

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF - M'SILA

**FACULTE DES SCIENCES
DEPARTEMENT DE CHIMIE
N° :.....**



DOMAINE : SCIENCE DE LA MATIERE

FILIERE : CHIMIE

OPTION : CHIMIE ORGANIQUE

Mémoire présenté pour l'obtention

Du diplôme de Master Académique

Par: BEN MOHAMMED Amina

Intitulé :

Soutenu devant le jury composé de:

ETUDE HISTORIQUE ET DENOMINATION

DES MEDICAMENTS PSYCHOTROPES

- LES ANTI-EPILEPTIQUES -

Nom et prénom de l'enseignant

Université

A . DJRIOU

Université Mohamed BOUDIAF - M'SILA

Président

M.D . LADGHEM CHICOUCHE

Université Mohamed BOUDIAF - M'SILA

Rapporteur

S. YOUSFI

Université Mohamed BOUDIAF - M'SILA

Examineur

Année universitaire : 2021 /2022

Remerciement

*Je remercie DIEU le tout puissant pour m'avoir donné le courage,
la patience et la force morale et physique*

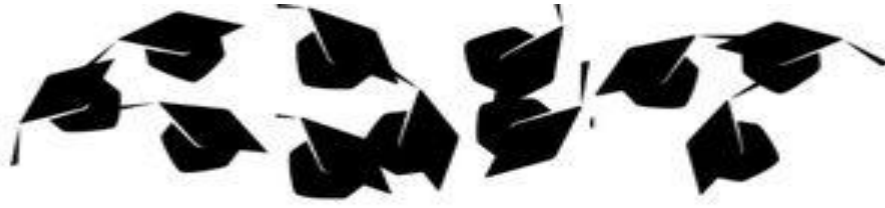
Je remercie le docteur LADGHAM CHICOUCHE Mohamed Djamel

Pour ses conseils et orientations pour élaborer ce mémoire

*Je voudrais remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de
loin à ce travail*

Merci





DEDICACES

Je dédie se travail a mes enfants

Mohamed Islam et Wissam



SOMMAIRE	Page
Remerciement	
DEDICACES	
Résumé	
Introduction	1
Chapitre I : Histoire de la nomenclature des molécules organiques	
I-1- Historique	3
I-2- Objectifs de l'IUPAC	4
I-3- Les deux types de nomenclature	4
I-4- Définitions de la nomenclature	6
I-5- Règles de nomenclature en chimie organique	6
I-6- La nomenclature des médicaments	10
I-7- Classification des médicaments	10
Chapitre II : Les médicaments psychotropes	
II-1- Un psychotrope	15
II-2- Action d'un médicament psychotrope	16
II-3- Les différentes familles de médicaments à effet psychotrope	17
II-3-1 Les antiépileptiques	17
II-3-2 Les neuroleptiques	20
II-3-3 Les antidépresseurs	22
II-3-4 Les régulateurs de l'humeurs	23
II-3-5 Les tranquillisants	25
II-3-6 Les somnifères	26
CHAPITRE III : Les médicaments anti-épileptiques	
III-1-Définitions	32
III-2- La nomenclature des hétérocycles	33
III-3- Règles de nomenclature de Hantzsch-Widman	33
III-3-1 Système monocyclique	34
III-3-2 Système bicyclique: hétérocycle accolé à un cycle benzénique	34
III-4- Les anti épileptiques les plus commercialisés en ALGERIE	37
III-4-1 LAMOTRIGINE	37
III-4-1-a Introduction	37
III-4-1-b Histoire du LAMOTRIGINE	37

III-4-1-c Produit mis en marché	38
III-4-1 -d Formule et nomenclature	38
III-4-2 PHENOBARBITAL	39
III-4-2-a Introduction	39
III-4-2-b Histoire du PHENOBARBITALE	40
III-4-2-c Produit mis en marché	42
III-4-2-d Formule et nomenclature	43
III-4-3 ACIDE VALPROÏQUE	44
III-5-3-a Introduction	44
III-4-3-b Histoire de L'ACIDE VALPROÏQUE	45
III-4-3-c Produit mis en marché	45
III-4-3-d Formule et nomenclature	46
III-4-4 TEGRETOL	47
III-4-4-a Introduction	47
III-4-4-b Histoire du TEGRETOL	48
III-4-4-c Produit mis en marché	48
III-4-4-d Formule et nomenclature	48
III-4-5 GABAPENTINE	49
III-4-5-a Introduction	49
III-4-5-b Histoire du GABAPENTINE	50
III-4-5-c Produit mis en marché	51
III-4-5-d Formule et nomenclature	51
III-4-6- PREGABALINE	52
III-5-6-a Introduction	52
III-5-6-b Histoire du PREGABALINE	52
III-5-6-c Produit mis en marché	53
III-5-6-d Formule et nomenclature	54
III-4-7- LEVETIRACETAM	55
III-4-7- a Introduction	55
III-4-7-b Histoire du LEVETIRACETAM	55
III-4-7-c Produit mis en marché	56
III-4-7-d Formule et nomenclature	56
III-4-8- CLONAZEPAM	57
III-4-8-a Introduction	57
III-4-8-b Histoire du CLONAZEPAM	58
III-4-8-c Produit mis au marcher	59

III-4-8-d Formule et nomenclature	60
III-4-9- DIAZEPAM	61
III-4-9-a Introduction	61
III-4-9-b Histoire du DIAZEPAM	62
III-4-9-c Produit mis en marché	62
III-4-9-d Formule et nomenclature	63
CONCLUSION	64

La liste des tableaux

N°	Titre du tableau	page
I-1	le groupe principal et les groupes secondaires	7
I-2	préfixe correspondant au nombre de carbones	8
I-3	préfixe correspondant au nombre de chaines secondaires	8
II-1	Classification des antiépileptiques selon l'ordre d'apparition.	18
II-2	Classification des antiépileptiques selon la structure chimique	19
II-3	Classification des antiépileptiques selon le mécanisme d'action	20
II-4	tableau récapitulatif des médicaments psychotropes par nom commercial et par nom générique	30
III-1	les préfixes et leurs ordres relatif (O > S > Se > N >....).	33
III-2	les différentes terminaisons pour le système de Hantzsch- Widman	33
III-3	Nomenclature des fonctions classées par ordre de priorité.	36

La liste des figures

N°	Titre de la figure	page
1	Le logo officiel de l'Union internationale de chimie pure et appliquée (IUPAC)	5
2	les échanges des substances entre les norones	15

Liste des abréviations

I.U.P.A.C: (International Union of Pure and Applied Chemistry) L'Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée

IACS : (International Association of Chemistry societies) l'Association Internationale des Sociétés de Chimie,

DCI : Dénomination Commune Internationale

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ATC: (Anatomical Therapeutic Chemical) Système de classification anatomique, thérapeutique et chimique

CBZ : La carbamazépine

AMM: Autorisation de Mise sur le Marché

GABA : l'acide gamma-amino-butyrique

QT: temps déterminé sur l'électrocardiogramme

M (g/mol) : Masse molaire

GHB : gamma hydroxybutyrate

RESUME

Historiquement la chimie organique fut définie comme étant la chimie du vivant par opposition aux autres chimies; La grande diversité des composés organiques nécessite l'emploi d'une nomenclature systématique, c'est à dire fixer des règles permettant un langage commun entre tous les chimistes. Ces règles sont établies et révisées périodiquement par l'Union Internationale de la Chimie Pure et Appliquée (IUPAC).

Comme dans notre étude historique et de la dénomination des médicaments psychotropes spécifiquement LES ANTI EPILEPTIQUES qui agit sur les mécanismes neurobiologiques du cerveau.

Dans le 1er chapitre l'histoire de la nomenclature des molécules et la création de l'IUPAC en 1919 et les deux types de nomenclature.

Puis la nomenclature en chimie organique et des produits médicamenteux et leurs classifications.

En suite on a choisie les psychotropes spécifiquement les anti épileptiques pour faire une étude historique et commerciale en suite nomenclature selon l'IUPAC de tous les médicaments commercialisés en Algérie

Pour conclure que un médicament au cours de sa vie, va connaître plusieurs dénominations, un nom chimique, un nom générique (**DCI**) et un nom de marque...

Introduction générale

Introduction générale :

Introduction:

En tant qu'outil important pour nous permettre d'accéder à la connaissance du monde qui nous entoure, la chimie — l'étude de la matière et des règles qui régissent les changements qu'elle effectue — s'est développée lentement jusque vers la fin du XVIII^e siècle. A cette époque, en se basant sur ses études du phénomène de la combustion, Antoine-Laurent de Lavoisier apporta des indices que les compositions chimiques pouvaient être déterminées par l'identification et la mesure des quantités d'eau, de dioxyde de carbone et d'autres matières produites lorsque les substances sont brûlées dans l'air.

À cette époque, la science de la chimie comportait déjà deux grandes divisions: l'une traitant des substances obtenues des sources naturelles ou vivantes, et l'autre traitant des substances dérivées de la matière non vivante. Il s'agissait respectivement de la chimie organique et de la chimie inorganique.

Les études de la combustion ont rapidement établies que les composés dérivés de sources naturelles comportaient toujours du carbone. Ceci a amené une nouvelle définition de la chimie organique: l'étude des composés du carbone. Cette définition est encore utilisée aujourd'hui.

Chapitre I :
La nomenclature des molécules organiques

I-1- Historique

Une analyse historique montre qu'il est difficile de séparer la nomenclature de l'avancée des découvertes en chimie. Des premiers éléments de nomenclature sont apparus très tôt, puisque les mots de matière, substance, élément, atome, apparaissent dès le VI^e siècle avant J.-C. Mais le terme de « gas » n'a été introduit qu'au début du XVII^e siècle, par Jan Baptist Van Helmont (1579-1644), et c'est au début des années 1780 que Louis-Bernard Guyton de Morveau (1737-1816), dans son *Mémoire sur les dénominations chimiques, la nécessité d'en perfectionner le système et les règles pour y parvenir*, condamne les noms pittoresques venant de l'alchimie, disant que « la dénomination d'un composé chimique n'est claire et exacte qu'autant qu'elle rappelle les parties composantes par des noms conformes à leur nature ». On voit alors apparaître, et c'est un grand progrès, des noms comme le muriate barotique, résultant de l'action de l'acide muriatique (notre acide chlorhydrique) sur la barote (notre baryte). Antoine Laurent de Lavoisier (1743-1794), qui a joué un rôle de premier plan dans la chimie moderne, est sans doute le savant qui a contribué le plus efficacement à fonder la nomenclature chimique. Cela apparaît dans son *Mémoire sur la nécessité de réformer et de perfectionner la nomenclature de la chimie* (1787) : « Nous aurons [...] trois choses à distinguer dans toute science physique : la série des faits qui constitue la science ; les idées qui rappellent les faits ; les mots qui les expriment. Le mot doit faire naître l'idée ; l'idée doit peindre le fait ; ce sont trois empreintes d'un même cachet [...] La perfection de la nomenclature de la chimie [...] consiste à rendre les idées et les faits dans leur exacte vérité [...] ». Il faut ajouter au XVIII^e siècle les noms de Claude Louis Berthollet (1748-1822) et Antoine François de Fourcroy (1755-1809), et au XIX^e siècle ceux de Jöns Jacob Berzelius (1777-1848), Justus von Liebig (1803-1873), Jean-Baptiste Dumas (1800-1884) et Alfred Werner (1866-1919). C'est d'ailleurs au XIX^e siècle que, du fait de la systématisation de la chimie organique, le besoin d'une nomenclature rationnelle est apparu, et L'Union internationale de chimie pure et appliquée (IUPAC), créée en 1919, a été formée par des chimistes de l'industrie et du milieu universitaire. Ces chimistes ont reconnu le besoin d'une normalisation internationale des poids, des mesures, des noms et des symboles en chimie. Son prédécesseur, l'Association internationale des sociétés de chimie (IACS), s'était réuni à Paris en 1911 et avait jeté les bases des objectifs de normalisation sur lesquels l'IUPAC centrerait plus tard ses travaux.

I-2- Objectifs de l'IUPAC

- Favoriser le développement durable
- Fournir un langage commun pour la chimie
- Plaider pour le libre échange d'informations scientifiques
- Élaborer des recommandations pour établir une nomenclature et une terminologie non ambiguës, uniformes et cohérentes pour des domaines scientifiques spécifiques, y compris la dénomination de nouveaux éléments dans le tableau périodique
- Élaborer des recommandations pour la normalisation des méthodes de mesure, des poids atomiques et de nombreuses autres données évaluées de manière critique
- Publier des rapports techniques, des revues, des livres, des bases de données et d'autres ressources d'information qui facilitent la conduite de recherches scientifiques, de conférences et la remise de prix pour la reconnaissance de l'excellence scientifique.

I-3- Les deux types de nomenclature :

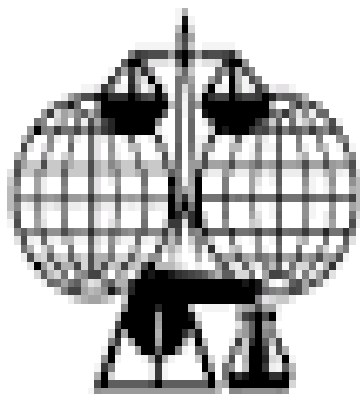
L'une concerne des noms arbitraires, et inclut les noms des éléments comme le carbone ou l'hydrogène, ainsi que des abréviations de laboratoire. On les appelle noms *vulgaires* ou *triviaux*, et cela sans notion péjorative. Ces noms étant souvent la base de la nomenclature systématique, comme ceux des éléments, ou étant des noms de substances qui sont ou ont été importants dans la vie de tous les jours (acide stéarique, composant des bougies ; acide picrique, explosif ; indigo, colorant ; cholestérol). L'autre est la *nomenclature systématique*, et résulte de règles bien définies. Cette dualité est toujours en vigueur, et l'I.U.P.A.C n'exige pas un nom unique pour toutes les substances (elle accepte, par exemple, acide acétique, trivial, et acide éthanoïque, systématique).

De toute façon, l'I.U.P.A.C. se contente de conseiller, ce qui explique, par exemple, que bien peu, même parmi les chimistes, savent que le nom systématique du composé NH_3 , n'est pas *ammoniac* mais *azane* !

La nomenclature systématique est à la chimie ce qu'est la grammaire à une langue : elle apporte un ensemble de règles plus ou moins rigides permettant de décrire la composition et la structure d'un composé chimique. Les noms et les formules sont ainsi

construits à partir de blocs que l'on assemble pour transmettre ces informations. Quand la science chimique progresse, ces noms systématiques deviennent souvent ambigus : la nomenclature est donc en constante évolution pour lever ces ambiguïtés en ajoutant des précisions (numérotation, stéréochimie), et construire les noms de nouveaux types de composés qui sont synthétisés. Enfin, la nomenclature vient.

La chimie organique est un domaine de la chimie qui est consacré à l'étude des molécules contenant du carbone, celle-ci pouvant concerner leurs structures, leurs propriétés, leurs compositions ainsi que leurs réactions et leurs modes de préparation. Elle représente la base de la biochimie qui porte sur l'étude des molécules d'origine naturelle et de leurs interactions. Elle donne lieu à de nombreuses applications dans le monde industriel (industries des matériaux, des colorants, des médicaments...etc), ce qui lui confère un rôle économique de premier plan.



INTERNATIONAL UNION OF
PURE AND APPLIED CHEMISTRY

Figure I- 1:Le logo officiel de l'Union internationale de chimie pure et appliquée (IUPAC)

I-4- La nomenclature des molécules organiques :

La nomenclature est un ensemble de règles permettant de nommer d'un composé donné, en précisant l'enchaînement de ses atomes de carbone, ainsi que la nature et la position des différentes fonctions qu'il renferme. La nomenclature permet de :

- a) Trouver le nom d'une molécule connaissant la structure.
- b) Trouver la structure d'une molécule connaissant le nom.

La chimie organique crée des molécules longues et souvent complexes pour, lesquelles il semble très compliqué de donner un nom ou de construire la molécule à partir de son nom. La grande diversité des composés organiques nécessite l'emploi d'une nomenclature systématique, c'est à dire fixer des règles permettant un langage commun entre tous les chimistes. Ces règles sont établies et révisées périodiquement par l'Union Internationale de la Chimie Pure et Appliquée (IUPAC). De même, on utilise pour certains composés organiques des noms triviaux qui sont en rapport avec leurs natures et/ou leurs origines. Quelques règles permettent de trouver rapidement le lien nom molécules et sans ambiguïté, c'est à dire que tout le monde doit nommer la même molécule avec le même nom.

I-5- Règles de nomenclature en chimie organique

Groupement ou fonction ou groupement fonctionnel : c'est une partie de la molécule comportant au moins un hétéro atome (Ex OH, CO₂H, CN, ...). Hétéro atome
Radical : tout atome différent de C et H. : c'est une partie de la molécule composé de C et H (Ex CH₃, CH₂CH₃, ...). Substituant : nom général d'une partie de la molécule (peut être radical ou groupement).

Etape 1 : Repérer le groupe principal et les groupes secondaires

Le groupe principal est le plus haut dans le tableau des priorités ci-dessous :

Fonction	Nom si prioritaire	Nom si non prioritaire
Acide carboxylique	Acide - oïque	-
Ester	-oate de -yle	oxycarbonyl
Chlorure d'Alcyle	Chlorure chlorocarbonyl	de oyle
Amide	-amide	carbonyl
Aldéhyde	-ale	oxo
Cétone	-one	oxo
Alcool	-ol	hydroxy
Amine	-amine	amino

Tableau I- 1 : le groupe principal et les groupes secondaires

Etape 2 : Repérer les insaturations (liaisons doubles, triples)

- Si pas d'insaturation : le nom comporte – an- avant le nom de la fonction principale
- S'il y a des liaisons doubles($C=C$) , le nom comporte – en- avant le nom de la fonction principale
- S'il y a des liaisons triples ($C \equiv C$) , le nom comporte –yn - avant le nom de la fonction principale

Etape 3 : Repérer la chaîne carbonée principale

Cette chaîne est la plus longue chaîne comportant la fonction principale et le maximum d'insaturations (liaison doubles/triples).

Le nom de la molécule comportera un préfixe dépendant du nombre de carbones sur la chaîne principale

Nombre de C	Préfixe
1	Méth
2	éth
3	Prop
4	But
5	Pent
6	Hex
7	Hept
8	Oct
9	Non
10	Déc

Tableau I- 2 : préfixe correspondant au nombre de carbones

Etape 4 : Repérer les chaînes secondaires et les nommer

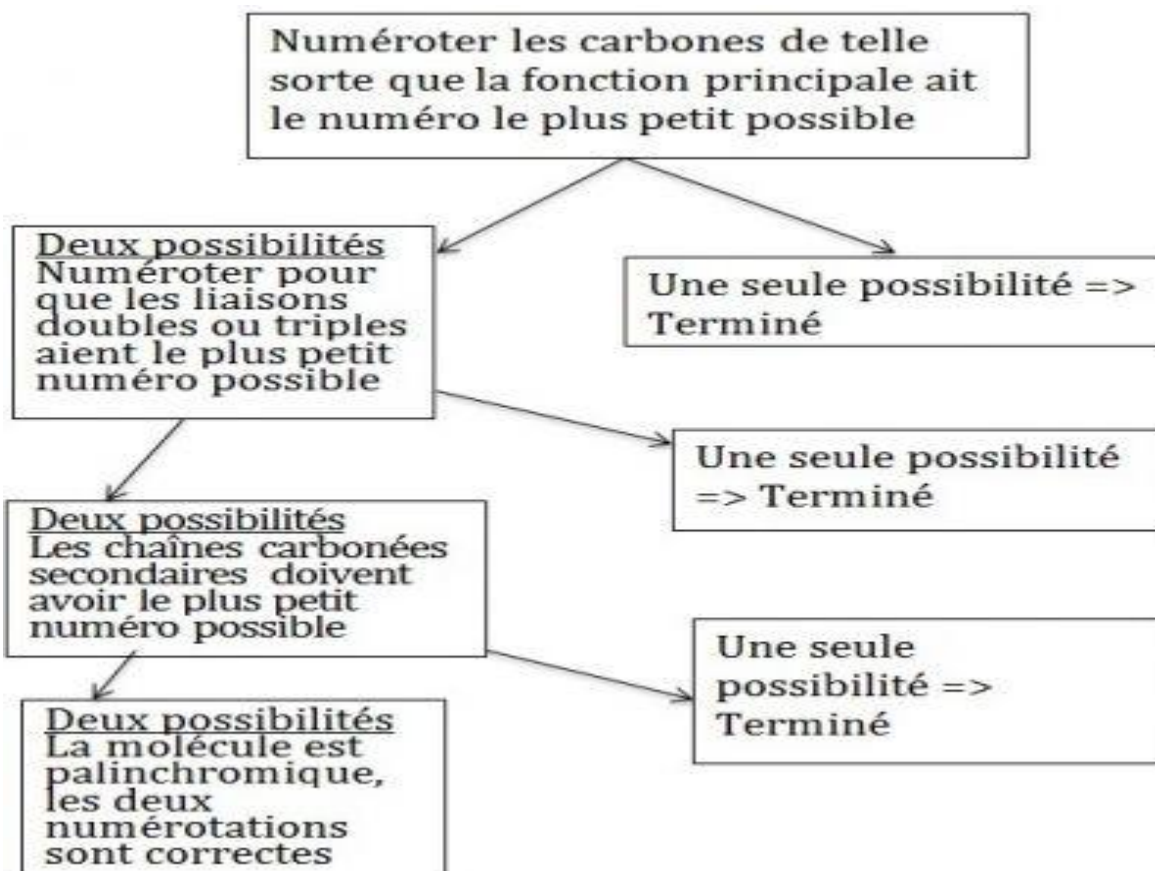
A la fin du nom de chaque chaîne secondaire, ajouter le suffixe - yl. On compte ensuite le nombre de ramifications identiques et on ajoute un préfixe devant le nom de la chaîne secondaire, ce qui évite de répéter le nom de chaque chaîne.

Nombre de chaînes secondaires identiques	1	2	3	4	5	6
Préfixes	-	di-	-tri	tétra	penta	hexa

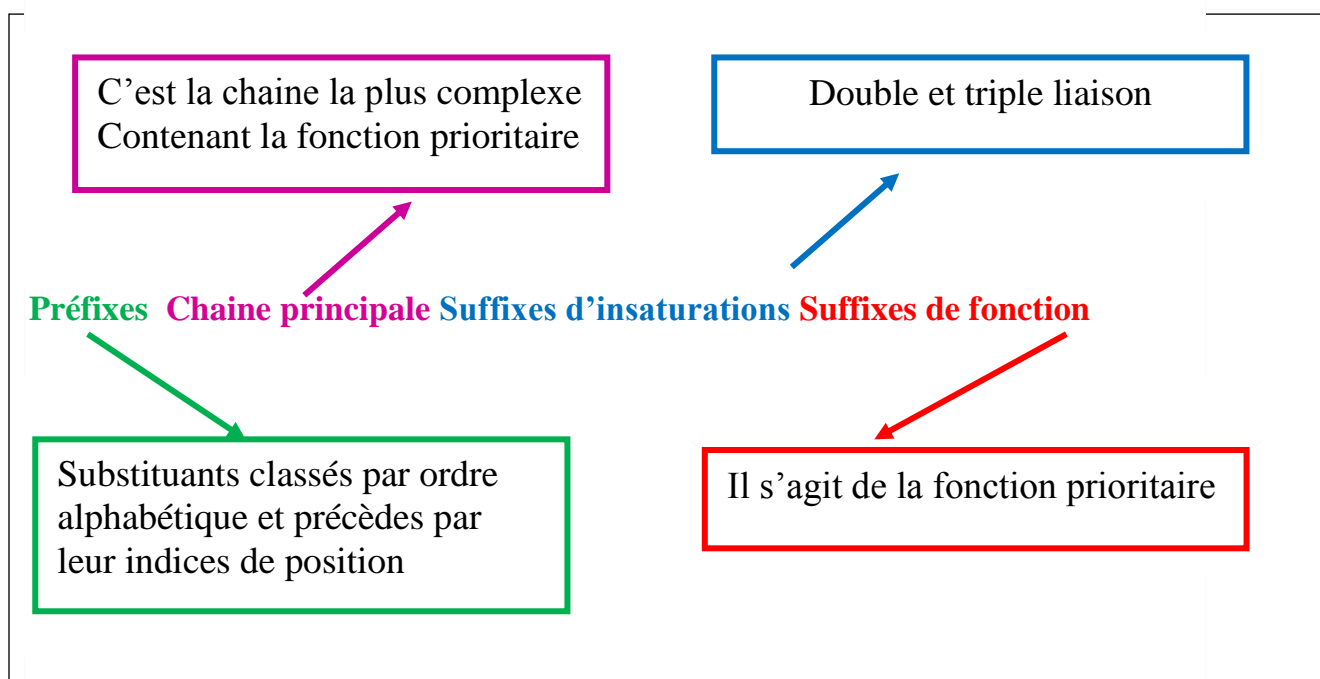
Tableau I- 3 : préfixe correspondant au nombre de chaînes secondaires

Etape 5 : Numérotter la chaîne principale

Numérotter les carbones de 1 à n de telle sorte que :



Etape 6 : Former le nom en respectant le format suivant



Chaque élément est précédé

- Du numéro de carbone sur lequel est situé l'élément
- D'un préfixe si un élément identique est présent plusieurs fois (préfixes calculés à l'étape 4).

I-6- La nomenclature des médicaments

Un médicament au cours de sa vie, va connaître plusieurs dénominations : Un nom chimique, un DCI nom générique et un nom de marque...

– **Le nom chimique** (ou scientifique) correspond à celui de la substance qui compose le médicament. Il est surtout utilisé par les chercheurs ;

– **Le nom DCI** est en fait sa Dénomination Commune Internationale. Celle-ci est attribuée par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) – et non choisie par le fabricant. Elle n'est pas le fruit du hasard. Elle est composée à partir de segments-clés qui renseignent notamment sur l'origine et le mode d'action pharmacologique du produit. La DCI n'appartient à personne. Elle doit être prononçable dans toutes les langues, et c'est elle qui permet d'identifier une substance dans tous les pays ;

– **Le nom de marque** (qualifié aussi de commercial ou de pharmaceutique) en revanche, est choisi par le producteur du médicament. Cette appellation est généralement courte et facile à mémoriser. On appelle **médicament princeps** la première version d'un médicament lorsqu'un laboratoire le développe et le fabrique. Ce laboratoire donne un nom « **commercial** » à ce médicament princeps lorsqu'il lance sa commercialisation (Mise sur le marché). Ainsi, ce laboratoire fabricant a une priorité, et un brevet protège le médicament princeps et son nom, c'est une marque déposée. Ce nom commercial signalé par le signe ®.

Mais à la différence du nom commercial, le nom générique pourra différer d'un pays à l'autre.

I-7- Classification des médicaments

On peut définir des classes de médicaments de différentes manières : classes selon leurs origines, leurs compositions ou leurs structures chimiques, classes pharmacologiques selon leurs actions sur l'organisme, classes thérapeutiques selon les pathologies traitées. En fait, aucune classification ne permet de couvrir de manière satisfaisante pour le médecin l'ensemble des médicaments.

On a donc recours à un système hétérogène de classes pharmaco thérapeutiques qui allient les mécanismes d'action et l'effet thérapeutique. La plus répandue est la classification ATC, qui a l'avantage d'être internationale mais qui est loin d'être parfaite. Aussi, bien souvent, la classification utilisée est conçue selon le but poursuivi.

Les classes thérapeutiques, ou classes pharmacologiques, désignent les différentes familles de médicaments _ Classification générale_. Elles sont :

Analgésiques et Anti-inflammatoires

Antibiotiques et Antibactériens

Antituberculeux et Antilépreux

Antimycosiques

Antiviraux

Cardiologie

Dermatologie

Diététique et Nutrition

Endocrinologie

Gastro-entérologie et hépatologie

Gynécologie obstétrique et contraception

Hématologie

Immunologie Allergologie

Médicaments des troubles métaboliques

Neurologie

Ophtalmologie

Oto-rhino-laryngologie

Parasitologie

Pneumologie

Psychiatrie

Réanimation toxicologie

Rhumatologie

Stomatologie

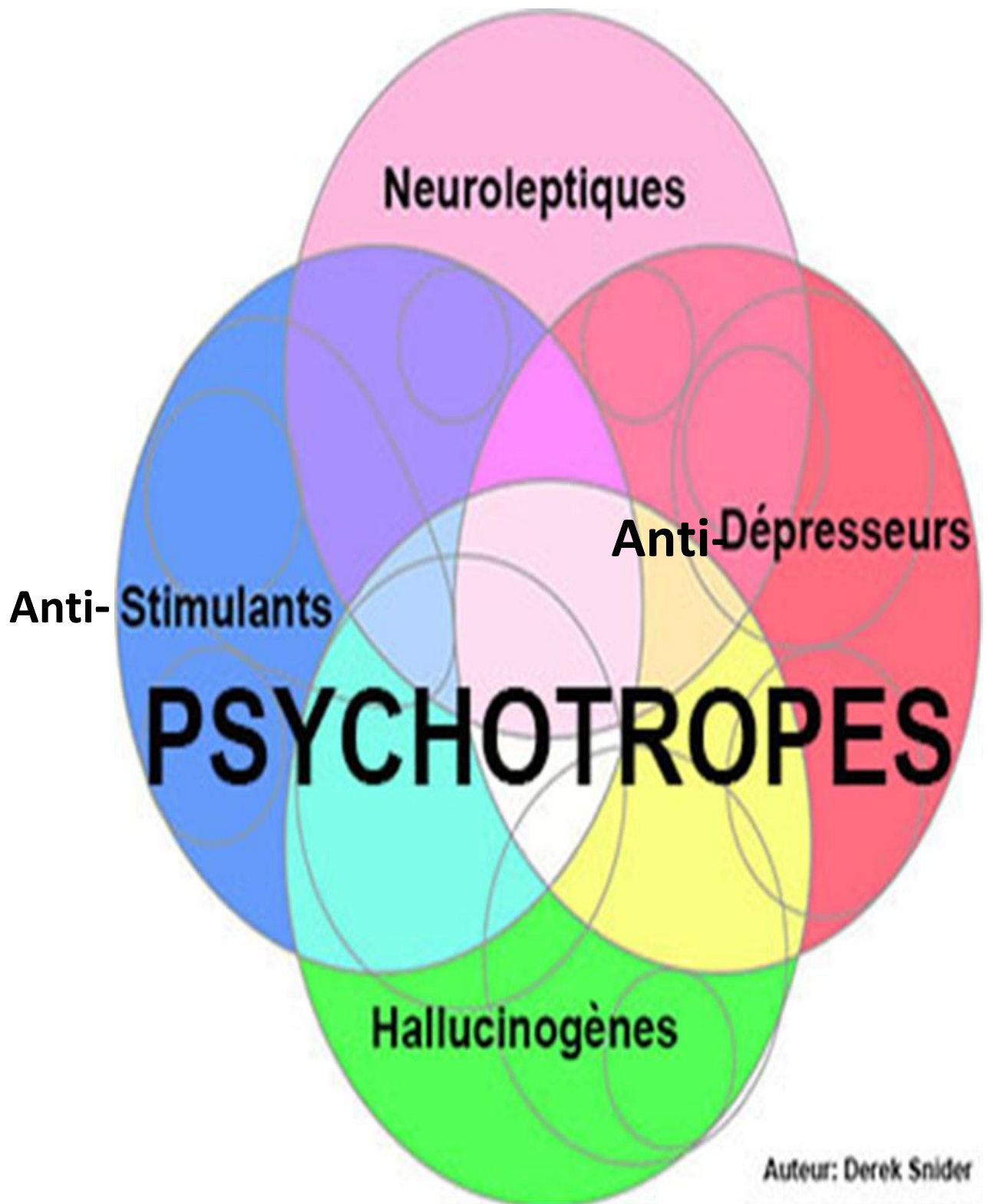
Urologie

Vaccins, immunoglobulines, sérothérapie

Cancérologie

Anesthésiques locaux

Chapitre II : Les médicaments psychotropes



II-1- Un psychotrope

C'est un médicament qui agit sur les mécanismes neurobiologiques du cerveau afin d'améliorer les troubles ou les dysfonctionnements de l'activité psychique.

Au niveau du système nerveux, l'activité psychique se traduit par des réactions biochimiques au sein des cellules nerveuses (appelées « neurones »). Les neurones synthétisent des substances appelées neurotransmetteurs (ou neuromédiateurs), dont les plus connus sont : la dopamine, la sérotonine et la noradrénaline.

Ces neuromédiateurs interviennent dans le fonctionnement normal des neurones mais peuvent aussi, lorsqu'ils sont en quantité anormalement importante ou au contraire insuffisante, entraîner des troubles, qui se manifestent par certaines pathologies comme la schizophrénie, les troubles de l'humeur ou les troubles anxieux. Ce fonctionnement est d'une grande complexité, car il fait intervenir de nombreux systèmes biochimiques.

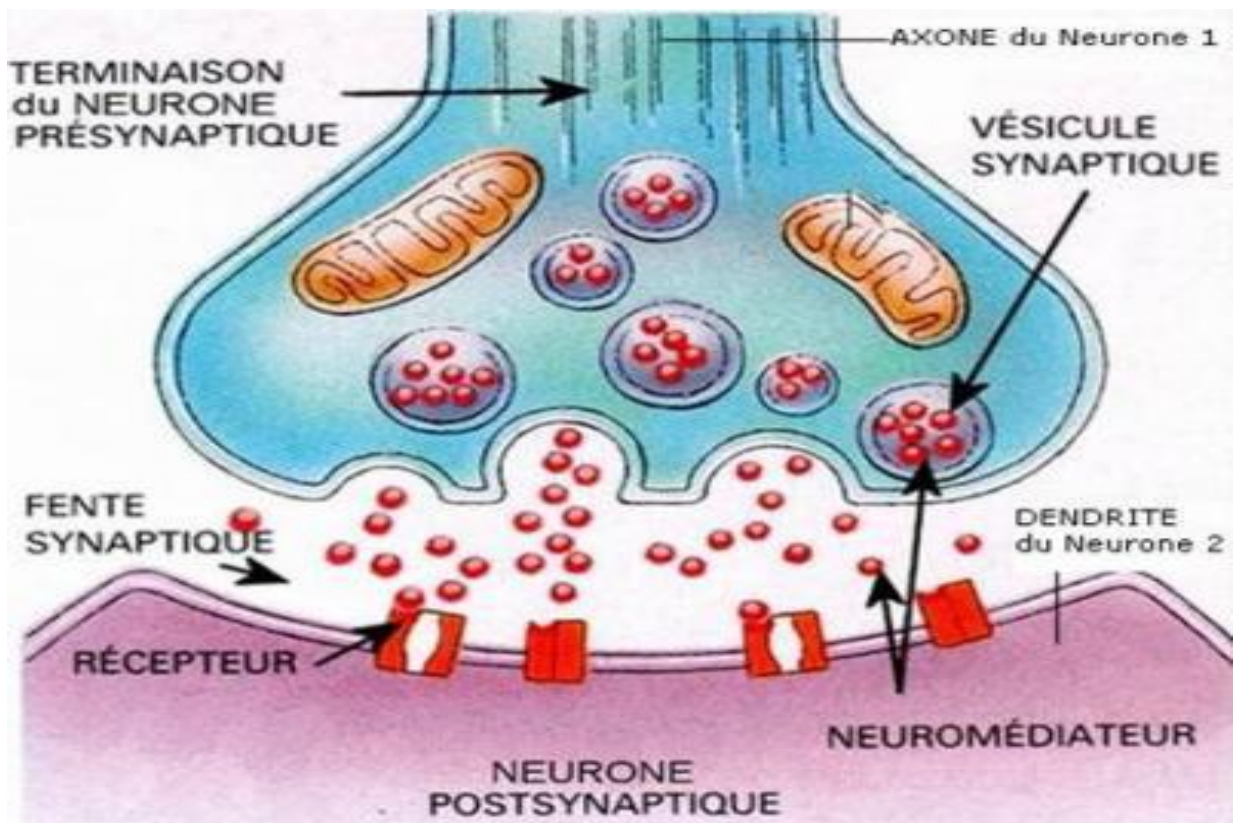


Figure II- 2 : Les échanges des substances entre les neurones

La recherche scientifique a pu démontrer que des anomalies de biologie cérébrale étaient associées aux troubles psychiques. On sait par exemple que des anomalies du système sérotoninergique (c'est-à-dire l'ensemble des neurones qui utilisent la sérotonine comme neurotransmetteur) sont observées à la fois dans les troubles de l'humeur, dans les troubles psychotiques et schizophréniques et dans les troubles anxieux.

Les médicaments psychotropes modulent les effets des neurotransmetteurs : ils améliorent ou stabilisent les anomalies de fonctionnement des cellules nerveuses.

Toutefois, il faut être très prudent sur les liens de causalité. En effet, si certains antidépresseurs ont un effet sur les neurotransmetteurs comme la sérotonine, cela ne signifie pas que la cause de la dépression est un manque de sérotonine. « Un niveau bas de sérotonine ne cause pas la dépression, pas plus qu'un niveau bas d'aspirine ne cause un mal de tête.

II-2- Action d'un médicament psychotrope

Les médicaments psychotropes, suivant leurs propriétés spécifiques, se fixent au niveau des récepteurs neuronaux et entraînent des modifications biochimiques dans le but d'améliorer la neurotransmission.

Bien qu'on ne connaisse pas parfaitement le mécanisme d'action de ces médicaments, on sait identifier leurs effets et les utiliser pour soulager les troubles psychiques. On sait quel type de médicament sera efficace pour un trouble donné et quelles précautions sont à prendre avec chaque médicament. Tous les médicaments, en particulier les neuroleptiques, n'agissent pas sur les mêmes récepteurs, ce qui explique la variabilité des réponses à ces médicaments.

La mise au point d'une nouvelle molécule nécessite au moins dix années de recherches cliniques, pendant lesquelles toutes les informations sont recensées et font l'objet de nombreuses expertises et essais cliniques, avant la mise sur le marché.

Après sa commercialisation, un nouveau médicament fait l'objet d'une surveillance continue par les centres régionaux de Pharmacovigilance. Tout effet grave ou inattendu causé par un médicament doit être signalé rapidement par tout personnel soignant.

II-3- Les différentes familles de médicaments à effet psychotrope :

On distingue cinq grandes classes de médicaments :

II-3-1 Les antiépileptiques**A-Définition des antiépileptiques**

Ce sont des médicaments capables de supprimer ou de diminuer la fréquence ou la sévérité des crises épileptiques chez l'homme, ou seulement capables de modifier l'allure de la crise ou les composantes psychiques qui peuvent accompagner la maladie épileptique

Un antiépileptique idéal doit avoir un large spectre d'activité pour être efficace sur plusieurs types de crises, ne doit pas être toxique pour l'organisme et doit avoir un faible taux d'interactions avec les autres médicaments. De plus, il se doit d'avoir une demi-vie relativement longue. Et naturellement, il doit supprimer le développement du réseau épileptogène et neutraliser les foyers épileptiques.

B- Historique

Pendant plusieurs décennies, le traitement de la maladie épileptique a reposé sur l'utilisation de quatre principaux médicaments anti-épileptiques (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, vaproate de sodium) mis sur le marché entre les années 1910 et 1960, ainsi que sur quelques anti-épileptiques d'appoint (primidone, éthosuximide, benzodiazépines), eux aussi mis sur le marché depuis plus de 30 ans. Jusqu'au début des années 1990, l'arsenal thérapeutique anti-épileptique n'a guère évolué en dehors d'adaptations galéniques ou pharmacocinétiques des anti-épileptiques existants (formes à libération prolongée, fosphénytoïne, ...) et de la commercialisation du progabide, un agoniste du récepteur GABA-A retiré du marché en raison de la survenue d'effets indésirables hépatiques sévères. Depuis 1990 et surtout depuis 1995, la pharmacopée anti-épileptique s'est enrichie de la mise sur le marché de huit nouveaux anti-épileptiques (vigabatrin, gabapentine, felbamate, lamotrigine, tiagabine, topiramate, oxcarbazépine, lévétiracétam).

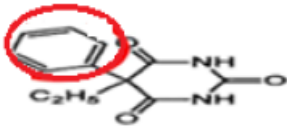
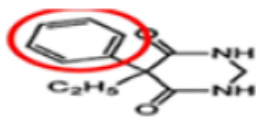
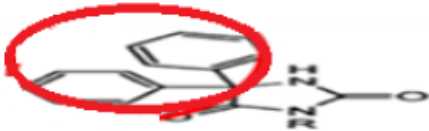

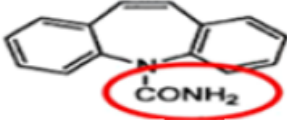
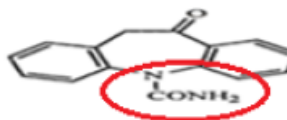
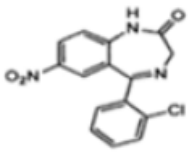
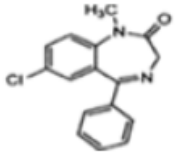
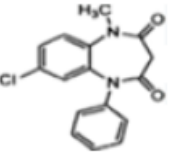
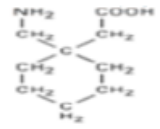
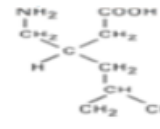
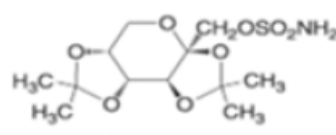
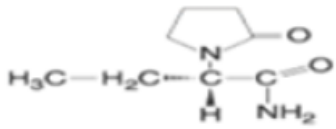
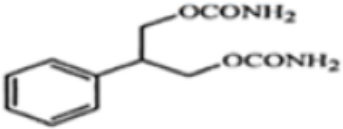
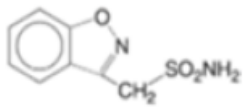
C- Classification des antiépileptiques

L'apparition de nombreuses molécules à structures diverses, rend peu commode une classification des antiépileptique, bien qu'il n'existe pas de classification de ces médicament, il est possible de les répartir selon l'ordre chronologique d'apparition (Tableau II-1), selon la structure chimique (Tableau II-2) et selon le mécanisme d'action (Tableau II-3).

Classification selon la chronologie**Tableau II-1** : Classification des antiépileptiques selon l'ordre d'apparition.

Molécules de 1 ^{ère} génération (AE classiques ou anciens)	Molécules de 2 ^{ème} génération (AE nouveaux, après 1990)	Molécules de 3 ^{ème} génération (AE nouveaux)
Phénobarbital (1912)	Vigabatrin (1991)	Lévétiracétam (2001)
Phénytoïne (1938)	Gabapentine (1995)	Prégabaline (2004)
Triméthadione (1946, retiré)	Felbamate (1996)	Zonisamide (2005)
Primidone (1953)	Lamotrigine (1996)	Stiripentol (2003)
Carbamazépine (1960, 1974 comme AE)	Tiagabine (1997)	Lacosamide (2008)
Ethosuximide (1962)	Topiramate (1998)	Rufinamide (développée en 2004 et approuvé en 2009)
Acide valproïque (1967)	Fosphénytoïne (1999)	Rétigabine (2011)
Benzodiazépines (diazépam , clonazépam et clobazam)	Oxcarbazépine (2000)	
Progabide (1984, retiré)		

Classification selon la structure chimique**Tableau II-2** : Classification des antiépileptiques selon la structure chimique

<p>Barbituriques (Position 5 : phényle)</p>	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>Phénobarbital</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>primidone</p> </div> </div>
<p>Hydantoïnes (Position 5: phényle ou autre aromatique)</p>	<div style="text-align: center;">  <p>Phénytoïne</p> </div>
<p>Succinimides (Position 5 : Substituants Alkyls)</p>	<div style="text-align: center;">  <p>Edhosuximide</p> </div>
<p>Iminostilbènes (Position 5 : carbmyl)</p>	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>Carbamazépine</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Oxcarbazépine</p> </div> </div>
<p>Acides carboxyliques (Activité max 5 à 8 C)</p>	<div style="text-align: center;"> $\begin{array}{l} \text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \\ \text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \end{array} \left. \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right\} \text{CH} - \text{COOH}$ <p>Acide valporique</p> </div>
<p>Benzodiazépines AE</p>	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>Clonazépan</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Diazépan</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Clobazam</p> </div> </div>
<p>Dérivés du GABA</p>	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> $\text{CH}_2 = \text{CH} - \underset{\text{NH}_2}{\text{CH}} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{COOH}$ <p>Vigabatria</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Gabapentia</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Pregabalia</p> </div> </div>
<p>Monosaccharide</p>	<div style="text-align: center;">  <p>Topiramate</p> </div>
<p>Dérivé pyrrolidine</p>	<div style="text-align: center;">  <p>Levetiracetam</p> </div>
<p>Autres</p>	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>Felbamate</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Zonisamide</p> </div> </div>

Classification selon le mécanisme d'action

Tableau II-3 : Classification des antiépileptiques selon le mécanisme d'action

Cible et mécanisme d'action	Exemples d'anti-épileptiques
Action sur canaux sodiques	
- Blocage en stabilisant l'état d'inactivation rapide	Carbamazépine, Phénytoïne, Lamotrigine
- Blocage en stabilisant l'état d'inactivation lent	Lacosamide
Action sur canaux calciques	
- Blocage des canaux actifs à haute tension (type P/Q)	Gabapentine, Prégabaline
- Blocage des canaux actifs à faible tension (type T)	Ethosuximide
Actions en rapport avec le GABA	
- Activation des récepteurs GABA-A	Phénobarbital, benzodiazépines
- Blocage des transporteurs du GABA	Tiagabine
- Inhibition de la GABA transaminase	Vigabatrin
Actions sur SV2A	
- Modulation de SV2A	Lévitracétam
- Autres	
Actions sur canaux potassiques	Rétigabine

II-3-2 Les neuroleptiques et/ou antipsychotiques

A- Définition d'un neuroleptique

Pour le Petit Dictionnaire Larousse, « c'est un médicament psychotrope utilisé dans le traitement des psychoses ». Pour le dictionnaire Hachette, « c'est un médicament qui exerce une action sédatrice sur le système nerveux ».

Comme tout médicament, en dehors de leur formule chimique, les neuroleptiques se définissent d'abord par leurs effets thérapeutiques, leurs effets indésirables, les indications et les contre-indications qu'ils présentent. Dans une maladie telle que la schizophrénie, le neuroleptique est indispensable mais insuffisant lorsqu'il est utilisé seul : indispensable car il possède des propriétés thérapeutiques remarquables ; insuffisant car cette prescription ne peut s'envisager que dans le cadre d'une prise en charge globale (soutien psychothérapeutique, réinsertion sociale, hospitalisation)

B- Historique

La thérapie médicamenteuse de la psychose a vu le jour avec la découverte des effets de la Chlorpromazine en 1952. Ce n'est que trois ans plus tard, en 1955, que le terme de neuroleptique, se traduisant littéralement par « qui prend le nerf », est utilisé.

A cette époque, Jean Delay et Pierre Deniker proposent comme indication de la Chlorpromazine le traitement des épisodes aigus des psychoses. En effet, il a été observé une réduction des phénomènes aigus et de l'agitation et d'autre part, une Clémentine Nordon amélioration du contact des malades. Suite à ces observations, ces deux psychiatres français définissent en 1957 les caractéristiques psychophysiologiques des neuroleptiques :

- Création d'un état d'indifférence psychomotrice ; neutralité émotionnelle
- Réduction des symptômes psychotiques aigus et chroniques (angoisse, hallucinations, autisme)
- Efficacité vis-à-vis des états d'excitation et d'agitation
- Production d'effets secondaires neurologiques : extrapyramidaux et neurovégétatifs
- Action sous corticale prédominante Par la suite, ils différencient deux types de schizophrénies : les formes délirantes et agitées qui sont prises en charge en première intention par la Chlorpromazine et les formes avec adynamie et indifférence qui, elles, ont pour traitement des molécules ayant une propriété désinhibitrice comme la Réserpine, découverte en 1954 .

Une troisième molécule est découverte en 1958 : l'Halopéridol, faisant partie de la classe des butyrophénones. Ces thérapeutiques ont révolutionné le traitement de la schizophrénie, qui n'était jusqu'alors prise en charge que par la sédation ou la contention physique. En parallèle, les effets secondaires et/ou indésirables ont été décrits. Ils seront détaillés par la suite. Les effets neurologiques, décrits dans la définition du neuroleptique, apparaissent à ce moment inévitable. Ce n'est qu'avec la découverte, dans les années 1990, de la nouvelle génération de neuroleptiques, que la tolérance neurologique des traitements s'est vue améliorée.

C- Classification des neuroleptiques

Les neuroleptiques ne constituent pas un ensemble de molécules homogènes, de ce fait la classification de ces médicaments est une tâche sibylline. De plus, une même molécule peut avoir plusieurs effets et ceux-ci varient selon la dose. Cependant on peut les classer selon plusieurs critères : soit selon leurs effets cliniques soit selon leur structure

chimique. Néanmoins on considère que le second critère est le plus pertinent dans la mesure où les effets cliniques des neuroleptiques découlent de leur structure chimique et de leur profil d'action sur les différents récepteurs même si la structure chimique ne permet pas de prédire avec exactitude les effets thérapeutiques d'un médicament

II-3-3 Les antidépresseurs

A-Définition

Les antidépresseurs sont des médicaments qui soulagent les symptômes de la dépression et améliorent l'humeur du patient. Il existe plusieurs familles d'antidépresseurs prescrites en fonction du patient et du type de dépression dont il souffre. Ces médicaments sont généralement associés à une prise en charge psychothérapeutique.

Les antidépresseurs rééquilibrent le fonctionnement de certains circuits de neurones impliqués dans les symptômes de la dépression. Chez les personnes dépressives, un déséquilibre de certains neurotransmetteurs a été constaté. Les chercheurs ont alors mis au point des médicaments permettant de moduler les concentrations de ces neurotransmetteurs.

Après quelques semaines de traitement, les antidépresseurs aident généralement à retrouver le sommeil, l'appétit, un regain d'énergie, du plaisir et des pensées positives. Contrairement aux idées reçues, ils ne créent aucune dépendance.

B- Historique

Avant les années 1950, les opioïdes, l'amphétamine et la méthamphétamine ont été couramment utilisés comme antidépresseurs. Leur utilisation a ensuite été limitée à cause de leur nature addictive et de leurs effets secondaires. Les antidépresseurs de type métamphétamine (pervitine) ont été très largement utilisés par les soldats lors de la Seconde Guerre mondiale, notamment les Allemands et les Finlandais, mais aussi les Japonais.

La découverte de l'action antidépressive de l'iproniazide par N. Kline (1958) et de l'imipramine par R. Kuhn (1957) est relativement récente. Depuis, diverses familles d'antidépresseurs ont été décrites : inhibiteurs de recapture de la sérotonine ou de la noradrénaline et inhibiteurs de la mono-amine-oxydase. Les antidépresseurs les plus récents ont moins d'effets secondaires et d'effets contraires que les précédents.

C- Classification des médicaments antidépresseurs

Tous les médicaments antidépresseurs ont une efficacité similaire contre la dépression, mais certains semblent plus indiqués pour soulager également les signes associés, tels que l'anxiété, la fatigue ou l'excitation. Le médecin peut en changer au bout de quelques semaines si l'efficacité obtenue n'est pas suffisante ou si les effets indésirables sont trop gênants. Les antidépresseurs appartiennent pour l'essentiel à trois familles :

- Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine
- les antidépresseurs de première génération (imipraminiques)
- les autres antidépresseurs.

Les antidépresseurs sont également classés selon leur action stimulante ou sédatrice. Cette classification repose essentiellement sur les observations faites par les praticiens au cours des années. Ces effets sédatifs ou stimulants varient selon les substances, les patients et les types de dépression. Une dépression entraînant des insomnies peut être soignée par des antidépresseurs sédatifs, alors qu'une dépression provoquant une durée du sommeil anormalement importante (hypersomnie) peut justifier l'utilisation d'un antidépresseur stimulant.

II-3-4 Les régulateurs de l'humeur ou normothymiques**A-Définition**

Un stabilisateur de l'humeur (aussi connu sous les termes génériques thymorégulateur, normothymique, psychorégulateur ou psychoisoleptique) est un médicament psychotrope utilisé pour soigner les troubles de l'humeur caractérisés par des changements d'humeur intenses, comme ceux observés chez les personnes souffrant de trouble bipolaire.

Utilisés dans le cadre du trouble bipolaire pour la stabilisation au long cours de l'humeur, les thymorégulateurs peuvent également être utilisés dans les épisodes aigus de manie, d'hypomanie et de dépression ainsi qu'au cours des états mixtes. Plusieurs médicaments anticonvulsivants, utilisés pour contrôler l'épilepsie, sont aussi efficaces dans le traitement de la manie et de la bipolarité. Chez certains patients, un stabilisateur de l'humeur ne sera pas suffisant et devra être combiné avec d'autres médicaments, tels des

neuroleptiques. Les thymorégulateurs sont également utilisés pour traiter le trouble de la personnalité borderline et la schizophrénie dysthymique.

Un médicament est considéré comme un régulateur de l'humeur s'il présente trois propriétés :

- 1) soigner un épisode aigu maniaque ou dépressif.
- 2) prévenir les rechutes.
- 3) ne pas aggraver la dépression ou la manie et ne pas aboutir à une accélération des cycles.

B- Historique

L'histoire des sels de lithium qui ont révolutionné la vie des patients maniaco-dépressifs (comme premier thymorégulateur), mais aussi ouvert la voie de la psychopharmacologie et bouleversé l'épistémologie psychiatrique (comme premier psychotrope).

Découvert en 1817 par Arfvedson, le lithium est un métal blanc. Cation alcalin, il possède le numéro atomique 3 dans la classification périodique de Mendeleïev. Après le sodium, il est le métal qui connaît le plus d'applications. On doit au Britannique Garrod la première publication en 1859, sur l'intérêt du lithium dans le traitement de la maladie goutteuse : « un à quatre grains dilués dans l'eau » pour dissoudre les cristaux d'urate. Quelques années plus tôt (1841), Lipowitz avait montré que l'on obtient une solution d'urate de lithium quand on ajoute du lithium à l'acide urique dans l'eau.

En 1853, Charcot consacre sa thèse de médecine à la goutte (diathèse urique), une maladie intercurrente touchant les articulations avec des phases de rémission et d'exacerbation, des variations saisonnières (« plus les chaleurs de l'été que l'hiver ») et une influence des règles (certaines patientes « prétendent souffrir surtout à chaque époque menstruelle »). Il observe deux périodes d'âge de début « la première s'étend de 20 à 30 ans ; la seconde, de 40 à 60 ans »

C- Classification des médicaments normothymiques

Il existe deux groupes principaux de troubles de l'humeur :

Les troubles dépressifs unipolaires dans lesquels les changements anormaux de l'humeur se font toujours dans le sens d'un abaissement.

Les troubles bipolaires dont nous parlerons ici et qui impliquent des épisodes d'intense exaltation de l'humeur alternant avec des épisodes d'abaissement anormal de celle-ci.

Tous les troubles de l'humeur sont causés par des modifications de la chimie du cerveau. Ils ne sont pas dus à la personne qui en souffre. Ils ne sont pas non plus le résultat d'une personnalité faible ou instable.

Les troubles de l'humeur sont des maladies pour lesquelles il existe des traitements spécifiques efficaces.

II-3-5 Les tranquillisants ou anxiolytiques

A-Définition

Les médicaments anxiolytiques (dits tranquillisants) sont utilisés pour le traitement de l'anxiété et des troubles anxieux, c'est-à-dire un sentiment basé sur une peur qui peut avoir un objet ou non. Différentes molécules et différentes substances naturelles ou artificielles ont des effets anxiolytiques. Plusieurs catégories de médicaments, comme les benzodiazépines, ou de substances psychotropes, comme le GHB (gamma hydroxybutyrate) et ses précurseurs, sont utilisées pour leurs effets anxiolytiques. Ces médicaments augmentent, en agissant sur ses récepteurs, l'action du neurotransmetteur GABA qui inhibe l'activité cérébrale.

Les plus utilisés sont les benzodiazépines qui ont 5 propriétés :

- myorelaxantes,
- anticonvulsivantes,
- action sédatrice à forte dose,
- anxiolytique,
- amnésiante.

Ils appartiennent au groupe des psycholeptiques ou sédatifs psychiques (qui diminuent l'activité mentale).

B-Historique de l'utilisation des tranquillisants

Les premières benzodiazépines furent introduites au début des années 1960. De 1965 à 1970, dans la plupart des pays occidentaux, les ordonnances augmentèrent d'environ 100 %, comparativement à environ 20 % pour les autres classes de psychotropes (Parish, 1971; Silverman & Lee, 1974; Sokolsky, 1987). Les années 70 sont "l'ère des benzodiazépines" (Lader, 1978; Hollister, 1983), puisque le diazépam se hisse au premier rang de tous les médicaments prescrits (psychotropes et autres).

Vers le début des années 80, les inquiétudes quant à leur potentiel d'abus et de dépendance semblent avoir eu l'effet de stabiliser et ensuite de faire baisser les taux de prescription (cf. Kovess & Ortun, 1990).

Une étude suédoise récente auprès de 6 000 individus a trouvé que 27 % des gens qui prenaient des benzodiazépines lors d'une première entrevue en prenaient encore six mois plus tard (Blennow & coll., 1994).

C- Classification des médicaments tranquillisants

Les benzodiazépines regroupent la moitié des tranquillisants disponibles.

On distingue :

- Les benzodiazépines (VALIUM, TRANXENE, TEMESTA ...)
- Les autres familles :
 - Î Les carbamates (EQUANIL)
 - Î Les pipérazines (ATARAX)
- Divers (BUSPAR).

II-3-6 Les somnifères ou hypnotiques

A-Définition

Un somnifère, ou hypnotique, est un médicament visant à lutter contre l'insomnie. Il peut aider à l'endormissement et au maintien du sommeil. Les consommateurs de somnifères et de tranquillisants sont plus souvent des femmes que des hommes ; ils sont plus âgés que les non-consommateurs.

Les hypnotiques sont une classe de médicaments analogues aux sédatifs dont l'effet principal est, selon la dose, la sensibilité du patient et la molécule elle-même, d'induire la somnolence chez un patient. Ils sont populairement qualifiés de somnifères et sont indiqués contre les troubles du sommeil tels que difficultés d'endormissement ou réveils précoces. Il s'agit en général d'un dernier recours que les médecins tendent à prescrire une fois épuisées toutes les autres méthodes capables de favoriser le sommeil

En raison de leur profil pharmacologique similaire, beaucoup d'hypnotiques sont également des sédatifs anesthésiants, ou bien des anxiolytiques. Il est donc possible d'user de ces molécules dans plusieurs indications.

B-Historique de l'utilisation des hypnotiques

Depuis l'Antiquité, des boissons alcoolisées et des potions contenant du laudanum et diverses plantes ont été utilisées pour induire le sommeil. Au milieu du XIXe siècle, le

bromure a été le premier produit à être introduit spécifiquement en tant que sédatif et, rapidement, en tant qu'hypnotique. Les sels de brome ont joui d'une telle faveur comme sédatifs que les conséquences toxiques, le bromisme, ont été très fréquentes. L'hydrate de chloral, le paraldéhyde, l'uréthane et le sulfonalone ont été utilisés avant l'introduction du barbital en 1903 et du phénobarbital (Luminal®) en 1912. Leur succès a été à l'origine de la synthèse et de l'expérimentation de plus de 2'500 barbituriques, parmi lesquels environ 50 ont été commercialisés. Les barbituriques ont tellement dominé la scène que, avant 1960, moins d'une douzaine d'autres sédatifs et hypnotiques ont été commercialisés avec succès. Parmi les substances non dérivées de l'acide barbiturique, on peut citer la thalidomide, qui a atteint une triste célébrité et qui a été proposée à la fin des années 1950 en tant que somnifère apparemment bien actif et dépourvu de toxicité aiguë.

Le faible écart entre les propriétés sédatives, hypnotiques et anesthésiques d'une part, et anticonvulsivantes d'autre part, observé avec le phénobarbital a conduit à rechercher des produits possédant des effets plus sélectifs au niveau du système nerveux. C'est la raison pour laquelle des antiépileptiques relativement peu sédatifs, tels que la phénytoïne et la triméthadione, ont été développés à la fin des années 1930 et au début des années 1940. L'apparition de la chlorpromazine et du méprobamate au début des années 1950, avec leur effet permettant « d'apprivoiser » les animaux de laboratoire, et le développement de méthodes de plus en plus sophistiquées pour évaluer les effets comportementaux des médicaments ont permis en 1957 la synthèse du chlordiazépoxyde (Librium®) par L.H. Sternbach de F. Hoffmann-La Roche à Bâle et la découverte de son profil d'action par L.O. Randall. En 1961, l'introduction du chlordiazépoxyde en pratique clinique a inauguré l'ère des benzodiazépines ; trois ans après apparaît le diazépam (Valium®), puis l'oxazépam (Seresta®) et le nitrazépam (Mogadon®). Depuis lors, plus de 3'000 molécules ont été synthétisées, plus de 120 ont été testées quant à leur activité biologique, et environ 35 sont utilisées en thérapeutique dans le monde. Les benzodiazépines ont très rapidement remplacé les barbituriques et le méprobamate, et sont finalement, dès 1970, les médicaments les plus prescrits

C- Classification des médicaments hypnotiques

- Les barbituriques : de moins en moins utilisés à cause de leur toxicité et de la tolérance (accoutumance) qu'ils induisent ;
- les benzodiazépines, également de moins en moins prescrits, notamment :
 - l'estazolam,
 - le nitrazépam,
 - le lormétazépam,
 - le loprazolam,
 - le témazépam,
 - certaines substances retirées du marché comme le flunitrazépam (*Rohypnol*) et le triazolam (*Halcion*) ayant un risque d'abus important,
- des médicaments plus modernes apparentés aux benzodiazépines mais de structure chimique différente, dits « non-benzodiazépines », mieux tolérés que les benzodiazépines et dont l'élimination est plus rapide induit souvent moins de dépendance, notamment :
 - le zolpidem (en général sous forme d'hémitartrate de zolpidem), de la classe des imidazopyridines
 - la zopiclone, de la classe des cyclopyrrolones,
 - la zaleplon, de la classe des pyrazolopyrimidines,
- des antihistaminiques H1 de première génération comme :
 - la phéniramine,
 - l'alimémazine,
 - la prométhazine,
 - la doxylamine,
- les racines de la valériane officinale (*Valeriana officinalis*),
- les inflorescences femelles des plants de chanvre (*Cannabis*) (considéré comme un produit stupéfiant dans la plupart des pays du monde) qui contiennent du tétrahydrocannabinol (THC) (Sativa et Dominant Sativa)

On utilise également fréquemment d'autres médicaments, en particulier :

- Les correcteurs, médicaments parfois associés aux neuroleptiques dans le but de corriger certains effets indésirables.

Deux listes alphabétiques permettent de trouver chaque fiche d'un médicament psychotrope.

Pourquoi deux listes ? Parce que la première permet de trouver un médicament à partir de son nom « commercial », indiqué par le signe ®. Par contre, la seconde liste recherche le médicament à partir de son nom générique. Ainsi par exemple, le nom commercial Abilify® désigne le même produit que le nom générique aripiprazole. Les psychiatres, comme les autres médecins, peuvent utiliser l'un ou l'autre des deux noms lorsqu'ils rédigent leurs ordonnances.

Liste 1 des médicaments psychotropes par nom commercial	Liste 2 des médicaments psychotropes par nom générique (ou DCI)
<u>Abilify®</u>	<u>Alprazolam</u>
<u>Anafranil®</u>	<u>Amisulpride</u>
<u>Artane Parkinane®</u>	<u>Amitriptyline</u>
<u>Clopixol ®</u>	<u>Aripiprazole</u>
<u>Cymbalta®</u>	<u>Carbamazépine</u>
<u>Dépakote®</u>	<u>Chlorpromazine</u>
<u>Dépamide®</u>	<u>Citalopram</u>
<u>Deroxat®</u>	<u>Clobazam</u>
<u>Effexor®</u>	<u>Clomipramine</u>
<u>Haldol ®</u>	<u>Clorazepate</u>
<u>Imovane®</u>	<u>Clozapine</u>
<u>Lamictal®</u>	<u>Cyamémazine</u>
<u>Largactil®</u>	<u>Diazepam</u>
<u>Laroxyl®</u>	<u>Divalproate</u>
<u>Leponex®</u>	<u>Duloxétine</u>
<u>Loxapac®</u>	<u>Escitalopram</u>
<u>Lysanxia®</u>	<u>Fluoxétine</u>
<u>Noctamide®</u>	<u>Halopéridol</u>

<u>Norset®</u>	<u>Lamotrigine</u>
<u>Prozac®</u>	<u>Lévomépromazine</u>
<u>Risperdal®</u>	<u>Lithium</u>
<u>Risperdal consta®</u>	<u>Lorazepam</u>
<u>Seresta®</u>	<u>Lormetazepam</u>
<u>Seroplex®</u>	<u>Loxapine</u>
<u>Seropram®</u>	<u>Mirtazapine</u>
<u>Solian ®</u>	<u>Olanzapine</u>
<u>Stilnox®</u>	<u>Oxazepam</u>
<u>Tégrétol®</u>	<u>Palipéridone</u>
<u>Temesta®</u>	<u>Paroxétine</u>
<u>Téralithe®</u>	<u>Prazepam</u>
<u>Tercian®</u>	<u>Quetiapine</u>
<u>Tranxène®</u>	<u>Rispéridone</u>
<u>Trevicta®</u>	<u>Sertraline</u>
<u>Urbanyl®</u>	<u>Trihexyphénydyl</u>
<u>Valium®</u>	<u>Valpromide</u>
<u>Xanax®</u>	<u>Venlafaxine</u>
<u>Xeplion®</u>	<u>Zolpidem</u>
<u>Xeroquel®</u>	<u>Zopiclone</u>
<u>Zoloft®</u>	<u>Zuclopenthixol</u>
<u>Zyprexa®</u>	

Tableau II- 4: tableau récapitulatif des médicaments psychotropes par nom commercial et par nom générique

CHAPITRE III :

Les médicaments anti-épileptiques

III-1-Définition des antiépileptiques

Ce sont des médicaments capables de supprimer ou de diminuer la fréquence ou la sévérité des crises épileptiques chez l'homme, ou seulement capables de modifier l'allure de la crise ou les composantes psychiques qui peuvent accompagner la maladie épileptique

Un antiépileptique idéal doit avoir un large spectre d'activité pour être efficace sur plusieurs types de crises, ne doit pas être toxique pour l'organisme et doit avoir un faible taux d'interactions avec les autres médicaments. De plus, il se doit d'avoir une demi-vie relativement longue. Et naturellement, il doit supprimer le développement du réseau épileptogène et neutraliser les foyers épileptiques.

Les antidépresseurs sont également souvent utilisés pour les épisodes dépressifs. Rappelons que, bien que souvent essentielle pour le contrôle de la maladie, la médication est aussi souvent insuffisante pour un contrôle satisfaisant à long terme.

La compréhension des symptômes et l'adaptation à la maladie jouent aussi un rôle crucial.

Les anti épileptiques les plus commercialisés en ALGERIE sont :

1_ LAMOTRIGINE

2- PHENOBARBITAL

3 - ACIDE VALPROÏQUE

4- TEGRETOL

5- GABAPENTINE

6- PREGABALINE

7- LEVETIRACETAM

8- CLONAZEPAM

9- DIAZEPAM

III-2-La nomenclature des hétérocycles

La majorité des anti épileptiques sont des hétérocycles et la nomenclature des hétérocycles est régie par des conventions internationales définies par la commission de l'IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry). Deux principaux types de règles sont utilisées : celles de Hantzsch-Widman (s'appliquent de nombreux composés et en particulier aux hétérocycles dont le nombre d'atomes du cycle est compris entre trois et dix) et celles dites de remplacement.

III-3-Règles de nomenclature de Hantzsch-Widman

III-3-1 Système monocyclique

Les composés hétérocycliques dérivent de leurs homologues carbocycliques par remplacement d'un ou plusieurs atomes de carbone par des hétéroatomes tels que : azote « N », oxygène « O », soufre « S », etc. Des préfixes attribués à chaque hétéroatome, sont ordonnés selon une convention par la dénomination d'un hétérocycle.

Hétéroéléments	Préfixes
Oxygène « O »	Oxa
Soufre « S »	Thia
Sélénium « Se »	Selena
Azote « N »	Aza
Phosphore « P »	Phospha

Le tableau III-1 : les préfixes et leur ordre relatif (O > S > Se > N > ...).

Si l'hétérocycle contient plusieurs hétéroatomes identiques, on utilise les préfixes : di, tri, tétra, penta, hexa, hepta, octa, nona....

Le nombre de chaînons constituant le cycle est indiqué par un suffixe. Il existe deux possibilités de suffixe pour chaque grandeur de cycle :

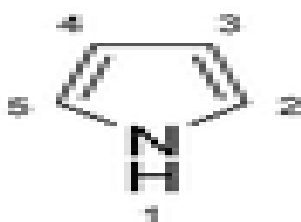
Un suffixe pour les composés insaturés, un suffixe pour les composés saturés:

Nombre de chaînons du cycle	Cycle insaturé	Cycle saturé	
		Non azoté	1N ou plusieurs
3	irène, irine (1N)	Irane	iridine
4	Ète	Étane	étidine
5	Ole	Olane	olidine
6(O, S, Se)	Ine		Ane
6 (N, Si,...)	Ine		Inane
7	Épine		Epane
8	Ocine		Ocane
9	Onine		Onane
10	Écine		Ecane

le tableau III-2 : les différentes terminaisons pour le système de Hantzsch- Widman

Dans certains cas, les dénominations triviales sont préférées à celles des règles précédentes

- Lorsque l'insaturation est partielle : préfixe désignant le nombre d'hydrogènes fixés pour saturer les doubles liaisons : dihydro, trihydro, tétrahydro, etc., précédés des chiffres indiquant la ou les positions des saturations dans l'ordre de la numérotation des atomes du cycle.
- La somme des chiffres soit la plus faible possible.
- Pour différencier la position d'un hydrogène entre plusieurs isomères, elle est indiquée par un « **H** » en italique précède de la position de l'atome auquel il est lié.



1H-pyrrole

III-3-2 Système bicyclique : hétérocycle accolé à un cycle benzénique

Dans ce cas, l'hétérocycle est précédé du préfixe « benzo » suivi d'une lettre entre crochet qui désigne la liaison commune aux deux cycles définis à partir de l'hétérocycle. Chaque liaison de l'hétérocycle est alors désignée par une lettre en partant de « a » pour la liaison hétéroatome-carbone la plus proche du cycle benzénique.

Dans la plupart des cas, ces composés possèdent des noms triviaux (quinoléine, isoquinoléine, indole...) ou semi-triviaux (benzofurane, isobenzofurane,.....).

Pour un système bicyclique comportant un hétérocycle à plusieurs hétéroéléments, le sens de rotation autour de cet hétérocycle est fixé par les règles déjà énoncées faisant intervenir les préséances des hétéroatomes ; les côtés de l'hétérocycle a, b, c... s'en déduisent. La numérotation des atomes est ensuite définie par la méthode conventionnelle indiquée précédemment.

Pour numéroter le composé bicyclique, on dessine le composé avec les cycles à l'horizontale puis on trace une croix sur le cycle benzénique.

On identifie le quadrant principal où se situe l'hétérocycle à préséance supérieure et contenant le maximum d'hétéroatomes.

On débute la numérotation par l'hétérocycle, en attribuant la position 1 à l'atome attaché à la jonction de cycle dans le quadrant principal. On continue la numérotation de tous les atomes de l'hétérocycle puis du cycle benzénique de façon continue, en sautant les atomes des jonctions de cycle s'ils sont des carbones. Un carbone à la jonction de cycle porte le numéro de l'atome qui le précède, suivi de la lettre a.

- Le plus grand nombre de cycles alignés horizontalement
- Les autres dans la partie supérieure droite
- On numérote ensuite dans le sens des aiguilles d'une montre « l'origine = cycle le plus haut à droite ». Les carbones de jonction ne sont pas pris en compte.

Plusieurs hétérocycles accolés :

Règle 1 : Un hétérocycle est toujours prioritaire sur un carbocycle

Règle 2 : Un hétérocycle azoté a toujours priorité sur un hétérocycle non azoté, quelles que soient leurs tailles respectives

Règle 3 : Entre plusieurs hétérocycles azotés, le plus grand a priorité (le nombre d'N ne compte pas)

Nomenclature de l'UICPA (IUPAC) :

Ordre de priorité des fonctions chimiques

	Fonction	Formule	Préfixe	Suffixe	Exemple
Indice 1 si fonction principale	Acide carboxylique	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH}$	Carboxy-	Acide alcanoïque	Acide éthanoïque $\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH}$
	Anhydrides	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}'$	Acyloxy-	Anhydride alcanoïque	Anhydride éthanoïque $\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
	Ester	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{R}'$	Alkyloxycarbonyle-	Alcanoate d'alkyle	Ethanoate d'éthyle $\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{Et}$
	Halogénure d'acyle	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{X}$ X = F, Cl, Br	Halogénoformyle-	Halogénure d'alcanoyle	Chlorure d'acétyle $\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{Cl}$
	Amide	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NR}'_2$	Alcanamido-	Alcanamide	Ethanamide $\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$
	Nitrile	$\text{R}-\text{C}\equiv\text{N}$	Cyano-	Alcannitrile	Ethanenitrile $\text{H}_3\text{C}-\text{C}\equiv\text{N}$
	Aldéhyde	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H}$	Oxo- Formyl-	-al	Propanal $\text{CH}_3\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H}$
Cétone	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}'$	Oxo-	-one	Propanone $\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$	
	Alcool (et phénol)	$\text{R}-\text{OH}$	Hydroxy-	-ol	Méthanol $\text{H}_3\text{C}-\text{OH}$

Tableau III-3 : Nomenclature des fonctions classées par ordre de priorité.

III-4- Les anti épileptiques les plus commercialisés en ALGERIE

III-4- 1- LAMOTRIGINE

III-4-1-a Introduction:

Lamotrigine est le nom générique pharmacologique d'une molécule utilisée en médecine humaine pour deux indications : la prévention des crises épileptiques et la prévention des troubles de l'humeur et du trouble de la personnalité borderline.

Cette molécule est actuellement considérée comme étant l'une des plus efficaces dans la prévention des troubles de l'humeur et notamment sur les phases dépressives des troubles bipolaires. Cette même molécule est également utilisée dans le traitement de la dépression sévère quand les antidépresseurs ne s'avèrent pas suffisants. Contrairement aux antidépresseurs, la lamotrigine ne provoque pas ou peu de virage maniaque. Ce médicament est un antiépileptique. Il inhibe la libération du glutamate dans le cerveau, une substance impliquée dans le déclenchement des crises d'épilepsie. Il a également un effet bénéfique chez les personnes souffrant d'un trouble bipolaire, mais son mécanisme d'action est mal connu

Il est utilisé dans :

- le traitement de l'épilepsie, seul ou en complément des traitements classiques lorsque ceux-ci ne parviennent pas à prévenir la survenue des crises ;
- la prévention des épisodes dépressifs associés à un trouble bipolaire.

III-4-1-b Histoire de LAMOTRIGINE

De nouveaux médicaments permettent une vie quasi normale aux personnes atteintes d'épilepsie. Parmi eux, la lamotrigine (Lamictal) constitue une découverte de taille. C'est vers la fin des années 50 qu'une étude sur un antipaludique a permis de constater son action notable sur le système nerveux central. Administré à des souris de laboratoire, il a entraîné un effet sédatif d'une durée de... cinq jours. Vers la fin des années 1960, au cours de ses travaux sur la relation entre l'anémie et l'épilepsie, le **Dr Ted Reynolds** a présumé que les crises épileptiques pourraient être inhibées par une baisse de l'acide folique au niveau cérébral, à l'aide d'une médication appropriée. Le pharmacologue **Alistair Miller**, intrigué par la théorie de Reynolds, se mit en contact avec une des participantes aux expériences de ce dernier, qui suggéra un nombre de produits antimalaria utilisés.

Les résultats des travaux ont été surprenants. Le produit contenant le plus bas taux de propriétés antifoliques semblait le plus prometteur. De longs travaux très élaborés ont conduit à la mise au point du BW430C, le remède connu actuellement sous le nom de lamotrigine.

III-4-1-c Produit mis en marché:

Lamotrigine

LAMICTAL

AMITRAL

LAMOGINE

COMPRIME 5- 25- 5- 100 MG



III-4-1-d Formule et nomenclature :

Formule brute $C_9H_7Cl_2N_5$

Formule développée et Nom IUPAC



Nomenclature selon les règles de l'IUPAC

La numérotation de l'hétérocycle:

L'indice numéro 1 l'hétéro-atome prioritaire;

Les indices les plus faibles possibles: à l'ensemble des hétéro-atomes; aux hétéro-atomes suivant leur ordre dans le préfixe, à l'hydrogène indiqué.

Règle des plus petits indices pour tous les hétéroatomes, puis pour les substituants

Deux cycles: on numérote le premier qui contient la fonction principal (le Amine) et le deuxième cycle liée avec le premier en position 6 plus des substituants chlore

2,3-dichlorophényl Substituant (le chlore) classés par ordre alphabétique et précédés par leur indices de position (carbone 2 et 3 **di**) plus la chaîne principale de phényle

1,2,4-triazine position des doubles liaisons (position 1,2,4 **tri**) de Nitrogène

Et l'hétérocycle est lié en position **6** avec la chaîne principale

3,5-diamine position de la fonction prioritaire Amine

Donc : **6-(2,3-dichlorophényl)-1,2,4-triazine-3,5-diamine**

Masse molaire $256,091 \pm 0,013$ g/mol

C 42,21 %, H 2,76 %, Cl 27,69 %, N 27,35 %,

III-4-2- PHENOBARBITAL**III-4-2- a- Introduction**

Le phénobarbital est un médicament barbiturique utilisé pour contrôler les convulsions dans certains cas d'épilepsie.

Il fut historiquement utilisé pour le traitement des troubles du sommeil, ainsi que comme sédatif afin de soulager les symptômes d'anxiété ou de tension. Il agit en inhibant l'action de neurotransmetteurs excitants dans le système nerveux.

Sa première commercialisation sous les noms Gardéнал ou Luminal remonte aux années 1910. Il a été l'un des barbituriques les plus répandus.

Très largement prescrit dans les années 1930 et 40 pour traiter des maux divers comme l'épilepsie, il est encore largement prescrit dans le monde chez l'homme, le chien, le chat, les chevaux, les animaux de la ferme, etc.

Le produit est répertorié sur la Liste II des substances vénéneuses et n'est disponible que sur ordonnance. Il est inscrit au tableau IV de la Convention sur les substances psychotropes de 1971 ce qui le décrit comme « substance ayant un potentiel d'abus et présentant un risque faible pour la santé publique mais une valeur thérapeutique faible à grande ». En Russie et anciennement en URSS, il est cependant disponible en vente libre et très répandu.

Le phénobarbital fait partie de la liste des médicaments essentiels de l'Organisation mondiale de la santé (liste mise à jour en avril 2013). Il est aussi utilisé pour traiter le syndrome de Gilbert, ainsi que la maladie de Crigler-Najjar de type II, où il induit une baisse du taux de bilirubine non conjuguée.

III-4-2- b- Histoire du PHENOBARBITALE :

Il existe plusieurs versions de l'origine du mot "barbiturique" et leur invention est une histoire qui illustre, à la fois une découverte et une façon dont on donne des noms aux médicaments. Elle mélange des prix nobels de chimie et des noms de médicaments assez poétiques.

Un composé de "barba" et d'"urique"

Le premier protagoniste de cette découverte est, Von Baeyer, un chimiste allemand qui reçut le prix Nobel de Chimie en 1905 pour la découverte de l'indigo artificiel, un colorant majeur qui lança toute l'industrie des colorants synthétiques qui fit la fortune et la puissance de l'industrie chimique allemande. La justification était "en reconnaissance de ses services à l'avancement de la chimie organique de l'industrie chimique, à travers son travail sur les teintures organiques et les composés hydro aromatiques".

En 1864 il synthétise l'acide barbiturique et le nomme ainsi car c'est un dérivé de l'urée (le déchet que nous produisons qui s'élimine dans les urines). Comme il l'a découvert le jour de la **Sainte Barbara** il nomme ce composé en associant "**barba**" et "**urique**" pour former "barbiturique". Il teste sur lui-même cet acide barbiturique mais ne lui trouve pas d'activité. Cette substance sera pourtant le chef de file de nombreux médicaments : les barbituriques. Cet acide barbiturique était inactif et il faudra attendre 1902-1903, que deux autres chimistes allemands des laboratoires Bayer, qui n'ont rien à voir avec von Baeyer, laboratoire qui étudiait à l'époque des dérivés de cet acide barbiturique, se servent de ce produit de base pour en découvrir un autre.

Ces chimistes se nommaient Von Mering et Emil Fischer. Ils ont un air de famille mais n'étaient pourtant pas de la même famille, c'était le look prussien de l'époque pour les professeurs. Emil Fischer reçut le prix Nobel en 1902 pour ses travaux sur la synthèse asymétrique.

Ils obtiennent **le dérivé diéthyle de l'acide barbiturique et s'aperçoivent que ce composé calme et endort remarquablement**. Ils le dénomment poétiquement Véronal car l'un d'eux aimait beaucoup la ville italienne de Vérone, ville qu'il trouvait calme et pacifique. Ce **Véronal** sera le premier somnifère commercialisé au monde.

En 1912, ce même laboratoire crée le Phénobarbital qu'il présente comme somnifère et le dénomme Luminal ®.

Le Phénobarbital aux diverses propriétés

Souvent une propriété thérapeutique majeure apparaît de façon inattendue à la suite d'un concours de circonstances fortuites et très souvent dans le cadre d'une recherche concernant un autre sujet, on appelle cela la sérendipité, comme la pénicilline par exemple et comme le Phénobarbital qui se révèle en posséder d'autres.

Durant la première guerre mondiale, un psychiatre allemand, qui travaillait dans un hôpital psychiatrique à Freiburg, Alfred Hauptmann, est très ennuyé par ses patients épileptiques (qui alors étaient pris en charge comme des malades mentaux....) qui le réveillent toutes les nuits du fait de leurs crises.

Le gardéнал, une découverte d'abord passée inaperçue

Il cherche alors à les faire dormir et essaye un peu au hasard tous les somnifères qui étaient alors disponibles comme le Chloral, le Véronal et aussi le Phénobarbital. Surprise, il constate que le Phénobarbital calme les crises d'épilepsie même durant la journée et à des doses qui ne font pas dormir.

Il publie cette découverte après la guerre dans une revue médicale allemande obscure.

Du fait du contexte (la littérature allemande était alors peu lue suite à la défaite), la découverte passe inaperçue.

Il faut attendre les années 1923-1924 pour que le laboratoire anglais Winthrop retrouve cet article et commercialise, comme antiépileptique, le Phénobarbital qui s'appelait alors Luminal et le dénomme Gardéнал (qui garde).

Le Gardénal et les barbituriques sont-ils toujours utilisés ?

Le Phénobarbital garde toujours une place utile comme antiépileptique même si d'autres composés sont maintenant de plus en plus utilisés comme la fameuse Dépakine qui a défrayé la chronique de par ses effets toxiques pour le fœtus, comme d'ailleurs d'autres anti-épileptiques anciens.

Les barbituriques ont donné beaucoup de médicaments très importants. Outre le Phénobarbital, on utilise des barbituriques d'action très rapide en anesthésie comme le Pentobarbital ou le Thiopental. Malheureusement, ces produits ont aussi une mauvaise réputation et aujourd'hui, ils sont réservés à des usages particuliers. Ils sont beaucoup moins prescrits en raison de leurs effets indésirables, du risque d'abus, et de l'arrivée sur le marché de molécules aux effets similaires mais sans les effets barbituriques. délétères des ils ont souvent été utilisés dans les tentatives de suicide. La recherche des barbituriques dans le sang était un classique lors des gardes.

Ils sont aussi utilisés dans les cocktails qu'on injecte pour exécuter les condamnés à mort dans certains états des Etats-Unis et aussi comme sérum de vérité pour faire parler des inculpés dans certaines dictatures sud-américaines et autres.

III-4-2- c- Produit mis en marché :

PHENOBARBITALE

GARDENAL

PHENOXAL (SOL INJ)

NEUROLAL

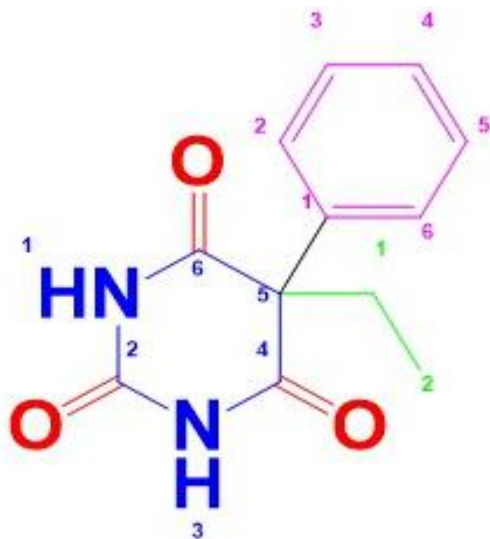
COMPRIME 50 100 MG



III-4-2- d- Formule et nomenclature :

Formule brute $C_{12}H_{12}N_2O_3$

Formule développée et Nom IUPAC

**Nomenclature selon les règles de l'IUPAC**

Un hétérocycle est toujours prioritaire sur un carbocycle donc on doit numéroter l'ensemble pour indiquer la place des substituants

le petit indice pour -N

la fonction principale est le Cétone en trios positions 2,4,6

la place des substituants Ethyle et phenyl

5-éthyl : Substituant (éthyl) classés par ordre alphabétique et précédés par son indice de position (5)

5-phenyl : La chaîne principale de phényle lié avec l'hétérocycle en position 5

pyrimidine-2,4,6 (1H,3H,5H) : La pyrimidine $C_4H_4N_2$ est une molécule azotée hétérocyclique aromatique comportant deux atomes d'azote en position (1 et 3) et la position des doubles liaisons (position 2,4,6) de l'Oxygène

trione : Trois fonctions prioritaires Cétone en position (2,4,6)

Donc : 5-éthyl -5-phenyl pyrimidine-2,4,6 (1H,3H,5H) trione

Masse molaire $232,2353 \pm 0,0117$ g/mol

C 62,06 %, H 5,21 %, N 12,06 %, O 20,67 %,

III-4-3 ACIDE VALPROÏQUE

III-4 -3-a Introduction

Les valproates (principalement le valproate de sodium, le sel de sodium) sont des médicaments antiépileptiques (anticonvulsivant) ayant aussi des propriétés thymorégulatrices, antidépressives et anxiolytiques. Sous le nom de Dépakine, Micropakine et génériques, il est commercialisé contre l'épilepsie depuis 1967 (par le laboratoire Labaz, puis racheté en 1973 par Sanofi) ; sous le nom de Dépakote et Dépamide, il est commercialisé contre les troubles bipolaires depuis 1999. Il a révolutionné la prise en charge de l'épilepsie et du trouble bipolaire.

Ce médicament est interdit aux jeunes filles, adolescentes, femmes en âge de procréer ou enceintes (sauf en dernière intention, c'est-à-dire s'il n'existe pas d'autre solution), en raison de ses graves effets tératogènes sur l'embryon et le fœtus (spina bifida notamment) et de troubles neurodéveloppementaux induits chez le futur enfant et adulte.

L'acide valproïque fait partie de la liste des médicaments essentiels de l'Organisation Mondiale de la Santé (liste mise à jour en avril 2013).

III-4 -3-b- Histoire de L'ACIDE VALPROÏQUE :

En 1964-1965, au moment de l'engouement pour les dérivés de la khelline le Pr .Georges Carraz suggéra aux chercheurs de son Laboratoire de chimie et toxicologie de Meylan (École de médecine et de pharmacie de Grenoble) de préparer divers analogues de la khelline en modifiant la structure chimique d'origine. Des collaborateurs de Carraz, Hélène et Yves Meunier, qui travaillaient dans le laboratoire pharmaceutique Berthier de Grenoble, aujourd'hui disparu, eurent l'idée de tester les propriétés anticonvulsivantes de ces analogues sur l'épilepsie, grâce à un test mis au point dans le laboratoire. Parmi les composés étudiés, l'un d'entre eux était malheureusement insoluble dans les solvants organiques usuels. Seul l'acide dipropyl acétique, ou acide valproïque, s'avérait être un solvant convenable. Tel fut le cas également avec un autre composé de type coumarine. Bien que de structure chimique très différente, ces deux composés montrèrent des propriétés anti-convulsivantes : ils empêchaient l'apparition des convulsions induites par le pentylène tétrazole chez le rat. Se rappelant que les effets positifs n'étaient observés que pour les deux seuls produits dissous dans l'acide valproïque, et c'est là tout le flair des chercheurs, Meunier et Carraz comprirent que les propriétés

anti-convulsivantes étaient dues non pas aux produits en solution, mais au solvant lui-même. Celui-ci, sous la forme de valproate de sodium .

Les propriétés anti-convulsivantes de l'acide N-dipropylacétique (acide valproïque) ont été reconnues en 1967 par Meunier et Carraz. Son utilisation s'est rapidement généralisée en épiléptologie, le plus souvent sous forme de valproate de sodium. Depuis 1983, le divalproate, combinaison équimolaire d'acide valproïque et de valproate de sodium.

Les résultats de l'étude de Bowden et les constatations d'autres travaux menés en ouvert suggèrent que le spectre d'activité du divalproate est plus large que celui du lithium, avec une bonne efficacité dans des sous-types de manie où l'activité du lithium est médiocre : manies dysphoriques, cycles rapides, manies secondaires à une atteinte cérébrale organique. Les études prospectives de Puzynski et Klosiewicz (1984) et de Lambert et Venaud (1992) ont montré l'activité prophylactique du valpromide, l'efficacité étant un peu plus marquée vis-à-vis des accès maniaques que des accès dépressifs. le traitement par valproate (valpromide, divalproate) a pour lui l'avantage d'être facile à gérer et d'être bien toléré sur le long terme.

III-4 -3-c- Produit mis en marché :

ACIDE VALPROIQUE

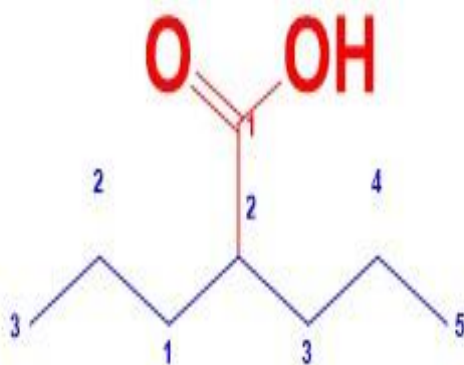
DEPAKINE

200MG 500MG CHRONO 500MG GOUTT



III-4 -3-d- Formule et nomenclature :Formule brute $C_8H_{16}O_2$

Formule développée et Nom IUPAC

**Nomenclature selon les règles de l'IUPAC**

La chaîne principale est celle qui contient la fonction prioritaire (-COOH), le plus d'insaturations.

Elle détermine le nom de l'hydrocarbure correspondant. pentan

Le nom est suivi d'un suffixe qui est celui de la fonction principale. - Les autres fonctions sont alors considérées comme des substituants et sont indiquées par leurs préfixes classés par ordre alphabétique avec les ramifications.

Acide Fonction acide

2-propyl Substituant (propyl C_3H_7) en position 2

pentanoïque Chaîne principale qui comporte la fonction carboxylique et qui contient 5 carbone

Donc on a :

Acide 2-propyl pentanoïque

Masse molaire $144,2114 \pm 0,0081$ g/mol

C 66,63 %, H 11,18 %, O 22,19 %,

III-4-4- TEGRETOL**III-4-4-a-Introduction :**

La carbamazépine est un médicament anticonvulsivant, thymorégulateur et antimaniaque. Elle est également indiquée dans le traitement des douleurs neuropathiques. La carbamazépine (CBZ), vendue sous le nom commercial, entre autres, est un médicament anticonvulsivant utilisé principalement dans le traitement de l'épilepsie et des douleurs neuropathiques. Il n'est pas efficace en cas d'absence ou de crises myocloniques. Il est utilisé dans la schizophrénie avec d'autres médicaments et comme agent de deuxième intention dans le trouble bipolaire. La carbamazépine semble fonctionner aussi bien que la phénytoïne et le valproate pour les crises focales et généralisées. Il possède également des propriétés sédatives et agit comme régulateur de l'humeur (thymorégulateur).

Il est utilisé dans le traitement : de certaines formes d'épilepsie ; des troubles bipolaires (traitement de fond en cas de contre-indication, de résistance ou d'intolérance au lithium) et des crises maniaques (phases d'excitation) ; des névralgies rebelles de la face et des douleurs neuropathiques.

III-4-4-b Histoire de TEGRETOL :

La carbamazépine a été découverte par Walter Schindler en Suisse, en 1953. La carbamazépine a été commercialisée en 1962 comme traitement de la névralgie du trijumeau avant d'être employée comme un anticonvulsivant au Royaume-Uni en 1965, et aux États-Unis à partir de 1974.

En 1971, Takezaki et Hanaoka utilisèrent la carbamazépine pour soigner les états maniaques chez des patients réfractaires aux antipsychotiques (le lithium n'était pas disponible au Japon à cette époque). La carbamazépine sera alors étudiée pour les affections bipolaires dans les années 1970. Il figure sur la liste des médicaments essentiels de l'Organisation mondiale de la santé et il est disponible en tant que médicament générique.

III-4-4-c Produit mis en marché :

CARBAMAZEPINE

TEGRETOL

CARBIMOL

CARBATOL

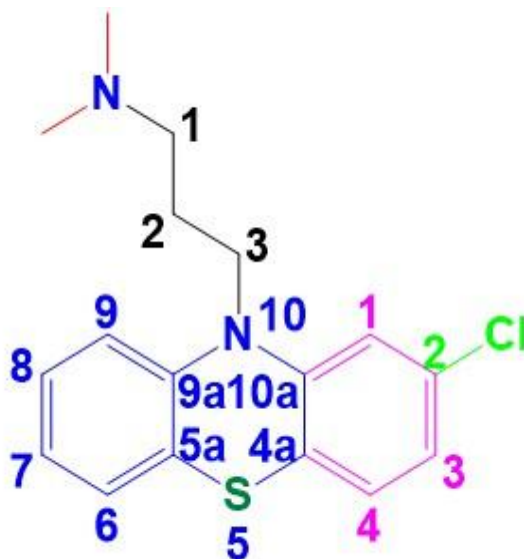
NEUPAX

COMPRIME 200 LP 400

SIROP

**III-4-4-d Formule et nomenclature :**Formule brute $C_{15}H_{12}N_2O_1$

Formule développée et Nom IUPAC



Nomenclature selon les règles de l'IUPAC

Les hétérocycles sont habituellement classés selon le nombre de cycles et, pour chaque cycle, sa taille, son degré d'insaturation, le nombre et la nature des hétéroatomes.

Position 1 pour un atome adjacent à un atome de jonction, appartenant à un des deux cycles « externes »

Puis attribuer le plus petit indice possible aux hétéroatomes (ou somme la plus petite).

On débute la numérotation par l'hétérocycle, en attribuant la position 1 à l'atome attaché à la jonction de cycle et le plus proche du substituent chlore

3-2-chloro : Substituant (le chlore) classé en position 2 (carbone 2) la chaîne principale de phényle

10H- pheno : cycle de poly phényle

thiazin-10-yl : **thiazine** est un composé hétérocyclique, constitué d'un cycle à six atomes, un cycle contenant, quatre de carbone, un d'azote et un de soufre, lié avec la chaîne principale en position 10.

N,N-dimethyl deux substituant (méthyl) avec l'atome de Nitrogène

Propan-1-amine la fonction prioritaire Amine en position 1 sur la chaîne de propan

Donc on a :

3-(2-chloro- 10H- phenothiazin-10-yl)-N,N-dimethyl propan-1-amine

Masse molaire $236,2686 \pm 0,0135$ g/mol

C 76,25 %, H 5,12 %, N 11,86 %, O 6,77 %,

III-4-5- GABAPENTINE**III-4-5- a Introduction :**

La gabapentine, produit chimique dérivé de l'acide γ -aminobutyrique, est un médicament commercialisé sous le nom commercial de Neurontin ou génériques.

Il est utilisé comme antiépileptique, antalgique, co-analgésique et étudié comme anxiolytique en prescription hors AMM (off-label).

Famille du médicament : ANTIÉPILEPTIQUE

Ce médicament est un générique de NEURONTIN

Ce médicament est un antiépileptique chimiquement apparenté à une substance présente dans le cerveau, l'acide gamma-amino-butyrique (GABA).

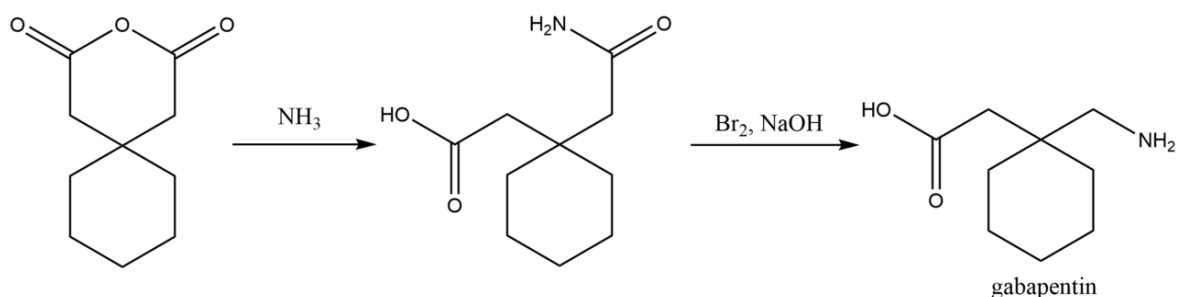
Il est utilisé dans le traitement : de certaines formes d'épilepsie en association avec un autre antiépileptique chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans, ou seul chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans ; des douleurs neuropathiques de l'adulte, notamment celles du diabétique ou à la suite d'un zona.

III-4-5- b Histoire du GABAPENTINE .

La gabapentine a été conçue par des chercheurs de Parke-Davis pour être un analogue du neurotransmetteur GABA qui pourrait plus facilement traverser la barrière hémato-encéphalique et a été décrite pour la première fois en 1975 par Satzinger et Hartenstein. Sous le nom de marque Neurontin, il a été approuvé pour la première fois en mai 1993, pour le traitement de l'épilepsie au Royaume-Uni. L'approbation par la Food and Drug Administration des États-Unis a suivi en décembre 1993, pour une utilisation comme médicament adjuvant (efficace lorsqu'il est ajouté à d'autres médicaments anticonvulsivants) pour contrôler les crises partielles chez les adultes; cette indication a été étendue aux enfants en 2000. Par la suite, la gabapentine a été approuvée aux États-Unis pour le traitement de la névralgie post-herpétique en 2002.

Une version générique de la gabapentine est devenue disponible pour la première fois aux États-Unis en 2004 une formulation à libération prolongée de gabapentine pour une administration une fois par jour, sous le nom de marque Gralise, a été approuvée aux États-Unis pour le traitement de la névralgie post-zostérienne en janvier 2011.

La synthèse du gabapentin a partir de 1,1-diacetyl hexane anhydride



III-4-5- c Produit mis en marché :

GAPAPENTINE

NEURONTIN

GABATREX

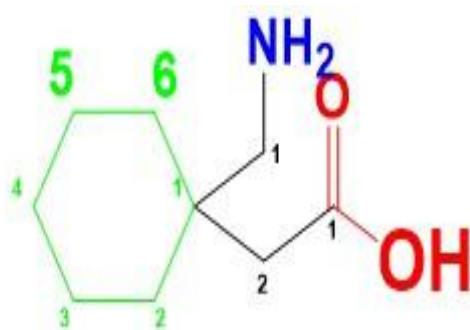
NEUROPLEX

NEURALGIN

COMPRIME 300 400MG

**III-4-5- d Formule et nomenclature :**Formule brute $C_9H_{17}NO_2$

Formule développée et Nom UICPA



Nomenclature selon les règles de l'IUPAC

On utilise le préfixe "cyclo" suivi du nom de l'hydrocarbure acyclique comportant le même nombre de carbones.

La fonction prioritaire c'est l'acide acétique et la fonction secondaire est Amine liée avec la chaîne cyclique de 6 atomes saturés

Aminométhyl : la fonction Amine sur une chaîne méthyle en position 1

Cyclohexyle : chaîne cyclique de 6 carbones

acide acétique : ou acide éthanóïque (CH₃COOH) position de la fonction prioritaire en position 2

Donc : acide 2-[1-(aminométhyl)cyclohexyl]acétique

Masse molaire 171,236 8 ± 0,009 2 g/mol

C 63,13 %, H 10,01 %, N 8,18 %, O 18,69 %

III-4-6- PREGABALINE**III-4-6-a Introduction :**

La prégabaline (nom commercial : **Lyrica**) est un médicament utilisé dans le traitement des douleurs neuropathiques, de l'épilepsie et du trouble anxieux généralisé (avec une efficacité égale voire supérieure à celles des benzodiazépines⁶ dans le traitement de l'anxiété).

Ce médicament est un antiépileptique chimiquement apparenté à une substance présente dans le cerveau, l'acide gamma-amino-butérique (GABA).

Il est utilisé chez l'adulte dans le traitement :

de certaines formes d'épilepsie en association avec un autre antiépileptique, des douleurs neuropathiques, de certaines formes d'anxiété (trouble anxieux généralisé).

III-4-6-b Histoire de PREGABALINE :

La North western University a inventé la prégabaline et en détient le brevet, accordant une licence exclusive à Pfizer pour la molécule. La prégabaline a connu un véritable succès commercial (avec des milliards de dollars de chiffre d'affaires), et en 2006

l'université a recueilli plus de 70 millions de dollars provenant des ventes du Lyrica (nom commercial de la prégabaline).

Elle est également un médicament générique produit par de nombreux fabricants.

III-4-6-c Produit mis en marché :

PREGABALINE

LYRICA

NEURICA RICABALINE

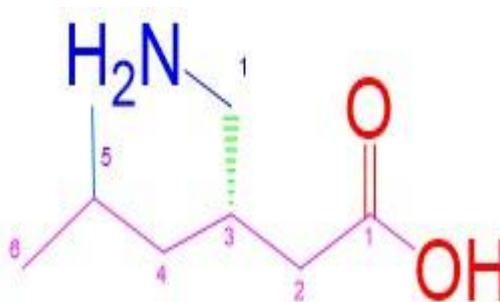
PREGABA

COMPRIME 50 75 100 150 300MG



III-4-6-d Formule et nomenclature :Formule brute $C_8H_{17}NO_2$

Formule développée et Nom IUPAC

**Nomenclature selon les règles de l'IUPAC**

La chaîne principale est celle qui contient le maximum d'atome de carbone.

On utilise le préfixe acide suivi du nom de l'hydrocarbure correspondant avec la terminaison "oïque"

Le carbone du groupe fonctionnel (COOH) porte toujours le numéro 1 et on met donc l'indice de position.

On nomme la fonction Amine selon sa position sur la chaîne principale ainsi que seconde fonction.

Methyl : Substituant (CH₃) classé en position 5

Aminomethyl : groupement fonctionnel monovalent en position 5

Acid : la fonction prioritaire Acide carboxylique (**hexanoic acid**)

(S)- 3 : Détermination de configuration absolue S (Dans le sens inverse des aiguilles d'une montre : S (Sinister = gauche)) en position 3

Donc on a : (S)-3-(Aminomethyl)-5-methylhexanoic acid

Masse molaire $159,2261 \pm 0,0084$ g/mol

C 60,35 %, H 10,76 %, N 8,8 %, O 20,1 %,

III-4-7- LEVETIRACETAM**III-4-7-a Introduction :**

Le lévétiracétam est un médicament anticonvulsivant de la famille des pyrrolidines. Il est principalement utilisé en association avec d'autres anticonvulsivants, notamment la lamotrigine. Les résultats impressionnants sur certaines épilepsies partielles réfractaires à d'autres traitements, ainsi que sur le trouble bipolaire, ont accéléré la diffusion de la prescription de cette molécule.

Les effets indésirables les plus fréquents sur le plan neurologique sont une asthénie et une décompensation de certaines pathologies psychiatriques, surtout en début de traitement. Il peut prolonger l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme avec un risque théorique de troubles du rythme cardiaque. Ce médicament est un antiépileptique. Il vise à faire disparaître les crises d'épilepsie ou au moins à les diminuer en fréquence ou en intensité. Il agirait sur les signaux que transmettent les cellules nerveuses du cerveau, mais son mécanisme d'action est encore mal connu.

Il est utilisé, en association avec un autre antiépileptique, dans le traitement de l'épilepsie. Il peut également être utilisé seul chez l'adulte et l'adolescent de plus de 16 ans présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée.

III-4-7-b Histoire de LEVETIRACETAM

Le docteur Henrik Klitgaard est un homme passionné mais surtout persévérant et audacieux. Si aujourd'hui, l'antiépileptique est le nouveau moteur de croissance d'UCB, c'est en grande partie à lui et à une poignée de chercheurs qui depuis toujours ont cru en son potentiel, que la société belge le doit. «J'ai tout de suite senti que le Keppra était une opportunité unique, une mine d'or», raconte ce Danois, aujourd'hui âgé de 47 ans, dans un français impeccable. Toutefois, en arrivant chez UCB en 1994, le chercheur a éprouvé quelques petites difficultés à prouver qu'il avait raison. «Quand on met au point un médicament (il faut compter en moyenne 12 ans avant qu'il ne soit mis sur le marché), il y a beaucoup d'échecs, il faut quelques personnes qui soient prêtes à mourir pour la molécule», dit-il en faisant référence à son équipe de chercheurs.

L'histoire du Keppra (le lévétiracétam, dans le jargon chimique) est née à partir de celle du Nootropil (nom commercial du piracétam), l'un des premiers médicaments-phares de la société belge, lancé en 1971 et toujours vendu aujourd'hui sur le marché, pour soigner les troubles cognitifs (vigilance, mémoire). «Au départ, UCB cherchait un successeur au

Nootropil pour traiter la maladie d'Alzheimer. C'est en faisant des recherches que l'on a décelé que le lévétiracetam était actif contre l'épilepsie. Après avoir négligé dans un premier temps cette découverte, UCB a changé son fusil d'épaule: elle a abandonné la maladie d'Alzheimer et s'est lancée dans la lutte contre l'épilepsie».

III-4-7-c Produit mis en marché :

LEVETIRACETAM

KEPRRA

KEPAM

VETRAM

BIOCETAM

COMPRIME 250- 500- 750 MG SIROP



III-4-7-d Formule et nomenclature :

Formule brute $C_8H_{14}N_2O_2$

Formule développée et Nom IUPAC



Nomenclature selon les règles de l'IUPAC

La chaîne cyclique saturée qui contient un seul hétéroatome : 1 pour cet atome (N), puis plus petite somme d'indices pour substituants

On remplace dans le nom de l'acide correspondant la terminaison "oïque" par le suffixe "amide".

(R)-2 : Détermination de configuration absolue R dans le sens des aiguilles d'une montre : R (Rectus = droit.) en position 2

2-oxo : Fonction secondaire Cétone en position 2 dans le cycle pyrrolidine

pyrrolidin-1-yl : Substituant cyclique ou l'atome d'azote dans le cycle (amine cyclique) est en position 1

butanamide : Fonction prioritaire Amide en position 1

Donc on a : (R)-2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)butanamide

Masse molaire $170,209 \pm 0,0084$ g/mol

C 56,45 %, H 8,29 %, N 16,46 %, O 18,8 %,

III-4-8- CLONAZEPAM**III-4-8-a Introduction :**

Le clonazépam, commercialisé notamment sous la marque Rivotril, est une molécule médicamenteuse de la classe des benzodiazépines, qui a une action myorelaxante, anxiolytique, sédatrice, hypnotique, anticonvulsivante et amnésiante, et dont l'utilisation à long terme présente un risque de dépendance très élevé.

Le clonazépam appartient à la classe des 1-4 benzodiazépines et a une activité pharmacodynamique qualitativement semblable à celle des autres composés de cette classe : myorelaxante, anxiolytique, sédatrice, hypnotique, anticonvulsivante, amnésiante.

Ces effets sont liés à une action agoniste spécifique sur un récepteur central faisant partie du complexe « récepteurs macromoléculaires GABA-OMEGA », également appelés BZ1 et BZ2 et modulant l'ouverture du canal chlore.

III-4-8-b Histoire de CLONAZEPAM :

Composé chimique de formule brute $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$, de la classe des benzodiazépines. Les progrès de l'épileptologie devaient s'intensifier avec la découverte des propriétés des benzodiazépines : diazépam en 1968, clonazépam en 1975, clobazam en 1979. — (François Chast, Histoire contemporaine des médicaments, 1995)

La première molécule de la classe des benzodiazépines est apparue dans les années 1960 ; c'est le chlordiazépoxyde (Librax) et a été découverte par accident, comme de nombreux médicaments. De nombreuses spécialités ont vu le jour dans les années 1960.

Dans le milieu des années 1950, Leo Sternbach, pharmacologue émigré durant la Seconde Guerre mondiale, et travaillant pour Hoffmann-La Roche sur des dérivés de la quinoléine en vue de production de colorants, synthétise la première benzodiazépine : le chlordiazépoxyde (Librium). La plupart des nombreuses molécules obtenues lors de ce programme de recherche s'étant révélées sans activité pharmacologique, Leo Sternbach décide d'abandonner l'expérimentation de ces produits. Cependant, l'un de ses élèves, Earl Reader, soumet ces molécules à des tests. C'est dans ce contexte que Lowell Randall mit en évidence, en avril 1957, ses propriétés sédatives, myorelaxantes, anticonvulsivantes et souligne d'emblée son efficacité et une bonne tolérance in vivo. Un brevet fut déposé en mai 1958 pour un médicament qui allait devenir l'un des immenses succès commerciaux dans toute l'histoire de l'industrie pharmaceutique : le Librium (chlordiazépoxyde)^{4,5}. La chlordiazépoxyde et le diazépam furent commercialisés par Hoffmann-La Roche sous le nom commercial de Valium en 1963, et furent les deux médicaments les plus vendus.

L'intronisation des benzodiazépines a conduit au déclin des prescriptions de barbituriques, et ont, dans les années 1970, remplacé de loin les anciens médicaments par des médicaments sédatifs et hypnotiques⁶.

Dans les années qui suivirent, d'autres benzodiazépines furent commercialisées telles que le clorazépoxyde (Tranxène), le lorazépam (Témesta, Ativan), l'oxazépam (Seresta, Serax) ou encore le bromazépam (Lexomil, Lectopam). Des comportements impulsifs, par exemple, le chapardage ou autres infractions à la loi, font également partie des réactions « paradoxales » aux benzodiazépines et ont déjà été répertoriées dans la littérature, au début des années 1960, lors de l'arrivée des premiers benzodiazépines.

Ces nouveaux groupes de médicaments ont fait grandir l'optimisme dans la profession clinique, mais ont rapidement suscité quelques controverses ; en particulier, le risque de dépendance a été perçu durant les années 1980.

Leur usage a vite concurrencé celui des barbituriques au point de rendre ceux-ci obsolètes, car, plus toxiques, ils provoquaient des dépendances associées à des effets indésirables dangereux, avec risque de surdose important. Aujourd'hui les barbituriques ne sont plus que marginalement prescrits dans un but anxiolytique ou hypnotique (bien qu'ils restent très utilisés en anesthésie notamment), car le corps médical leur préfère les benzodiazépines qui ne sont pas aussi toxiques même si un patient en abuse.

III-4-8-c Produit mis en marché :

CLONAZEPAM

REVOTRIL

CLONA

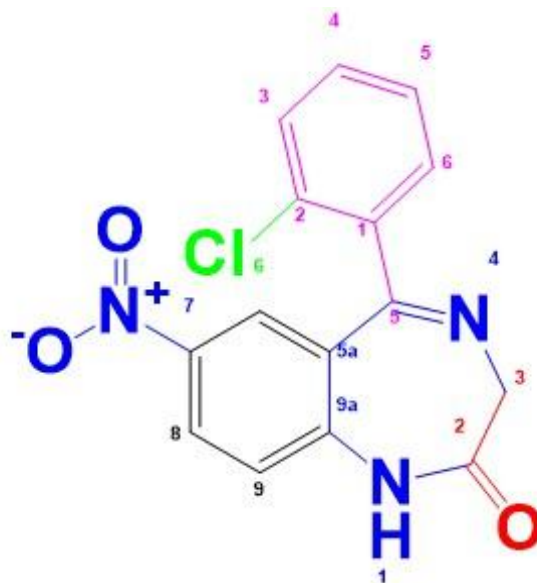
COMPRIME GOUTTE



III-4-8-d Formule et nomenclature :

Formule brute $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$

Formule développée et Nom IUPAC



Nomenclature selon les règles de l'IUPAC

On débute la numérotation par l'hétérocycle, en attribuant la position 1 à l'atome attaché à la jonction de cycle dans le quadrant principal

2-chloro: Substituant (le chlore) son indice de position (2) dans le cycle phényle

phenyl : La chaîne cyclique liée avec l'hétérocycle en position 5

7-nitro: Le groupement fonctionnel nitro. Ce dernier à effectuer des substitutions électrophiles.

2,3-dihydro2-one: fonctions prioritaires Cétone en position (2) ou la double liaison entre le carbone 2 et 3 est remplacée par la fonction cétone

1H- 1,4-benzodiazépin : la plus longue chaîne un cycle benzénique fusionné à un cycle diazépine ou la molécule de nitrogène est au position 1 et 4 et celle de 1 a une liaison avec l'hydrogène (atome saturé)

Donc on a :

5-(2-chlorophényl) 7-nitro-2,3-dihydro-1H- 1,4-benzodiazépin-2-one

Masse molaire $315,711 \pm 0,016$ g/mol

C 57,07 %, H 3,19 %, Cl 11,23 %, N 13,31 %, O 15,2 %,

III-4-9- DIAZEPAM**III-4-9-a Introduction :**

Le diazépam est un médicament de la famille des benzodiazépines. Il possède des propriétés anxiolytiques, sédatives, amnésiantes et hypnotiques. Néanmoins, dû à ses effets importants de somnolence résiduelle le lendemain matin, il est de moins en moins utilisé comme hypnotique en clinique. Comme toutes les molécules appartenant à la famille des benzodiazépines, le diazépam possède également des propriétés anticonvulsivantes et myorelaxantes. Le diazépam est notamment utile dans le cadre du traitement des crises comitiales et épileptiques. C'est un médicament de choix pour son métabolisme rapide ainsi que pour ses vertus myorelaxantes, à l'instar d'autres benzodiazépines comme le tétrazépam (Myolastan, retiré du marché européen en juillet 2013 et seule benzodiazépine à avoir reçu une autorisation de mise sur le marché pour le traitement d'appoint des contractures musculaires). Commercialisé en 1963 sous la marque Valium par les laboratoires Hoffmann-La Roche, c'est la seconde benzodiazépine qui est apparue sur le marché des produits pharmaceutiques, après le chlordiazépoxyde (Librium) en 1960.

Le diazépam a eu un grand succès et est encore aujourd'hui l'un des tranquillisants les plus utilisés au monde. Cette molécule sert généralement de référence quant aux dosages des autres benzodiazépines. Il s'agit d'une molécule aux propriétés particulièrement puissantes et à la demi-vie longue (de 32 à 47 heures). Bien que le diazépam soit addictif, son sevrage est moins difficile que pour des benzodiazépines à la demi-vie plus courte, le syndrome de sevrage s'instaurant moins rapidement. Cette caractéristique que l'on doit à sa demi-vie relativement longue en fait l'une des molécules prescrites en première intention pour le sevrage des autres benzodiazépines à durée de demi-vie plus courte, mais également de l'éthanol, autre agoniste des récepteurs GABA, en se fixant plus longtemps sur ces derniers et par conséquent en se substituant aux autres molécules agonistes de ces mêmes récepteurs.

Le diazépam, comme toutes les autres benzodiazépines d'ailleurs, est une molécule qui devrait être prescrite pour une durée limitée à douze semaines (quatre semaines pour les hypnotiques tels que le lormétazépam (Noctamide jusqu'en janvier 2020, désormais disponible uniquement en générique), le loprazolam (Havlane) ou encore les Z-Drugs, zolpidem (Stilnox) et zopiclone (Imovane), par exemple).

III-4-9-b Histoire de DIAZEPAM :

Dans les années 1950, Leo Sternbach, un chimiste américain, met au point un nouveau tranquillisant destiné à calmer l'anxiété et les dépressions légères qui frappent un nombre croissant d'Américains. Pour savoir si cette pilule composée de diazépam, une molécule qui agit sur le système limbique, tient vraiment ses promesses, les cadres du laboratoire Hoffman-Roche ont une idée lumineuse : la tester sur leurs propres belles-mères, jugées irascibles ! La magie opère.

Mis sur le marché en décembre 1963 sous le nom de Valium (du latin *valere* : être en forme), ce premier anxiolytique grand public connaît un succès foudroyant, notamment grâce à une campagne marketing très efficace auprès des médecins. Le petit cachet orné d'un V est le médicament le plus vendu au monde entre 1968 et 1982, avec un record de deux milliards de pilules vendues en 1978 !

III-4-9-c Produit mis en marché :

DIAZEPAM

XAVEL

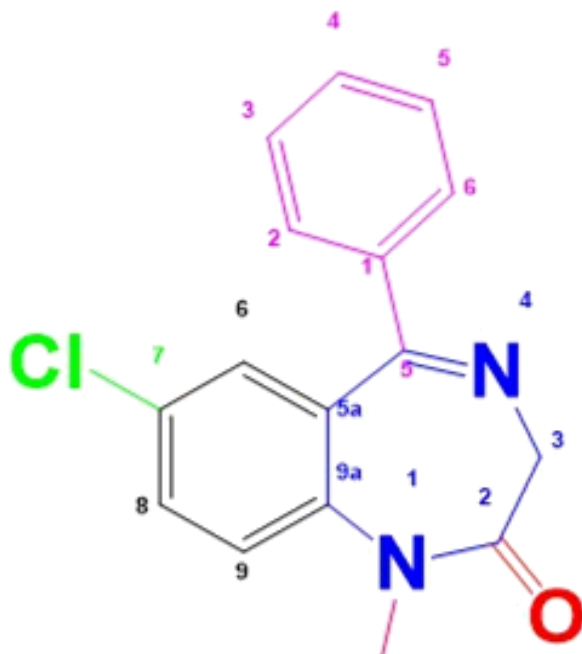
GOUTTE



III-4-9-d Formule et nomenclature :

Formule brute $C_{16}H_{13}ClN_2O$

Formule développée et Nom IUPAC



Nomenclature selon les règles de l'IUPAC

On débute la numérotation par l'hétérocycle, en attribuant la position 1 à l'atome attaché à la jonction de cycle dans le quadrant principal

7-chloro- : substituant (chlore) dans la chaîne principale sur le carbone 7

1-méthyl-5-phényl : substituant méthyl (CH_3) sur le carbone 1 ainsi un substituant cyclique (phényl) sur le carbone 5

1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépine : la plus longue chaîne un cycle benzénique fusionné à un cycle diazépin ou la molécule de nitrogène est en position 1 et 4 et deux liaisons avec l'hydrogène sur carbone 1 et 3 (atome saturé) ou les liaisons double sont interrompues

2-one : fonction principale Cétone dans le cycle benzodiazépine en position 2

Donc on a :

7-chloro-1-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépine-2-one

Masse molaire $284,74 \pm 0,016$ g/mol

C 67,49 %, H 4,6 %, Cl 12,45 %, N 9,84 %, O 5,62 %,

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE:

CONCLUSION GENERALE:

On a espéré aborder l'historique et la synthèse des différentes classes chimiques des psychotropes mais c'était long on a donc s'est contenté de faire une étude et dénomination des médicaments anti-épileptiques

Les grandes découvertes scientifiques peuvent en général être associées au talent et à la persévérance des chercheurs. Mais parfois, elles se produisent à la faveur de circonstances liées au hasard, la sagacité du chercheur permettant alors d'en tirer profit. En chimie thérapeutique, science qui conduit à la mise au point de nouveaux médicaments ; Les molécules organiques constituent l'essence même de la vie. Les protéines, les acides nucléiques, les sucres et les graisses sont des composés dont le constituant principal est le carbone.

La dénomination des principes actifs sont désignés par une appellation abrégée en un mot, elle est officialisée par l'Organisation Mondiale de la Santé OMS, d'où le nom de Dénomination Commune Internationale (DCI), celle-ci rappelle de plus ou moins loin la formule chimique, qui serait évidemment inutilisable en langage courant, et, surtout, comporte un suffixe commun pour les produits apparentés.. ou par un nom chimique (ou scientifique) correspond à celui de la substance qui compose le médicament selon l'IUPAC.

La majorité des anti épileptiques sont des hétérocycles et la nomenclature des hétérocycles est régie par des conventions internationales définies par la commission de l'IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry). Deux principaux types de règles sont utilisées : celles de Hantzsch-Widman (s'appliquent de nombreux composés et en particulier aux hétérocycles dont le nombre d'atomes du cycle est compris entre trois et dix) et la nomenclature des fonctions:

- Déterminer la fonction principale : suffix
- Déterminer la structure de base : chaîne ou cycle
- Nommer les substituants
- Numéroter la chaîne
- Assembler les noms des substituants selon l'ordre alphabétique

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

- 1- René Didier et Pierre Grécias. Chimie organique, Cours et exercices d'application, 3ème édition. -Paris Cedex.
- 2 - Barbara Mercier-James. Chimie organique, 1ère et 2ème années (PC-PSI). Rosny Cedex.
- 3- Vollhard K. Peter C. et Schore Neil E. Traité de Chimie organique 1 ère et 2ème cycles LMD (Sciences/Pharmacie).4 ème édition américaine traduit par Paul Depovere. New York and Basingstoke, 2003.
- 4- Guillemonat A. et Traynard J.-C. Chimie organique Tome 1, ARMAND COLIN, Paris.
- 5- René Milcent, François Chau (2003). Chimie Organique Hétérocyclique, Structures fondamentales, Chimie et biochimie des principaux composés naturels. Cedex A, France.
- 6- John A. Joule and Keith Mills (2010). Heterocyclic Chemistry, Fifth Edition. The Atrium, Southern Gate, Chichester, West Sussex, PO19 8SQ, United Kingdom.
- 7- Moulay Rachid LAAMARI . COURS DE CHIMIE ORGANIQUE Semestre 2 SVI , 2016-2017 UNIVERSITE CADI AYYAD Faculté Polydisciplinaire Safi Département de Chimie
- 8- Arnaud, Paul. Cours de chimie organique, Dunod, 18e édition, 2009
- 9- McMurry, John, Chimie organique - les grands principes, Dunod, 2000.
- 10- Solomons, Graham et Fryhle, Craig. Chimie organique, Dunod. 7 ème édition, 2000.
- 11- Arnaud, Paul. Cours de chimie organique, Dunod, 18e édition, 2009
- 12- McMurry, John, Chimie organique - les grands principes, Dunod, 2000.
- 13- Solomons, Graham et Fryhle, Craig. Chimie organique, Dunod. 7ème édition, 2000.
- 14- Titre de l'article «Propriétés pharmacodynamiques de l'acide n-dipropylacétique »; Auteurs : H.Meunier, G. Carraz, Y. Meunier, P. Eymard et M. Eymard. Publié dans Thérapie, 1963, XVIII, 435-438
- 15- From the book Fabuleux hasards -Histoire de la découverte de médicaments- Claude Bohuon and Claude Monneret Publisher: EDP Sciences Copyright year: 2009 Audience: College/higher education;
- 16- Stephen M.Stahl – Psychopharmacologie essentielle Le guide du prescripteur-medicine- Science. Flammarion
- 17- LAVOISIER, Traité de chimie thérapeutique, Volume 7,Médicaments actifs sur le système nerveux centrale, association française des enseignants de chimie thérapeutique.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 18- AKIYAMA, T. & OTSUBO, H., ANTIEPILEPTIC DRUGS IN NORTH AMERICA. BRAIN AND Nerve = Shinkei Kenkyū No Shinpo, 2010, 62(5), p.519-526.
- 19- PHARMACOPÉE EUROPÉENNE - SUPPLÉMENT 6.4 DE LA 6e EDITION, 2008
- 20-
- <http://univ.ency-education.com>. Pharmaco27.
- <https://doi.org/10.1051/978-2-7598-0336-1.c003>
- WWW.National library of medecin.com
- [WWW.vidal.fr](http://www.vidal.fr) (Base de données en ligne des prescripteurs libéraux)

ANNEXES

CHRONOLOGIE DE LA DÉCOUVERTE DES PSYCHOTROPES

