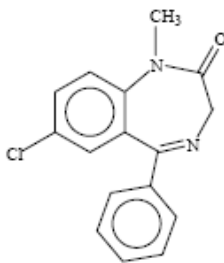
À long terme, l'alcool a également des effets négatifs sur le plan affectif, social et professionnel : problèmes de relations avec le conjoint et les enfants (chicanes, mauvais traitements, non respect de la parole donnée) ; Troubles émotifs et comportementaux chez les enfants ; absentéisme ou baisse marquée de rendement au travail ; difficultés financières.

LES COÛTS DE L'ALCOOLISME

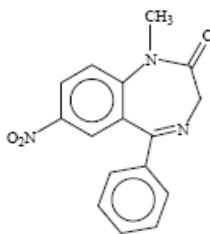
Selon une importante étude sur les coûts reliés à l'abus des substances au Canada, 6 701 Canadiens ont perdu la vie suite à la consommation d'alcool en 1992. L'alcool est la première cause des décès survenus lors d'accidents. Au Canada, on estime que 1 021 hommes et 456 femmes sont décédés dans les accidents d'autos causés par l'abus d'alcool. Les cirrhoses du foie ont provoqué 960 décès et il y a eu 908 suicides reliés à l'alcool. En regard des maladies reliées à l'alcool, il est estimé qu'il y a eu 86 076 hospitalisations en 1992 (56 474 hommes et 29 602 femmes). Ces personnes ont utilisé un total de 1 149 106 jours d'hospitalisation (755 205 pour les hommes et 393 902 pour les femmes). Le plus grand nombre d'hospitalisations reliées à l'alcool est dû à des chutes accidentelles (16 901), au syndrome de la dépendance alcoolique (14 316) et aux accidents de véhicules à moteur (11 154).

L'alcool a aussi un effet synergique, c'est-à-dire qu'il interagit avec d'autres médicaments ou drogues pour en amplifier les effets, ce qui peut être néfaste et même dangereux, surtout lorsque mélangé avec les narcotiques, les benzodiazépines et les barbituriques.

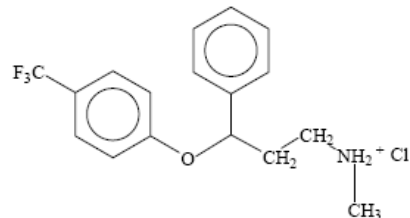
D'autres déprimeurs sont prescrits couramment pour réduire l'anxiété et soulager le stress ou pour aider avec l'insomnie. Ces déprimeurs sont des benzodiazépines (comme le diazépam (Valium) et le nitrazépam (Mogadon)) et du chlorhydrate de fluoxétine (Prozac). La structure des 2 benzodiazépines sont très semblables, seule une chaîne latérale les différencie. L'autre est différent des 2 premiers.



diazépam (Valium®)



nitrazépam (Mogadon®)



chlorhydrate de fluoxétine (Prozac®)

Les stimulants

Un **stimulant** est une substance qui augmente l'activité du système nerveux sympathique facilitant ou améliorant certaines fonctions de l'organisme.

Les stimulants sont utilisés à but thérapeutique pour augmenter la vigilance mais certains d'entre eux sont utilisés de manière détournée pour un usage récréatif. Ils sont aussi parfois utilisés de façon détournée pour augmenter la résistance, la productivité ou supprimer l'appétit. Les stimulants induisent un sentiment d'euphorie ou/et un sentiment d'éveil. Ils accélèrent le rythme cardiaque et augmentent la fréquence respiratoire et la pression artérielle. Exemples de stimulant : amphétamines, nicotine et caféine.

L'**adrénaline** est à la fois une hormone et un neurotransmetteur appartenant à la famille des catécholamines. L'adrénaline est sécrétée en réponse à un état de stress ou en vue d'une activité physique, entraînant une accélération du rythme cardiaque, une augmentation de la force des contractions du cœur et une hausse de la pression artérielle. Elle répond à un besoin d'énergie, par exemple pour faire face au danger.

L'**amphétamine** (DCI) dont la structure chimique ressemble à celle de stimulants naturels produits par le corps : dont l'adrénaline, la dopamine, est une substance sympathomimétique. Elle est utilisée comme coupe-faim, comme stimulant du système nerveux central et pour le traitement de l'hyperactivité chez l'enfant, comme traitement pour la narcolepsie. Elle est aussi utilisée comme drogue (*speed*). Le nom amphétamine provient d'un de ses noms chimiques :

α -méthyl-phényléthanimine (d'où a-m-phe-eth-amine = amphétamine).

Sympathomimétique : qui imite l'effet de la stimulation du (Le système nerveux sympathique est responsable de toute activité inconsciente de l'organisme, telle que le rythme cardiaque, la contraction des muscles lisses(muscle du cœur))

La méthamphétamine est un produit chimique appartenant au groupe des amphétamines. Elle diffère de l'amphétamine par l'ajout d'un groupement méthyl. La **méthamphétamine** est une drogue synthétique psycho-stimulante majeure, qui provoque une euphorie, une forte stimulation mentale, mais cause facilement et rapidement une dépendance. Pure, elle se présente sous une forme solide, cristalline (d'où l'appellation *crystal*), incolore et inodore qui peut rappeler du verre cassé ou de la glace (d'où l'appellation *ice*). Elle est donc aussi appelée *meth*, *crystal meth*, *crystal*, *ice*.

La nicotine est un stimulant qui a, par ailleurs, un potentiel addictogène (capacité à entraîner la dépendance). En moyenne, la nicotine atteint le cerveau en sept secondes quand elle est inhalée sous forme de cigarette (elle agit plus vite que l'héroïne injectée).

À court terme, la nicotine a un effet stimulant qui ne dure pas et qui est suivi d'une dépression. Elle provoque une augmentation de la pression sanguine et du rythme cardiaque en plus d'une constriction des vaisseaux sanguins, provoque une libération d'adrénaline (hormone stimulante) et réduit l'appétit.

À long terme, sa capacité de constriction des vaisseaux sanguins amène un stress au cœur qui doit travailler plus fort, ce qui augmente les risques de maladies du cœur. Le monoxyde de carbone produit inhibe l'habileté du sang à véhiculer l'oxygène.

Augmentation des risques d'ulcères d'estomac. Sans oublier qu'il y a plusieurs produits toxiques dans la cigarette.

Il y a des preuves médicales indiquant que fumer cause :

- Cancer des poumons, du larynx, de la bouche

- Maladies du cœur et des vaisseaux sanguins

- Emphysème (maladie chronique des poumons venant d'une perte d'élasticité des alvéoles) et bronchites chroniques

- Pollution de l'air et incendies (50% des feux au Canada)

La dose létale pour un rat est de 50 mg/kg, pour une souris de 3 mg/kg, pour un humain de 65 mg en moyenne. La mort survient par paralysie respiratoire. La nicotine est aussi un insecticide remarquable.

La nicotine induit une dépendance physique et son arrêt brutal entraîne des symptômes de sevrage tels que irritabilité, insomnie, nausée, gain de poids, maux de tête et anxiété pouvant conduire dans des cas extrêmes à une dépression. Ces symptômes peuvent durer plusieurs années après la dernière mise en relation avec la nicotine bien que leur maximum se situe aux alentours de 2 à 3 jours.

La **caféine** exerce son influence sur le système nerveux central(SNC) à l'intérieur des cellules nerveuses en augmentant la vitesse du métabolisme cellulaire. L'énergie provenant de la respiration est donc libérée plus rapidement. La caféine stimule le SNC, le cœur, les reins, les poumons et les artères fournissant le sang au cerveau et au cœur. En petite dose, il améliore la vigilance, le bien-être, l'énergie la motivation et la concentration. Cependant la coordination et la motricité fine sont affectées par des doses plus élevées. Donc, en petite dose, la caféine est considérée sans danger. En plus grande dose, elle cause l'insomnie.

La caféine a un effet diurétique léger et est vasoconstricteur, ce qui aiderait avec les migraines qui sont causées par une dilatation des vaisseaux sanguins de la tête. On en fait un usage médical pour stimuler la respiration chez les nouveaux-nés qui ont des difficultés respiratoires.

La caféine peut mener à une tolérance mais pas de dépendance physique réelle. Une dépendance psychologique mineure serait la mauvaise humeur du matin ...

La caféine est un **alcaloïde** (molécules organiques hétérocycliques) azotées d'origine naturelle pouvant avoir une activité pharmacologique. Comme la nicotine, ce sont des groupes amines tertiaires (R_3N)

Une prise trop importante de caféine peut conduire à une intoxication. Ses symptômes sont l'insomnie, la nervosité, l'excitation, flushing cutané (un visage tout rouge), l'augmentation de la diurèse, et des troubles gastro-intestinaux. Chez certaines personnes, ils peuvent apparaître après une prise aussi faible que 250 mg par jour. Plus d'un gramme par jour peut générer des contractions musculaires involontaires, des pensées et propos décousus, de l'arythmie cardiaque ainsi qu'une agitation psychomotrice. Les symptômes de l'intoxication à la caféine sont similaires à ceux de la panique et d'une anxiété généralisée. La LD_{50} de la caféine par ingestion chez le rat est de 192 mg/kg. Bien que cette valeur ne puisse être directement extrapolée à l'humain, on peut faire l'hypothèse que l'ingestion d'environ 10 g de caféine chez l'homme adulte, soit environ 100 tasses de café, serait létale dans 50 % des cas. La caféine est par conséquent classée dans la catégorie des substances moyennement toxique.

Les agents antibactériens(antibiotiques)

Les **antibiotiques** (du grec *anti* : *contre*, et *bios* : *la vie*) sont des substances chimiques qui ont une action spécifique avec un pouvoir destructeur sur les micro-organismes. Elles sont dépourvues de toxicité pour les autres cellules. Ces molécules peuvent avoir une action drastique, c'est-à-dire bactéricide ; leur efficacité peut être également limitée à empêcher le développement des micro-organismes (action bactériostatique). Le terme antibiotique est réservé à l'action d'une molécule sur les bactéries. Pour les autres micro-organismes, nous devons employer le terme d'antifongiques pour lutter contre les champignons, ou d'antiviraux pour lutter contre les virus.

Au cours des années 1918-1919, sévit dans le monde la plus grande épidémie de grippe de l'histoire de l'homme. Elle fit 20 millions de victimes, plus encore que la guerre qui venait de prendre fin. Mais c'est seulement lorsqu'on apprit à opposer des bactéries à des bactéries que s'effectua la grande percée dans la lutte contre les maladies infectieuses. La pénicilline a été découverte en 1929 par Alexander Fleming totalement par hasard.

Le 3 septembre 1928, le docteur Alexander Fleming alors âgé de 47 ans, revient de vacances et retrouve son laboratoire du Saint-Mary's Hospital à Londres. Il retrouve alors les boîtes de Pétri où il faisait pousser des cultures de staphylocoques dans le but d'étudier l'effet antibactérien des lysozymes, une variété d'enzyme se trouvant dans les larmes et la salive. Il a la mauvaise surprise de voir ses boîtes envahies par des colonies cotonneuses de moisissure d'un blanc verdâtre. Elles ont été contaminées par les souches d'un champignon microscopique, *Penicillium notatum*, qu'utilise son voisin de pailleasse, un jeune mycologue irlandais, Charles J. Latouche, qui travaille sur cette espèce de champignon, qui entraîne des allergies chez les patients asthmatiques.

Alors qu'il doit désinfecter ces boîtes contaminées, Fleming s'aperçoit qu'autour des colonies de moisissure, il existe une zone circulaire dans laquelle le staphylocoque n'a pas poussé. Il émet l'hypothèse qu'une substance sécrétée par le champignon en est responsable et lui donne le nom de pénicilline.

L'année suivante, en 1929, il publie dans le "*British Journal of Experimental Pathology*" le premier compte rendu de l'effet de cette substance, l'article passe inaperçu.

Flemming tenta en vain, d'isoler et purifier la pénicilline.

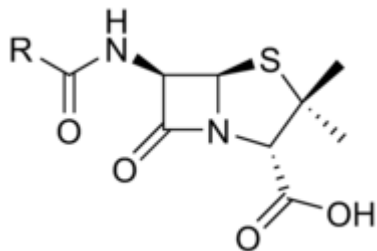
Il faut attendre une dizaine d'années avant que la pénicilline ne revienne sur le devant de la scène. C'est en 1939, que Howard Walter Florey, pathologiste britannique, et Ernst Boris Chain, biochimiste et pathologiste d'origine allemande, réussirent à isoler l'agent actif de la pénicilline. Cela pris quelques années avant qu'on en produise en grande quantité pour s'en servir pour les humains. En 1945, ces trois hommes (Fleming, Florey et Chain) se partagent le prix Nobel de médecine pour leurs travaux la pénicilline et son application thérapeutique. La pénicilline à augmenter l'espérance de vie de 10 à 15 ans.

On peut séparer les pénicillines en celles à spectre large et celles à spectre étroit.

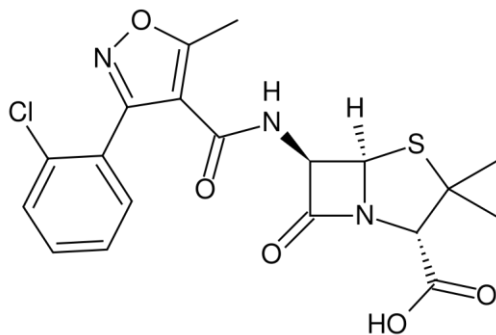
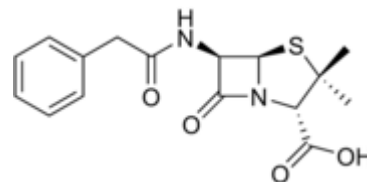
À spectre large : efficace contre une variété de bactéries. (ex. ampicilline, et les tetracyclines (aureomycin, terramycin)). Ces pénicillines peuvent tuer des bactéries utiles... Souvent prescrit au début pour soulager les symptômes, après un test le médecin devrait pouvoir prescrire une pénicilline plus spécifique ;

À spectre étroit : efficace contre certains types de bactéries seulement (ex. : les sulpha)

Structure générale de la pénicilline



Structure de la pénicilline G



Structure de la cloxacilline

La pénicilline G, benzylpénicilline, (la première utilisée) est désactivée par les acides gastriques, doit donc être injectée. La pénicilline V (phénoxyéthylpénicilline) elle résiste aux acides gastriques. On obtient cette dernière en modifiant la chaîne latérale. Aussi, les bactéries pouvaient produire un enzyme qui désactive la pénicilline, la pénicillinase. Ces 2 dernières ne sont pas résistantes à la pénicilline. On a donc encore modifié la chaîne latérale pour créer une pénicilline synthétique résistant aux acides gastriques et à la pénicillinase : cloxacilline

Comment ça marche ?

Bactéricide : La paroi cellulaire des bactéries est renforcée par des liens inter-couches. La pénicilline nuit avec la formation de ces liens ce qui affaiblit la paroi cellulaire. La cellule ne peut donc pas garder sa forme et sa taille. L'eau pénètre alors facilement par osmose et la cellule s'agrandit jusqu'à ce qu'elle se rompe et donc meurt.

Effets de la prescription abusive :

1. La pénicilline est sécuritaire pour les humains sauf pour 10% de la population (dont moi) qui sont allergiques. On peut devenir allergique avec l'utilisation répétée.
2. L'utilisation répétée (surtout de celle à spectre large) peut tuer des bactéries utiles dans le canal digestif (œsophage, estomac, intestins) qui sont ensuite remplacées par des bactéries nocives.
3. Un autre problème, la résistance génétique. À force d'utiliser les antibiotiques, certaines bactéries vont s'habituer, s'adapter, survivre et se reproduire ce qui rendra inefficace l'antibiotique en question. Par exemple, la malaria, le typhoïde la gonorrhée et la tuberculose ont toutes des variétés résistantes aux antibiotiques

C'est pour ces raisons qu'on cherche toujours de nouveaux antibiotique pour lesquels les bactéries n'ont pas développée d'immunité. De plus, la pénicilline ne devrait être prescrit que s'il n'y a pas d'autres façons de soulager ou de sauver le patient. De préférences, à l'aide d'antibiotique à spectre étroit.

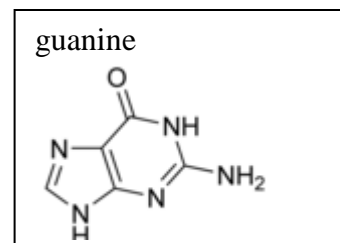
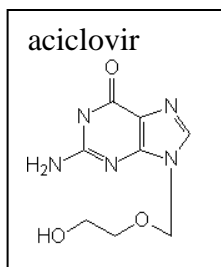
De plus, on donne les mêmes antibiotiques aux bétails et autres animaux de consommation. Les bactéries résistantes à la pénicilline sont donc «mangées» et présentes dans notre système. Ce qui fait qu'on peut se retrouver avec des bactéries de la salmonelle ou E. coli résistantes aux antibiotiques dans notre corps.

Les agents antiviraux

Les bactéries sont des microorganismes unicellulaires mesurant entre 0,3 et 2,0 microns. Chaque cellule contient un chromosome qui consiste en un filament d'ADN circulaire. La paroi rigide de la cellule est faite de polysaccharides. À l'intérieur de la cellule il y a du cytoplasme.

Un **virus** est une entité biologique qui nécessite une cellule hôte, dont il utilise les constituants pour se multiplier. Les virus sont des objets particuliers, infectieux, constitués au minimum d'un acide nucléique et de protéines. Un virus se caractérise par son incapacité à se multiplier par division. Il a besoin pour cela d'utiliser une cellule hôte : un virus est un parasite intracellulaire obligatoire. Il est composé d'une molécule d'acide nucléique (soit d'ADN soit d'ARN, simple ou double brin) entourée d'une coque de protéines appelée la capsid et parfois d'une enveloppe. Les virus sont le plus souvent de très petite taille (comparée à celle d'une bactérie), en règle générale inférieure à 250 nanomètres et se «reproduise» rapidement.

Le rhume, la grippe, la varicelle, la rougeole, la mononucléose infectieuse sont des exemples de maladies humaines virales relativement courantes. Des maladies plus sévères comme le SIDA, le SRAS, la grippe aviaire, la variole sont aussi causées par des virus. Les virus possèdent différentes stratégies, différents mécanismes grâce auxquels ils peuvent produire des maladies. Le virus pénètre dans une cellule hôte spécifique et prend le contrôle de ses fonctions normales. Au niveau cellulaire, les effets infectieux des virus peuvent entraîner divers effets néfastes. Les capacités de synthèse des protéines des cellules infectées peuvent être inhibées, la chromatine est fragmentée par des enzymes virales. Des particules virales s'accumulent dans le cytoplasme ou le noyau des cellules infectées. Les virus peuvent ensuite provoquer la lyse et la mort des cellules hôtes. La lyse des cellules entraîne la libération des particules virales et permet la dissémination du virus. Étant donné que les virus utilisent la machinerie cellulaire de l'hôte pour se reproduire à l'intérieur même de la cellule, il est difficile de les éliminer sans tuer la cellule hôte.



L'approche médicale la plus efficace est la vaccination qui permet de résister à l'infection. Les drogues antivirales peuvent agir en altérant le matériel génétique de la cellule de manière telle que le virus ne puisse plus l'utiliser pour se multiplier.

Par exemple, Aciclovir, commercialisé sous le nom de **Zovirax®** ou **Activir®**, est un de ces genres de médicaments qu'on utilise pour traiter l'herpès labial (feux sauvages)

Sa structure est semblable à celle de la guanine, une des 4 bases azotées de l'ADN. Cela trompe l'enzyme viral qui veut s'en servir pour reproduire l'ADN du virus, ce qui empêche le virus de se multiplier. Cependant cela ne détruit pas complètement le virus qui peut revenir plus tard...

Les drogues antivirales peuvent aussi empêcher la multiplication du virus par blocage de l'activité enzymatique dans la cellule hôte. Par exemple l'amantadine sert à combattre le virus de la grippe (Influenza). Le médicament inhibe la réplication du virus en empêchant la fusion entre la capsid du virus A de la grippe et la membrane plasmique de la cellule cible et aussi en se fixant à la protéine-canal ionique de la nucléocapside du virus de la grippe. On pense que cette protéine régule le pH du virus (c'est en s'acidifiant que le virus détruit son emballage et libère ses 8 fragments d'ARN pour infecter la cellule qu'il a pénétré). Cette protéine interviendrait aussi dans la conformation de l'hémagglutinine, qui permet la fixation du virus à la cellule cible. Un des problèmes à la création d'antiviraux, c'est que les virus ont régulièrement des mutations, c'est le cas du VIH.

Le **syndrome de l'immunodéficience acquise**, plus connu sous son acronyme **sida** (AIDS en anglais), est le nom donné à un ensemble de symptômes (on le qualifie donc de syndrome) consécutifs à la destruction des lymphocytes (globules blancs) cellules majeures du système immunitaire, par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), un rétrovirus, c'est-à-dire un virus contenant de l'ARN et non de l'ADN. Le sida est le dernier stade de la séropositivité au VIH, qui entraîne en quelques années la mort du malade des suites de maladies opportunistes (infections, gripes, ...) car le système immunitaire est de plus en plus détruit.

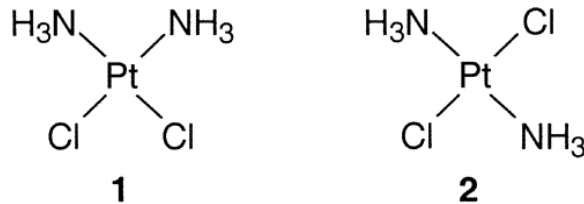
À cause des mutations fréquentes, il est difficile de produire un médicament antiviral ou un vaccin pour combattre le virus.

Se transmet par sang, contact sexuel ou *in utero*.

Niveau supérieur

Rôle de la stéréochimie dans l'activité des drogues et dans leur mise au point

Deux isomères géométriques ont la même formule et la même structure moléculaire, mais ont un différent arrangement spatial des atomes. Ce sont des isomères cis (même côté) et trans (opposé). On trouve habituellement ces derniers dans les molécules organiques comprenant une liaison double. On peut aussi les retrouver dans des molécules inorganiques qui ont une forme planaire carré. Des isomères cis-trans ont des propriétés physiques différentes comme la polarité, les points de fusion et ébullition et la solubilité. Les propriétés chimiques vont se ressembler car ils ont les mêmes groupes fonctionnels mais il y aura quand même des différences. Un exemple : le diaminedichloroplatine(II) est un composé de forme planaire carrée qui vient sous forme cis(1) et trans(2).



Pour combattre des tumeurs, en particulier le cancer des testicules et des ovaires, on utilise du cis-platine (cis-diaminedichloroplatine(II), $\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2$) comme agent inhibant la croissance et la multiplication cellulaire (agent cytostatique). Le transplatine ne fonctionne pas. On l'introduit dans le circuit sanguin. Après hydrolyse dans les cellules, le platine fixe l'ADN, si bien que la division cellulaire est inhibée. Les cellules saines peuvent se régénérer; les cellules malades ne le peuvent pas ou guère. A cause des effets secondaires - le cis-platine est mauvais pour les reins - on administre en même temps ce que l'on appelle des "agents auxiliaires" qui font en sorte que le platine réagit principalement dans les cellules. Ces substances lient le platine à séparer à un atome de soufre et évitent ainsi une dégradation trop importante des reins.

La nouvelle génération du cis-platine contient du platine(IV). Celui-ci ne se lie pas à l'ADN. Après l'ingestion, on irradie de manière très ciblée avec une lumière laser bleue, si bien que l'on obtient la forme active avec du platine(II). Ainsi, les cellules saines sont mises le moins possible en contact avec le platine actif et on évite pour autant que possible des effets secondaires néfastes.

En chimie, un composé chimique est **chiral**, du grec « *χειρ* » (*la main*), s'il n'est pas superposable à son image dans un miroir. Si une molécule est chirale, elle possède deux formes énantiomères.

La chiralité peut être comparée à un simple problème de chaussures. Tous les enfants ont déjà été confrontés à un problème de chiralité en mettant le pied droit dans la chaussure gauche et inversement. Une chaussure est un objet chiral car elle n'est pas superposable à son image dans un miroir. Tout comme les mains.

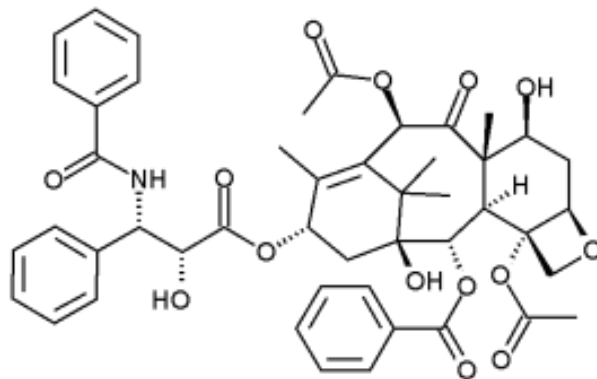
Deux énantiomères d'un médicament peuvent avoir un différent effet, c'est le cas du Thalidomide. L'un des énantiomères soulage les nausées matinales des femmes enceintes et l'autre est responsable de malformation des membres chez le fœtus.

La plupart du temps, un énantiomère est efficace et l'autre est inactive. Il est souvent difficile de produire qu'un énantiomère alors on produit un mélange racémique dans lequel on isole ensuite le bon énantiomère.

Un **mélange racémique** est un mélange en proportions égales des énantiomères d'une molécule chirale.

Une nouvelle technique, l'utilisation d'intermédiaires chiraux, permet de convertir une molécule non chirale en l'énantiomère souhaité ; ce qui évite de séparer les énantiomères d'un mélange racémique. Il agit en se fixant sur la molécule non chirale, créant ainsi des conditions stéréochimiques qui oblige la réaction à évoluer dans un sens déterminé. Une fois la nouvelle molécule formée, l'auxiliaire réactionnel peut être récupéré et l'on obtient l'énantiomère attendu. Un exemple, la synthèse du taxol (paclitaxel), un médicament contre le cancer.

Taxol



La synthèse combinatoire (chimie combinatoire)

Les tests biologiques permettent d'identifier des produits chimiques ayant une activité spécifique touchant des cibles biologiques (ex: récepteurs, enzymes). La mise au point de tests biologiques automatisés a permis d'envisager le criblage d'un grand nombre de molécules dans un temps limité. Cette automatisation permet d'évaluer entre 100 000 et 1 000 000 de composés chimiques par an, sur un ou plusieurs tests. Face à la performance des tests biologiques, la chimie classique ne peut pas fournir un aussi grand nombre de produits dans un délai aussi court. En effet, les produits chimiques étaient soit d'origine naturelle (extraits végétaux, venins...), soit issus de la synthèse chimique univoque de chaque molécule. Ainsi, la possibilité d'effectuer la synthèse, en une seule opération, de plusieurs molécules s'est avérée prometteuse. Le principe de la synthèse combinatoire est simple: alors que le chimiste fait réagir un produit A sur un produit B pour obtenir la molécule A-B, la chimie combinatoire utilise une famille de produits A, appelés synthons (A1, A2, ..., An) et les fait réagir sur une famille de synthons B (B1, B2, ..., Bn). -Schéma 1- Ainsi on obtient un mélange de produits en une seule opération. La difficulté principale est l'obtention de ces différents produits en quantité équivalente au sein du mélange.

Ce mélange est appelé bibliothèque ou "library".

La bibliothèque est ensuite évaluée sur de nombreux tests biologiques. Lorsqu'une activité est détectée, il faut alors procéder à l'identification du constituant responsable de cette activité. Pour remonter à la molécule active, il faut ensuite "décoder" la bibliothèque obtenue. Cette approche permet de mettre en évidence une activité biologique définie, pour un produit issu d'un mélange de quelques milliers de composés synthétisés.

Actuellement deux axes d'application pour la synthèse combinatoire apparaissent intéressants. D'une part la synthèse de molécules organiques en grand nombre et de grande diversité chimique. Par exemple, une réaction chimique décrite va être effectuée avec de multiples réactifs. Ces produits très différents sont testés et peuvent éventuellement permettre de découvrir une molécule avec une activité biologique intéressante. Cette diversité chimique issue de la synthèse combinatoire permet

d'atteindre de nouvelles espèces chimiques qui peuvent être le départ pour une étude plus approfondie.

D'autre part, la synthèse combinatoire peut servir à optimiser rapidement une molécule qui présente déjà une activité biologique intéressante. En effet, la synthèse d'un grand nombre de composés issus d'un squelette chimique commun permet de parcourir rapidement les modifications stériques et/ou fonctionnelles qui pourraient accroître l'activité biologique.

La synthèse sur support solide

Afin d'obtenir de bons rendements et de minimiser les réactions secondaires, les méthodes de synthèse sur support solide ont été largement développées.

Au départ, l'un des réactifs de la famille A est lié de façon covalente à un polymère insoluble, une bille de résine de polystyrène. Le second réactif est amené en solution et à la fin de la réaction, le produit A-B encore lié de façon covalente au support est récupéré par simple filtration. Dans ce type de méthode, un gros excès de réactif de la famille B peut être utilisé pour rendre les réactions rapides et totales, l'excès étant éliminé par filtration.

La bibliothèque ainsi obtenue sera testée en décrochant les composés de la résine ou même dans certains cas en gardant les produits sur leur support solide.

Pour identifier le ou les composés actifs d'un mélange, on joue sur la subdivision de la bibliothèque en une série de sous-bibliothèques préparées séparément.

Synthèse de type " mélange et séparation"

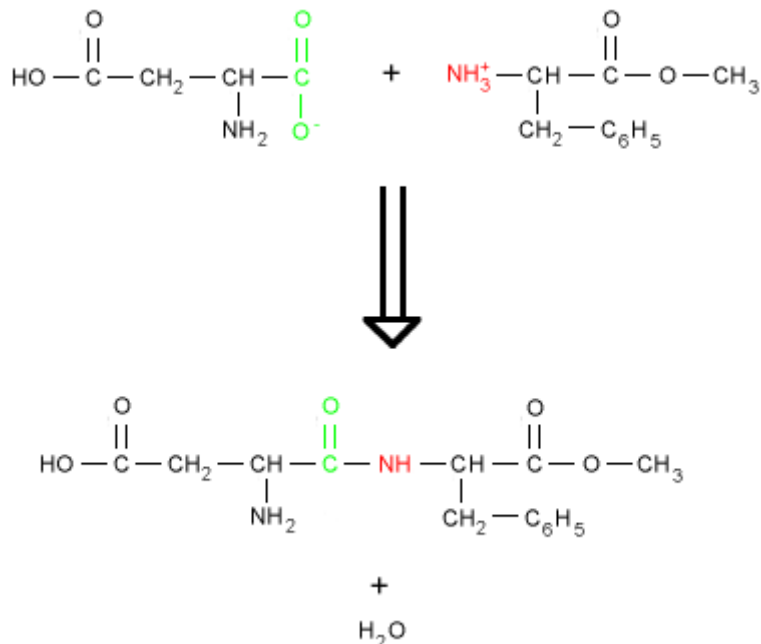
L'intérêt des méthodes de synthèse sur support solide est de pouvoir utiliser de gros excès de réactifs afin d'accélérer les réactions. Néanmoins, si l'on utilise les stratégies classiques de mélanges de produits, on se heurte au risque de voir les composés les plus réactifs du mélange être sur-représentés dans les molécules obtenues en fin de synthèse. Le fait que les espèces ne soient pas équitablement représentées pourrait masquer l'activité intéressante d'un des composants de la bibliothèque. Pour remédier à ce problème, une technique a été développée: la synthèse "partage/mélange" ou synthèse "une bille/une molécule".

Avant chaque étape combinatoire de couplage, les billes de polymères sont divisées en autant de lots que de réactifs introduits au cours de l'étape. Chaque lot est mis en réaction individuellement permettant d'employer un large excès de réactif. En fin de réaction, on remélange les billes de résine avant de les diviser à nouveau en lots pour l'étape suivante. En fin de synthèse, chaque bille aura suivi un chemin unique et portera à sa surface une seule espèce moléculaire contrairement à une synthèse incorporant un mélange de réactifs à chaque étape et générant des billes portant à leur surface un mélange des différents composés possibles.

Par exemple, cette méthode a souvent été appliquée à des molécules de type peptidique pouvant être reconnues par un anticorps monoclonal spécifique. Les billes de résines sont simplement étalées et mises en présence de l'anticorps. La ou les billes de résines répondant positivement à l'anticorps sont isolées et la structure du peptide reconnu est déterminée par séquençage. Voici le processus.

Une **liaison peptidique** est une liaison covalente entre un atome de carbone et un atome d'azote de deux acides aminés. La liaison est le résultat de la réaction entre la fonction COOH (fonction carboxyle) du premier acide aminé et la fonction NH₂ (fonction amine) du deuxième, avec comme produit secondaire une molécule H₂O (de l'eau)

Exemple : L'aspartame est un peptide produit de la liaison de deux acides aminés



Pour former le lien peptidique et en faire une bibliothèque :

Premièrement un «groupe de liaison» est chimiquement attaché à la bille de résine. .

Dans le lot 1 une réaction chimique permet à l'acide aminé A (via son groupe acide) à s'attacher au «groupe de liaison» sur la bille(en éliminant du HCl, H de l'acide aminé et Cl du «groupe de liaison») Le lot 2 contient l'acide aminé B. La bille contenant l'acide aminé A est lavé et ensuite mis en réaction avec l'acide aminé B pour former le dipeptide A-B lié à la bille. Le lien à la bille peut être brisé n'importe où et d'autres réactions de condensation permettant de créer des polypeptides.

La procédure suivante peut être plus extensive en faisant réagir les acides aminés A et B avec un «groupe de liaison» attaché à une bille chacun, donnant une bille A et une bille B. On sépare ensuite chaque acides aminés en 2 et on met une moitié de chaque dans 2 contenants. À la 2^e étape on fait réagir un contenant avec A, produisant une bille A-A et B-A. Le 2^e contenant réagit ensuite avec B et produit des billes A-B et B-B, donnant ainsi 4 (2 acides aminés^{2étapes}) dipeptides ; A-A, A-B, B-A, B-B. Si on commence avec 3 acides aminés A, B et C et on utilise 3 étapes on produira 27 dipeptides (3³). On sépare ensuite les dipeptides des billes et on les identifie à l'aide de spectromètre de masse et de la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire.

Conclusion

La synthèse combinatoire permet donc l'accès à une grande diversité de molécules avec une grande rapidité. Elle se base sur des réactions chimiques "robustes" ayant lieu essentiellement en phase hétérogène du fait de l'accrochage des molécules sur un polymère insoluble en général. Les bibliothèques de produits sont construites quasi exclusivement dans l'optique de tests biologiques, avec pour but la découverte de "touches" dans des domaines peu défrichés ou au contraire l'optimisation de molécules actives. Plus récemment, la synthèse combinatoire a évolué vers l'automatisation des réactions de la chimie organique en particulier sur support solide, dans l'optimisation de réactions de chimie sur support par la variation de divers paramètres (t°, solvant, catalyseurs...), ainsi que l'adaptation de réactions chimiques classiques à la phase solide. Enfin, la synthèse combinatoire évolue actuellement non pas vers la synthèse de mélange mais plutôt vers la synthèse simultanée et en parallèle d'un grand nombre de composés organiques grâce à une automatisation poussée.

La rapidité, le nombre important de molécules synthétisées, l'économie des étapes de purification et de caractérisation des produits par rapport à la méthode classique de "découverte d'un médicament" sont les raisons du succès et de l'essor de la chimie combinatoire.

Les anesthésiques

Un **anesthésique local** est un médicament qui inhibe de façon réversible la propagation des signaux (de douleur) le long des nerfs s'il est administré topiquement (contact direct) ou de façon sous-cutanée. Le SNC n'est pas atteint (sauf par la cocaïne) alors la personne est consciente.

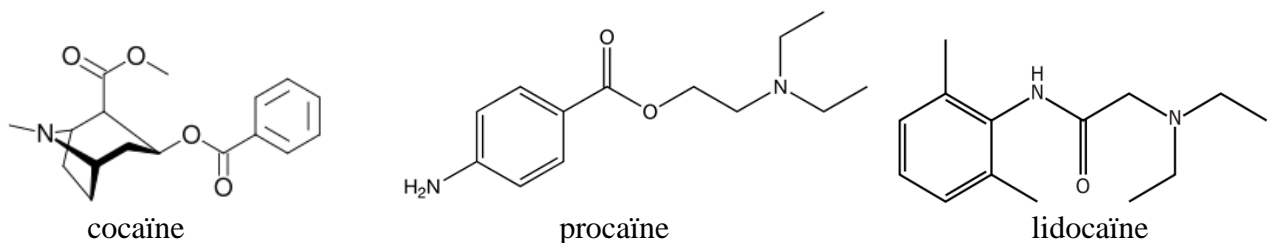
La cocaïne, le premier anesthésique, est utilisée depuis longtemps par les Indiens des Andes qui mâchent les feuilles de coca ou les consomment en infusion pour les aider à résister à la fatigue et à l'altitude et soulager la douleur. En 1855, le chimiste allemand Friedrich Gaedcke obtient des cristaux en distillant des feuilles de coca, il nomme cette substance *erythroxyline*. En 1860, le chimiste autrichien Albert Niemann isole le principe actif des feuilles de coca, la cocaïne et en décrit l'action anesthésique. Albert Niemann meurt peu de temps après et c'est un de ses collègues, Wilhelm Lossen qui trouve la formule brute en 1865, prouvant qu'il s'agit bien d'un alcaloïde. Dans les dix années qui suivent cette découverte, elle est utilisée pour les anesthésies locales et ophtalmologiques. Sigmund Freud fait quelques travaux sur ses effets et en conseille l'utilisation notamment comme aphrodisiaque ou comme traitement des dépendances à l'opium, à la morphine et à l'alcool, avant de la proscrire en 1887 dans l'article « Cocaïnomanie et cocaïnophobie ». C'est l'ophtalmologue Carl Koller, qui a essayé la cocaïne sur le conseil de Freud, et le physiologiste Leopold Königstein qui appliquent les observations déjà faites sur le produit et pratiquent avec succès une anesthésie locale en chirurgie humaine. Ils présentent leurs travaux à la *société des médecins de Vienne*, le 17 octobre 1884 dans un contexte où l'anesthésie locale est inconnue, la cocaïne est alors présentée comme « miraculeuse ». Dans la fin des années 1800, elle devient populaire et s'incorpore dans les cigares, cigarettes, chewing-gum et dans les boissons. Dès 1870, on voit apparaître la consommation populaire de vin dans lequel sont infusées préalablement des feuilles de coca. En 1871, le marché est dominé par une marque restée célèbre : le vin Mariani, du nom du pharmacien Angelo Mariani qui eut l'idée de commercialiser ce vin

associé à un médecin, Charles Fauvel, ce qui lui confère une légitimité médicale. De nombreuses personnalités des arts, de la littérature et de la politique apportent leur appui au vin Mariani. Citons les plus prestigieuses : Thomas Edison, Jules Verne, Émile Zola, le Prince de Galles et même le pape Léon XIII, qui ne quittait pas sa fiole.

Quant au Coca-Cola, il est créé à l'origine (en 1886) pour satisfaire à la demande du marché américain, celle d'une boisson populaire à base de cocaïne. En 1906, la proportion de cocaïne fut considérablement réduite (1/400e de grain par once de sirop), mais la cocaïne persista dans la composition de la boisson jusqu'en 1929. En 1914, l'essentiel des états américains ont réglementé l'usage et la distribution de cocaïne afin de réduire la criminalité pour en interdire peu à peu l'usage non-médical. Au milieu du XX^e siècle, elle n'est plus considérée comme un problème de santé publique.

La cocaïne et ses dérivés synthétiques fonctionnent en empêchant les signaux nerveux d'être transmis, plus précisément, il empêche l'action de l'acétylcholine, un neurotransmetteur qui permet à des signaux répétitifs de se propager dans les nerfs. Ils sont aussi vasoconstricteurs.

À cause des effets nocifs de la cocaïne (effets sur le cerveau, effets stimulants, ...) on a synthétisé des médicaments qui ont les propriétés anesthésiques sans les effets au cerveau ou l'effet stimulant. Deux des plus importants composés ayant ses propriétés sont la procaine (**Novocaïne**®) et la lidocaïne (**Xylocaïne**®). Les 2 ont une structure semblable à celle de la cocaïne. N.B. : les 3 contiennent un benzène et groupe amine tertiaire (R₃N)



La cocaïne, en plus de bloquer la douleur, agit comme un stimulant sur le SNC. Son usage médical est réservé à un usage topique en chirurgie buccale. Parce qu'elle est un vasoconstricteur, cela fait monter la pression et on ne peut donc pas l'utiliser comme anesthésique général. La cocaïne ne crée pas de dépendance physique, il n'y donc pas de tolérance, cependant elle cause une dépendance psychologique produisant un désir insatiable de prendre la drogue. En petite dose elle procure un sentiment agréable de

bien-être (soulagement de la fatigue, augmentation de la vigilance, force physique et réduis le sentiment de la faim). Si utilisée de façon régulière elle provoque une perte d'appétit, des troubles de personnalité sévères et une tendance accrue à la violence et au comportement anti-social.

La procaine donne un soulagement prolongé de la douleur et est efficace à provoquer la perte de sensation immédiatement avant une chirurgie dentaire. Lorsqu'injectée, elle agit relativement rapidement. C'est donc un anesthésique local efficace, non-toxique et non-irritant.

La lidocaïne est utilisée topiquement comme anesthésique local pour provoquer une perte de sensation avant une chirurgie ou autres procédures douloureuses. C'est plus puissant que la procaine et a des effets secondaires (démangeaisons et enflures). On l'utilise parfois pour diminuer la douleur des brûlures.

Anesthésique général

L'anesthésie générale est un acte médical dont l'objectif principal est la suspension temporaire et réversible de la conscience et de la sensibilité douloureuse, obtenue à l'aide de médicaments administrés par voie intraveineuse et/ou par inhalation.

L'objectif, permettre la réalisation sans mémorisation et sans douleur des interventions chirurgicales et de certains examens invasifs douloureux. Voici des exemples.

Noms	formule	avantages	désavantages
oxyde nitreux ou protoxyde d'azote ou gaz hilarant	(N ₂ O)	capable d'induire un niveau profond d'anesthésie si une [O ₂] adéquate est maintenue.	pas un anesthésique puissant, provoque une désinhibition et un état d'euphorie, ce qui fait qu'on en abuse et en fait un usage récréatif
éther diéthylique ou éthoxyéthane	(C ₂ H ₅ -O-C ₂ H ₅)	inflammable	endommage le foie, toxique et faible marge d'erreur entre dose anesthésiante et dose létale
cyclopropane	(C ₃ H ₆)	enlève la douleur des chirurgies	Très inflammable, peut exploser
trichlorométhane ou chloroforme	(CHCl ₃)	anesthésique général puissant	très explosif lorsque mélangé avec l'air, très inflammable, cause des maux de têtes et des vomissements
l'halothane ou 2-bromo-2-chloro-1,1,1-trifluoroéthane	(CHClBrCF ₃)	(largement utilisé), inflammable, anesthésique général puissant, récupération rapide et non-irritant	lent à donner l'effet anesthésique et est un CFC donc est dommageable pour la couche d'ozone.

Pression partielle

Pour que le patient ne meurt pas de manque d'oxygène, il faut qu'il y ait une concentration suffisante d'O₂. Il faut donc bien connaître les principes de pression partielles des gaz. La loi de Dalton dit que la pression totale d'un mélange de gaz est la somme des pressions partielles de chaque gaz. ($P_t = P_A + P_B + P_C + \dots$)

Le rapport pression partielle de A sur pression totale est égal au rapport nb de moles de A sur nb total de moles qui est égale au rapport volume de A sur volume total.

$$\frac{\text{pression partielle de A } (P_A)}{\text{pression totale } (P_t)} = \frac{\text{nb de moles de A } (n_A)}{\text{nb total de moles } (n_t)} = \frac{\text{volume de A}}{\text{volume total}}$$

Pression partielle est la fraction molaire (pourcentage, rapport, ...) d'un gaz (nb de moles, volume) multipliée par la pression totale. C'est la pression qu'exercerait le gaz s'il était

seul. fraction molaire $(X_A) = \frac{(n_A)}{(n_t)}$; Si $\frac{(P_A)}{(P_t)} = (X_A)$, donc $P_A = X_A P_t$

Exemple : L'air sec est composé à 78,0% d'azote, 21,0% d'oxygène et 1,00% d'autres gaz (argon, CO₂, ...). Si la pression atmosphérique de l'air est de 102,7 kPa, quelle est la pression partielle exercée par chacun des gaz ?

$P_A = X_A P_t$ donc $P_{\text{azote}} = 78,0\% \text{ de } 102,7 \text{ kPa} = 80,1 \text{ kPa}$:

$P_{\text{oxygène}} = 21,0\% \text{ de } 102,7 \text{ kPa} = 21,6 \text{ kPa}$; $P_{\text{autres}} = 1,0\% \text{ de } 102,7 \text{ kPa} = 1,0 \text{ kPa}$

Les drogues psychotropes

Un **psychotrope** est une substance chimique qui agit principalement sur l'état du système nerveux central en y modifiant certains processus biochimique et physiologique cérébraux. En altérant de la sorte les fonctions du cerveau, un psychotrope induit des modifications de la perception, des sensations, de l'humeur, de la conscience ou d'autres fonctions psychologiques et comportementales.

L'acide lysergique diéthylamide (N, N-diéthyllysergamide), communément appelé **LSD**, est un psychotrope hallucinogène illégal et semi-synthétique. L'abréviation LSD vient de l'allemand : « Lysergesäurediäthylamid ». Le LSD est un psychotrope de la classe des perturbateurs ou psychodysléptiques et possède des propriétés hallucinogènes. Le LSD est vu comme l'une des drogues les plus puissantes : une dose de 25 microgrammes est souvent suffisante pour amener un effet pharmacologique, l'état hallucinatoire (hallucinations, altération des perceptions) apparaissent avec des doses dépassant 100 microgrammes. Le LSD n'entraîne aucune dépendance physique ou psychique. Le LSD ne conduit à aucune accoutumance à long terme mais à une importante accoutumance à court terme. Cette accoutumance provient probablement de la diminution de la quantité de neuromédiateurs (essentiellement la sérotonine) libérables par les neurones car une grande partie de ces neuromédiateurs ont déjà été libérés à travers les synapses lors des effets psychoactifs du LSD. Cette accoutumance disparaît progressivement d'où son qualificatif de *cyclique*. Cette accoutumance est croisée avec d'autres hallucinogènes comme la mescaline, la psilocybine. Du fait de son caractère hallucinogène, les effets du LSD peuvent varier en fonction de nombreux facteurs tels que les expériences passées, l'état d'esprit et l'environnement au moment de la prise, ainsi que la puissance de la dose. Le LSD agit sur les connexions entre les neurones qui régulent les fonctions intellectuelles. Les premiers effets du LSD surviennent généralement entre trente minutes et deux heures après l'ingestion, bien que certains usagers puissent ressentir les premiers effets après dix minutes seulement. L'utilisateur novice peut ne pas se sentir « partir ». La période active peut durer jusqu'à dix heures voire douze heures. La montée s'effectue par « paliers ».

Il convient de préciser que même si le LSD est considéré comme un hallucinogène dans le sens où il perturbe l'ensemble des cinq sens, il est rare qu'il génère de véritables

hallucinations visuelles (dans le sens de voir des choses qui ne sont pas là). Le LSD génère ce qu'il est plus correct d'appeler des illusions : déformation des motifs géométriques en mouvement, couleurs plus lumineuses, traînées colorées derrière les objets en déplacement, etc. Il génère donc des modifications sensorielles dans leur ensemble : hallucinations, confusion des sens (ou synesthésie, sensation de voir les sons et d'entendre les couleurs), perte de la notion du temps.

Le LSD étant un produit psycho-actif, les effets recherchés peuvent parfois se transformer en *bad trip*. En effet, ceux-ci sont souvent attribuables à un état psychologique et un environnement immédiat négatif lors de la consommation. Des sentiments tels que l'anxiété, la colère et la haine procurent souvent un *bad trip*. Cette expérience peut avoir des effets psychologiques négatifs, tels la paranoïa et la dépression, longtemps après la consommation. À court terme, il entraîne fous rires, euphorie, crampes musculaires, tremblements, incoordination, accélération du rythme cardiaque (tachycardie), transpiration, hypertension, dilatation de la pupille (mydriase), nausées, vomissements. Chez la femme, il entraîne des contractions utérines pouvant entraîner un avortement. Les effets psychiques inclut perceptions visuelles de type pseudo-hallucinatoire (l'utilisateur sait que la perception n'est pas réelle), des distorsions spatio-temporelles, des perceptions déformées du corps. Lorsque les effets s'estompent - *descente* - la fatigue apparaît et peut générer un état dépressif. Le LSD possède des particularités du fait de son puissant caractère hallucinogène et peut générer des accidents psychiatriques graves et durables dès la première prise, ainsi que des troubles de la perception. On parle alors de « syndrome post-hallucinatoire persistant », comme angoisses, phobies, état confusionnel, dépression ou bouffées délirantes aiguës. Elle peut aussi amorcer la schizophrénie chez les personnes déjà sujettes à la maladie.

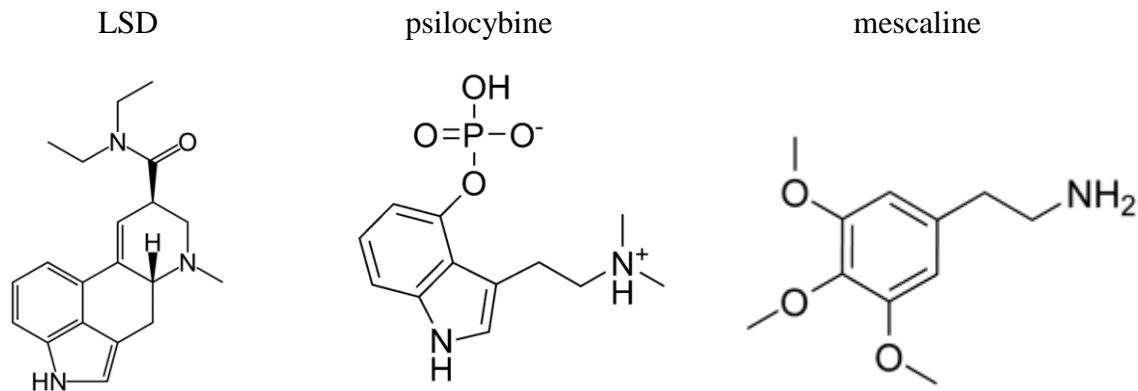
De même, il existe un *effet retour* ou *effet d'écho* ou *retour d'acide* ou *flash back* qui replace brièvement l'utilisateur dans l'état généré par la consommation de LSD sans en consommer, et ce plusieurs mois après la dernière prise.

Aucune mort directement imputable au LSD n'a été recensée mais son usage peut avoir entraîné des morts par accidents ou suicide. Même si on manque d'études sur le sujet, certains estiment que la dose létale orale chez l'homme se situe entre 0,2 mg/kg et plus de 1 mg/kg.

La psilocybine et la psilocine sont les principales molécules actives des champignons que l'on nomme communément *hallucinogènes*. La **psilocybine** est un ester d'acide phosphorique, le 4-hydroxydiméthyltryptamine et un alcaloïde de type indole avec un radical d'acide phosphorique qui est le principe actif de certains champignons hallucinogènes. Elle a été isolée chez les psilocybes. Un effet psychotrope apparaît dès 1 mg de psilocybine même si les doses courantes varient de 4 mg à 10 mg . Les effets durent entre 4 et 6 heures en fonction du dosage et du mode d'administration. Par voie sublinguale, les effets se font sentir 15 à 30 minutes après la prise. La psilocybine est un hallucinogène. Elle modifie les perceptions de celui qui en consomme et peut, par exemple, induire des distorsions visuelles, auditives, donner une impression de fusion entre différents sens (synesthésies), provoquer un état euphorique, extatique, etc. L'ivresse lors de fortes doses est caractérisée par des visions extraordinairement colorées, en mouvements kaléidoscopiques où l'utilisateur se perd dans un monde imaginaire. Les effets incluent des troubles de l'humeur, des sensations de détachement physique, une mydriase accompagnée quelquefois de nausées. Dans le cas d'un bad trip, les effets seront plutôt négatifs, l'euphorie et l'extase pouvant laisser place à l'angoisse et la peur. La psilocybine ne provoque pas de dépendance physique, et sa toxicité est quasi nulle. En revanche comme toute substance hallucinogène elle peut être la cause d'accidents psychiatriques graves et durables, parfois dès la première prise. On parle alors de « syndrome post-hallucinoire persistant », à savoir angoisses, phobies, état confusionnel, dépression voire bouffées délirantes aiguës. Aussi, on le confond souvent avec d'autres champignons qui eux sont toxiques !

La **mescaline** (3,4,5-triméthoxyphénéthylamine) est un alcaloïde utilisé comme drogue hallucinogène provenant des cactus peyotl. La demi-vie est de l'ordre de 6 heures. La plus grande partie est éliminée par l'urine. Elle agit sur les récepteurs de sérotonine. Le dosage effectif est 200 - 500 mg (3,75 mg/kg) avec des effets qui durent jusqu'à 12 heures. Ce dosage en fait une drogue à faible activité comparée aux quelques dizaines de microgrammes de celui du LSD. Les effets psychiques et d'altération de la perception sont : euphorie, hallucinations visuelles de type psychédélique, auditives, perception déformée du corps, troubles de la concentration, désorientation, altération de la mémoire immédiate. L'effet est amplifié lorsque pris avec l'alcool.

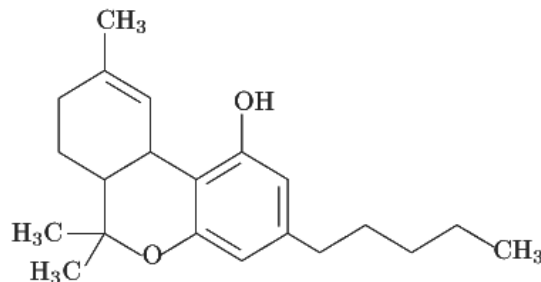
Chacune de ses trois drogues ont des structures semblables incluant un indole (non fermé pour la mescaline). L'indole est un composé organique aromatique hétérocyclique. Le nom *indole* est dérivé de l'indigo, un pigment bleu dont la molécule contient deux groupement indoles soudés. Il peut être décrit schématiquement comme étant formé d'un cycle benzénique et d'un cycle pyrrole accolés. (un **pyrrole** est un hétérocycle aromatique à cinq atomes, dont un atome d'azote).



La marijuana (ou cannabis) est un faible hallucinogène, avec des effets similaires à l'alcool. Le haschisch, fait à partir de la résine de la plante (*cannabis sativa*) est environ 5 fois plus puissant que la marijuana. Le delta-9-**tétrahydrocannabinol** dont l'acronyme est **THC**, est la molécule la plus connue contenue dans le cannabis. Le tétrahydrocannabinol possède un caractère psychotrope. La dose active est extrêmement variable d'un individu à l'autre et en fonction du mode de consommation. Il est essentiellement fumé (ce qui détruit ou isomérise une fraction significative du produit actif), parfois ingéré. Comme il s'oxyde rapidement, la conservation du cannabis sous forme d'herbe nécessite un séchage complet et soigneux. La résine (haschisch) est plus stable dans la mesure où le THC est mieux protégé de l'oxygène et de l'humidité de par la structure *dense*. Les effets à court terme sont variables selon le mode d'usage, les effets apparaissent de quelques secondes (inhalation) à plusieurs heures (ingestion).
Généralement : euphorie, excitation ; relaxation, sensation de flottement ; facilitation d'introspection, de la communication (notamment en groupe) ; perception particulière de la musique ; stimule l'appétit ; sommeil.

Des doses plus fortes peuvent induire une augmentation de la perception auditive et visuelle (diminution de l'inhibition latente), qui peuvent engendrer des hallucinations et conduire au *bad trip*. D'une manière générale, les effets varient en intensité et en durée, en fonction du mode de consommation, du taux de THC ainsi que du sujet, de son état physique et moral. Le cannabis altère la mémoire immédiate et peut donc diminuer les capacités d'apprentissage. L'usage de cannabis peut traduire un mal-être psychique - parfois insoupçonné - pouvant se transformer en paranoïa, crises d'angoisses, sentiment d'oppression. Il existe aussi quelques cas de psychose cannabique aiguë.

Au niveau neuro-psychiatrique, la substance peut diminuer l'attention et aggraver des troubles psychiques. Un syndrome amotivationnel (démotivation) peut apparaître, ainsi que : manque d'estime de soi, intempérance, dépression et tendances suicidaires. Il existe une corrélation entre l'usage prolongé du cannabis et la dépression chez certains patients. À long terme, même si les effets ont encore besoin d'être étudiés, on cite cependant des affections durables des voies respiratoires similaires au tabac : toux, cancer bronchique, bronchite chronique, emphysème (du fait d'inhalations profondes et prolongées). Par ailleurs, l'inhalation de la combustion de produits de coupe parfois présents dans le haschich expose l'utilisateur à des risques aussi aléatoires que néfastes. L'herbe est parfois elle aussi coupée à l'eau, au sable voire au verre pillé afin d'alourdir la masse et donc d'augmenter les prix. Une faible dépendance physique existe mais elle n'est généralement pas perçue comme addictive, du fait du faible taux d'accoutumance. Des cas de dépendance psychologique ont été constatés, notamment lors d'une utilisation chronique. Il faut cependant signaler qu'une dépendance physique au tabac, utilisé dans la confection du joint, se manifeste très souvent chez les fumeurs réguliers de cannabis. Cependant, un joint peut également être confectionné uniquement avec la substance.



Devrait-on légaliser la marijuana ?

Arguments en faveur	Arguments contre
<p data-bbox="418 254 610 285" style="text-align: center;">Usage médical</p> <p data-bbox="237 306 802 722">il y a des recherches qui sont faites sur les effets médicaux du cannabis. On sait déjà que cela aide à prévenir le vomissement (effet antiémétique), sert d'analgésique pour les traitement de chimiothérapie contre le cancer et le SIDA, aide au traitement des glaucomes, de l'épilepsie, de la maladie de Parkinson et de la chorée de Huntington</p>	<p data-bbox="971 254 1230 285" style="text-align: center;">Coût pour la société</p> <p data-bbox="820 306 1365 449">À cause des risques accrus de maladies du cœur, et de cancer liés au fait de fumer la marijuana. Aussi</p>
<p data-bbox="334 747 708 779" style="text-align: center;">Diminution du taux de crime</p> <p data-bbox="237 800 732 888">Les policiers pourront concentrer leurs efforts sur d'autres crimes.</p>	<p data-bbox="859 747 1344 835" style="text-align: center;">Le cannabis pourrait entraîner la consommation de drogues plus dures.</p>
<p data-bbox="391 911 647 942" style="text-align: center;">Liberté individuelle</p>	<p data-bbox="829 911 1377 999" style="text-align: center;">Augmentation des risques de conduite dangereuse du à l'intoxication au cannabis</p>