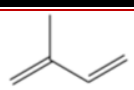
TERPENOÏDES ET STEROÏDES

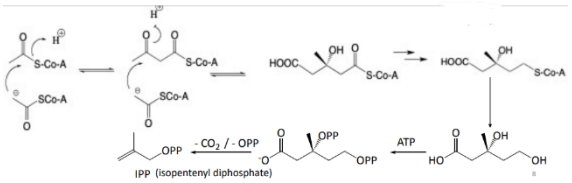
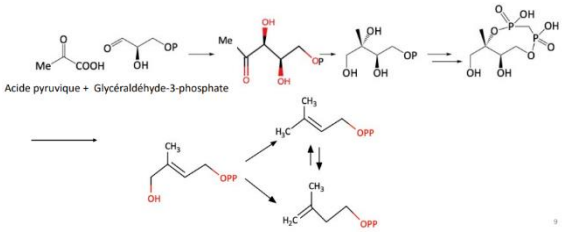
Définition

Terpènes, Terpénoïdes, Stéroïdes
Vaste ensemble de métabolites secondaires majoritairement présents chez les végétaux et dans le règne animal (phéromones d'insectes, molécules de défense) et chez les microorganismes.
Point commun : **unité isoprénique** (unité à 5 carbones)



2-méthyl-butadiène

Biogenèse

Obtention de l'isoprène	L'isoprène est formé selon 2 voies possibles : **voie de l'acide mévalonique MVA** et **voie du MEP**
Voies	**Voie de l'acide mévalonique (MVA)** : Issue de la condensation de 3 unités acétate, voie principale chez les Eucaryotes et la plupart des bactéries ***Réaction de Claisen , aldolisation puis réduction par NADPH***  **Voie du 2-Méthyl-Erythrol-4-Phosphate (MEP)**  *Tous les composés terpéniques viennent à partir du DMAPP (inactif) qui s'isomère en IPP (actif)*
Terpènes ✪	Résultent de l'association de plusieurs unités isopréniques (le plus souvent : 2, 3, 4, 6 ou 8) *Si association C2, alors 2 x 5 = C10* **<u>Association de IPP avec des unités en</u>** : C10 : Monoterpènes - (DMAP +IPP) → PP de géranyl C15 : Sesquiterpènes - (PP de géranyl + IPP) → PP de farnésyl C20 : Diterpènes - (PP de farnésyl + IPP) → PP de géranyl-géranyl C30 : Triterpènes – 2 x PP de farnésylenyl = 2 x C15 C40 : Tétraterpènes – 2 x PP de de géranyl-géranyl = 2 x C20
Terpénoïdes	Composés naturels comportant seulement une partir d'origine terpénique (par exemple : hétérosides à génine terpénique)
Stéroïdes	Composés naturels en C27 à noyau stéroïde (squelette tétracyclique en **C17**) dérivant de triterpénoïdes en **C30** (2 x PP de farnésylenyl = 2 x C15)

MONOTERPENES

Structures acyclique, mono ou bicycliques plus ou moins oxygénées
Les monoterpènes sont des composés fréquemment retrouvés dans les huiles essentielles, c'est également le squelette des **iridoïdes**

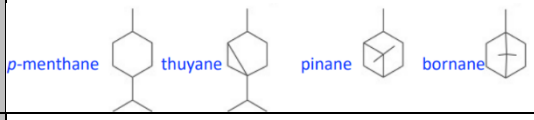
Huiles essentielles (HE)

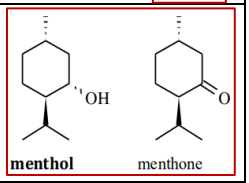
Définition

Pharmacopée Européenne	**Produit odorant et volatil généralement de composition complexe**, obtenu à partir d'une **matière première végétale botaniquement définie**, soit : - Par **entraînement à la vapeur d'eau** *la plus commune* - Par **distillation sèche** - Par un **procédé mécanique sans chauffage** Elle est le plus souvent séparée de la phase aqueuse par un procédé physique n'entrainant pas de changement significatif de sa composition La **matière première végétale** peut être fraîche, flétrie, sèche, entière, contusée ou pulvérisée. ***Exception*** : fruits du genre Citrus toujours traités à l'état frais
Autres formes utilisées en cosmétologie et alimentation	Formes de consistance liquide, semi-liquide ou pâteuses. **<u>Concrète</u>** : ou « essence concrète » : extrait à odeur caractéristique, obtenu à partir d'une matière première **fraîche** d'origine végétale, par **extraction** au moyen d'un **solvant non aqueux** (**solvant organique apolaire**). Obtenue souvent à partir de fleurs. Comportent des **cires**. **<u>Résinoïdes</u>** : extrait à odeur caractéristique, obtenu à partir d'une matière première d'origine naturelle (végétale, animale, microbiologique) **sèche**, par extraction à l'aide d'un **solvant non aqueux** **<u>Absolue</u>** : produit à odeur caractéristique, obtenu à partir d'une **concrète** ou d'un **résinoïde** par extraction à **l'éthanol** à température ambiante. **Les cires sont éliminées** par filtration après refroidissement. L'éthanol est ensuite éliminé par distillation. **<u>Alcoolat</u>** : distillat résultant de la distillation d'une matière première d'origine naturelle **fraiche** en présence d'un **éthanol de titre variable**
Traitements ultérieurs	Ces huiles essentielles peuvent subir un traitement ultérieur approprié → élimination totale ou partielle d'un constituant ou d'un groupe de constituants. Ex : déterpénées, désesquiterpénées, rectifiées ou privées de « X »

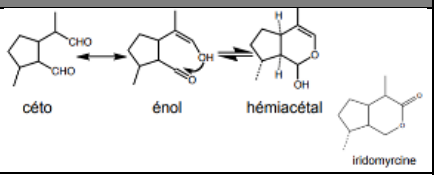
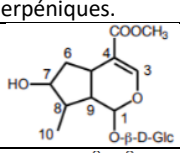
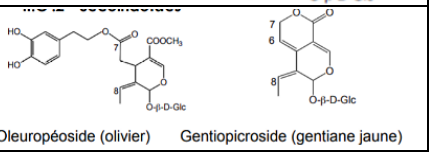
Caractères PC

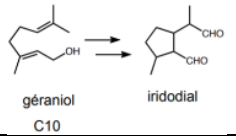
Généralement liquides à température ambiante, Odeur plus ou moins aromatique, Rarement colorées sauf azulène, Densité : généralement **moins denses que l'eau** (sauf : sassafras, cannelle, girofle). Indice de réfraction élevée, douées de pouvoir rotatoire, Volatiles et entrainables par la vapeur d'eau , Non gras
Solubilités : très peu solubles dans l'eau mais peuvent conférer leur odeur à l'eau, solubles dans l'alcool, les solvants organiques apolaires et les huiles fixes.
Altérables (conservation environ 1 an)

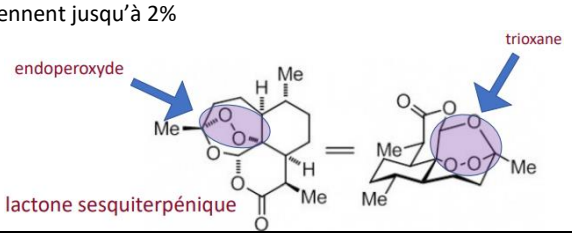
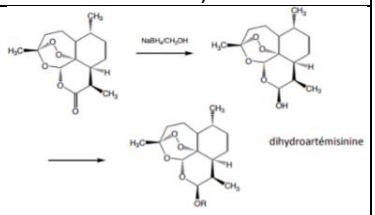
Procédés d'obtention	**Entrainement à la vapeur d'eau**	**Principe**	Sur végétal frais ou sec ou sur des plantes entières, contusées ou broyées. **Différentes étapes** : entrainement par la vapeur d'eau puis condensation du distillat Les HE se séparent par décantation et sont recueillies. Les HE moins denses que l'eau sont recueillies à la partie supérieure.
		Technique	Utilisation d'un alambic. Les plantes sont déposées sur des grilles perforées et traversées par la vapeur d'eau. L'eau saturée d'HE est cohobée-renvoyée dans l'alambic pour une nouvelle distillation.
		Variante : hydrodistillation	**Principe** : immersion du matériel végétal directement dans l'eau : l'ensemble est ensuite porté à ébullition et les vapeurs d'eau et HE sont ensuite condensées et se séparent par décantation **Autres possibilités** : injection de vapeur en surpression (1 à 3 bars), hydrodiffusion (injection de vapeur de haut en bas en faible pression (0,02 à 0,15 bars) **Influence du procédé d'extraction** : -Constituants labiles → transformations possibles : hydrolyses d'esters, réarrangements, isomérisations - Notion d'artefact → **Non équivalence des différents procédés**.
	Expression à froid	**Fruits de Citrus**	**Principe** : procédé mécanique en 3 étapes : Les zestes sont dilacérés et les poches sécrétrices rompues. Leur contenu est récupéré sous un courant d'eau après élimination des déchets solides et séparation de l'HE de la phase aqueuse par centrifugation **Différents procédés** : - Possibilité de rupture par dépression qui évite tout risque de dégradation par l'eau (recueil direct) - Possibilité de récupérer à la fois le jus de fruit et l'HE (recueil avant ou pendant l'expression du jus de fruit) - Obtention directe à partir des jus de fruits
	Autres procédés industriels Non Pharmaceutiques	**Extraction par des solvants**	**Plusieurs étapes** : division de la drogue, choix de solvant (éther de pétrole, cyclohexane, solvants halogénés), extraction solide-liquide et évaporation du solvant d'extraction. **Intérêt** : bas point d'ébullition **Inconvénient** : manque de sélectivité Cas particulier : fleurs fragiles (tubéreuse, jasmin) → enfleurage : diffusion des constituants odorants dans un corps gras (à froid, à chaud). Après pressage des fleurs, le parfum est obtenu par rinçage à l'alcool de la pommade d'enfleurage. L'HE est obtenue après évaporation de l'alcool.
		CO_2 supercritique	**Conditions supercritiques** : CO_2 31°C et 74 atm, diffusivité élevée et faible viscosité proche de celle des gaz. Absence de tension de surface : grand pouvoir de pénétration **Avantages du CO_2** : produit naturel, non toxique, inerte, inodore, incolore et insipide. Pas d'altération des produits, pas de résidus polluants, peu coûteux, il rend la technique attractive et viable. **Appareillage** : produit à traiter placé dans un extracteur, traversé par le flux de CO_2 supercritique → le fluide se charge en composés extraits. Le fluide est détendu, passe en phase gazeuse puis séparation du composé extrait . Ce dernier est recueilli dans un séparateur.
		Extraction assistée par micro-ondes	**Principe** : interaction des microondes avec l'eau présente dans les organes de la plante → rupture des tissus de la plante et passage des HE et de l'eau presque intantanée **Extraction par solvants** : hexane, toluène, CH_2Cl_2, éthanol. Choix de solvant transparents aux micro-ondes, volume de solvant faible **Avantages** : (ex : extraction d'HE de romarin et de menthe par l'hexane) **gain de temps** et **volumes de solvant moindre**
Composition chimique	**Composés terpéniques**	Squelettes de base des monoterpènes. Différences par le nbr d'unités isopréniques, nbr de cycles et nature des fonctions(fonctions alcools, aldéhyde, cétone, éther-oxyde (= O lié à 2C), des peroxydes (x2-O liés ensemble eux même liés à C) 	
	Composés aromatiques dérivés du phénylpropane	Divers types : acides, esters, aldéhydes, phénols, éthers phénoliques 	
Contrôle	**Drogues à huiles essentielles**	**Identité**	**Essai botanique** : caractères permettant une identification rapide de la plante, recherche d'éléments étrangers **Essai physicochimique** : CCM et CPG, identification des composés majoritaires de l'HE permettant le cas échéant de déterminer les chémotypes (*plantes donnant des composés majoritaires différents = variétés chimiques*)
		Pureté	Recherche d'éléments étrangers
		Dosage de l'huile essentielle	Appareil de dosage des HE : *appareil normalisé*
	Huiles essentielles	**Caractères organoleptiques** : volatilité, couleur, odeur… **Caractères physiques** : solubilités, indice de réfraction, densité, polarimétrie **Caractères spectraux** **Étude de la composition** : qualitative et quantitative	

		Énantiomères	Limonène : possibilité d'énantiomères spécifiques selon les sources végétales. R-limonène : HE d'écorces d'orange douce, sous-produit de l'industrie des jus de fruit, également utilisé comme solvant S-limonène : HE de citron, odeur plus proche du pin
Emplois	Drogues à huiles essentielles, huiles essentielles et substances isolées des huiles essentielles		
	Emplois pour leur activité thérapeutique	**Antiseptique**	- Huiles essentielles à **eucalyptole** (« *e* » *pour fonction éther*) ou **cinéole** : Eucalyptus, Niaouli - Huiles essentielles à **dérivés phénoliques** : Thym, Giroflier
		Eupeptique	- Les menthes : **Menthe poivrée** : Mentha piperita, Lamiaceae et autres menthes - Drogues à anéthole : Anis vert, Fenouil doux, Badiane de Chine 
		Antispasmodique Anti-inflammatoire	HE à sesquiterpènes : lactones sesquiterpéniques d'Asteraceae - Camomille romaine : *Chamaemelum nobile et Anthemis nobilis* : nobiline et esters d'alcools et acides en C4, C5, C6. - Matricaire, camomille allemande (*Chamomilla recutita = Matricaria chamomilla*), α-bisabolol et chamazulène. Le chamazulène provient d'une dégradation de la matricine. Couleur bleue de l'HE.
	Toxicité	**Toxicité des huiles essentielles**	-**<u>Toxicité chronique</u>** mal-connue : propriétés mutagènes, tératogènes, cancérogènes… peu étudiées -**<u>Toxicité aiguë</u>** : neurotoxicité → cétones monoterpéniques. Ex : Thuyone (thuya, absinthe, tanaisie, sauge officinale), Pinocamphone (hysope). Crises épileptiformes, tétaniformes, troubles psychiques et sensoriels. **<u>Recommandations</u>** pour produits cosmétiques contenant des monoterpènes : camphre, menthol, cinéole destinés aux enfants de moins de 6 ans. Risques de convulsions.
		Toxicité de dérivés du phénylpropane	Anéthol, très légèrement toxique - **<u>Génotoxicité</u>** : estragole (1-allyl-4-méthoxybenzène) (HE d'estragon, basilic…) et mérthyleugénole (HE fenouil, rose, basilic…) - **<u>Phototoxicité</u>** : furocoumarines : HE de verveine, de bergamote - **<u>Allergies</u>** : liste de substances allergènes à spécifier sur l'étiquetage des produits cosmétiques -**<u>Toxicité cutanée et muqueuses</u>** : effet dermo-cosmétique, irritant (la plus fréquente) La vente de certaines huiles essentielles est réservée aux pharmaciens (armoises, thuya…)
	Excipients (parfums)	**Formes orales**	Anis, badiane, menthes, orange, citron…
		Prép dermo-cosm	Lavande, citron, citronnelle...
	Alimentation	Emplois "en nature" épices et aromates : poivres, cannelles, clou de girofle, gingembre, noix muscade, coriandre... Produits d'extraction :industrie alimentaire ("oléorésines")	
	Parfumerie	Huiles essentielles de Citrus (citronnier, orangers, bergamotier), lavande, romarin, thym, vétiver, ylang-ylang, jasmin, géranium rosat, bois de santal, patchouli... Nb: un parfum est un mélange d'huiles essentielles diluées dans l'alcool et l'eau Produits de parfumage industriels produits cosmétiques, produits ménagers, insectifuges, désodorisants…	
	Chimie d'hémisynthèse	Pharmacie, parfumerie, industrie chimique • Pin maritime -> pinène -> camphre, a-terpinéol... • Lemon-grass -> citral -> vitamine A • Giroflier -> eugénol -> vanilline	

Iridoïdes

Définition	Monoterpénoïdes caractérisés par leur squelette commun et leur chromophore « iridoïde ». Iridodial, isolé de fourmis du genre iridomyrmex. 		
Répartition	Insectes (iridormyrmex) Dicotylédones : *Oleaceae, Gentianaceae, Loganiaceae, Apocynaceae, Rubiaceae*… Existent surtout sous la forme d'hétérosides (glucosides) Chez les *Loganiaceae, Apocynaceae, Rubiaceae*, souvent présents sous forme d'alcaloïdes indolomonoterpéniques.		
Structure	**Iridoïdes** *« stricto sensu »*	Cyclopentane fusionné à un dihydropyrane Loganoside 	
	Sécoiridoïdes	Oleuropéoside (olivier) : *forme ouverture en C7 et C8* Gentiopicroside (gentiane jaune) 	

Biogenèse	Commune avec celle de monoterpènes 
Propriétés pharmaco et emplois	**Hypotensives** : *Olea europea*, olivier, feuilles, oleuropéoside **Sédatives** : *Valeriana officinalis*, valériane, rhizome et racines **Antirhumatismales** : *Harpagophyton procumbens*, Harpagophyton, racines tubérisées **Tonique amer** : *Gentiana lutea*, racine, gentiopicroside

SESQUITERPENES			
Définition	Groupe de **substances naturelles terpéniques en C15** provenant du diphosphate de farnésyle. **Grande diversité de structures** le plus souvent cycliques : non oxygénés = hydrocarbures insaturés (bisabolène, caryophyllène…), ou oxygénés (farnésol, acide valérénique, artémisinine…) ,parfois sous forme de dimères (gossypol). Constituants des huiles essentielles (sous forme de carbures, alcool, cétone) <u>Responsables de l'activité :</u> - Bisabolol de la matricaire (anti-inflammatoires) - Acide valérénique de la valériane (Valeriana officinalis, Valerianaceae) : propriétés anticonvulsivantes et dépresseur du SNC. **Lactones sesquiterpéniques** constituant un groupe très important : 3000 structures, caractérisées par un enchaînement α-méthylène-γ-lactone responsable d'activités biologiques très diverses (antibactérienne, antifongique, antiparasitaire, cytotoxique, antimigraineuse...) et de dérivés. Certaines sont historiquement dénommées « principes amers » ,fréquemment présentes chez les Asteraceae . Toxicité parfois élevée (ex coriamyrtine du redoul) . A l'origine d'allergies (dermites de contact).Analogues (artémisinine) - *Tanacetum parthenium* (Asteraceae), grande camomille : prévention de la migraine : parthénolide - *Arnica montana* L.hélénaline, Asteraceae : propriétés antibactériennes et antiparasitaires ; vulnéraire , anti-ecchymotique		
Principale drogue	**Plante**	**Armoise annuelle**. Espèce d'origine asiatique utilisé en médecine traditionnelle chinoise. Plante herbacée annuelle, très odorante. Feuilles très divisées, palmatiséquées	
	Drogue	Parties aériennes	
		Composition chimique	Huile essentielle (3%) à monoterpènes et sesquiterpènes (camphre, artémisia-cétone, germacrène) - de composition variable selon le chimiotype et le lieu de culture (chinois,vietnamien) .Lactones sesquiterpéniques (artémisine, acide artémisinique, artéannuine B) de teneur variable en fonction des conditions de cultures, de séchage et de conservation . Flavonoïdes (méthoxyflavones) .Coumarines
		Principe actif	L'artémisinine est le PA responsable de l'activité antipaludique Artémisinine = qinghaosu Teneur en artémisinine : variable selon les chimiotypes de 0,3 à 1,2% Certains hybrides contiennent jusqu'à 2% 
		Production artémisinine	▯ Actuellement culture en Asie et en Afrique ▯ Teneur en artémisinine : **qualité de la matière première végétale essentielle !!** Maturation : 6 à 8 mois entre plantation et la récolte Teneur sensible aux conditions climatiques, à la période de récolte Conditions de séchage et de conservation (teneur ↓ après 6 mois) .Conservation à l'abris de l'humidité Conditions de culture réclament une planification et une logistique adaptées à la région et à la qualité du terrain Artémisinine : instabilité chimique = perte de l'activité biologique Respect d'un cahier des charges
		Propriétés PC	**Lipophile**.Cristallise sous forme d'aiguilles incolores de structure orthorhombique ou de poudre cristalline blanche. **Solubilité quasi nulle dans l'eau, peu soluble dans l'huile, soluble dans les solvants apolaires** (très soluble dans le dichlorométhane,) .Stockage dans un récipient hermétique, à l'abri de la lumière et de la chaleur. Formation de radicaux en présence de Fe (II ou III)
		Extraction	Après récolte à 5 mois et avant la floraison. Solvants : principalement éther de pétrole ou hexane. CO_2 supercritique, CFC (chlorofluorocarbures)
	Différents dérivés de l'artémisinine	Faible biodisponibilité de l'artémisinine, faible solubilité dans l'eau :préparation de dérivés plus stables *On joue sur le groupement lactone (O-C=O) : réduction en hémiacétal (-OH)* *Mais la fonction n'est pas très stable en solution (ouverture facile de la molécule)* *Donc nécessité d'ajouter un -OR* R = CH_3 Artéméther, Sol. huileuse R = CH_2-CH_3 Artéether, Sol. huileuse R = $OCO(CH_2)_2COONa$ Artésunate, Sol.aqueuse R = CH_2-C_6H_4-COOH Ac. artélinique	

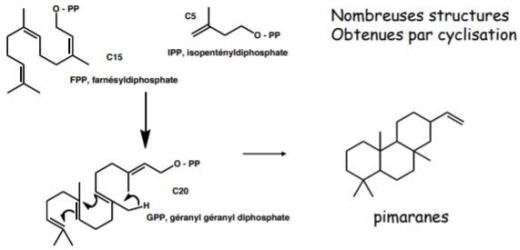
	Propriétés pharmaco	**Paludisme**	**<u>Artémisinine :</u>** activité antipaludique importante - puissant schizonticide d'action rapide et courte. Dihydroartémisinine : 10x plus active sur le parasite, c'est la forme active de : l'artéméther ,l'arte-éther , l'artésunate de sodium → prodrogues -Les effets conjugués de la **prévention** (moustiquaires imprégnées d'insecticides) et du **traitement** (thérapies combinées à base de dérivés d'artémisinine) ont permis une ↓ significative de la mortalité -Les enjeux restent importants du fait de la résistance croissante d'une part aux insecticides et d'autre part aux traitements. **<u>Agents causaux</u>** : protozoaires (Plasmodium). Le plus grave : *Plasmodium falciparum*, transmis par l'anophèle femelle. Hémoglobine → globine + hème → (hème polymérase, *détoxifie l'hème*) → hémozoïne **<u>Artémisinine et ses dérivées :</u>** actives sur les souches résistantes notamment à la chloroquine et à la primaquine. Active sur formes intra-érythrocytaires asexuées .Évite la formation de gamétocytes **<u>Mécanisme d'action lié à la structure peroxydique</u>** : génération de radicaux susceptibles d'alkyler les protéines du parasite et l'hème polymérase. **<u>Cible protéique encore mal connue</u>** : ciblerait le protéine Ca^{2+}+ATPase (PfTATP6) ? Ciblerait une phosphatidylinositol-kinase ?
	Emplois : antipaludéen	**Artémisine**	Surtout employée comme matière première pour l'hémisynthèse des dérivés plus efficaces et plus stables AMM en Chine
		Dérivés	Employés exclusivement pour le traitement curatif du paludisme
		Accès simple *Pf*	L'OMS recommande l'utilisation d'ACTs (*Artemisinin-based Combination Therapy)* en , **<u>1ère intention</u>**: **ACTs :** association d'un dérivé d'artémisinine avec un autre antipaludique de synthèse de mécanisme d'action différent et d'élimination lente ○ **Artéméther + luméfantrine (RIAMET®)**, traitement de l'accès non compliqué ○ **Arténimol (dihydroartémisinine) + pipéraquine** (cp 320 mg/40 mg, liste I, **EURARTESIM®**), tt du paludisme d'importation non compliqué **<u>Autres associations possibles recommandées par l'OMS (2006) :</u>** Association d'un dérivé d'artémisinine avec un autre antipaludique de synthèse de mécanisme d'action différent et d'élimination lente. Sous forme co-blisters (CB) et surtout co-formulations (CF, 2 PA dans une même forme) ***Depuis 2017, retrait de toute monothérapie à base d'artémisinine par voie orale, considérée comme un facteur majeur contribuant au développement de la résistance à l'artémisinine et ses dérivés.***
		Accès grave	Principes actifs seuls : ○ **Artésunate de sodium** voie parentérale : MALACEF® (ATU en Fr depuis 2011 = tt de référence des accès graves de paludisme) ○ **Artéméther**, voie IM : PALUTHER® Plus de monothérapies par voie orale (OMS 2016)

DITERPENES

Définition et généralités

Condensation d'un **pyrophosphate de farnésyl en C_{15}** sur un **isoprène en C_5** (pyrophosphate d'isopentényle), conduisant à **1 unité en C_{20}** :

➔ **Pyrophosphate de géranyl-géranyl**



<u>Classification :</u>
En fonction de leur squelette (linéaire, cyclique, lactonique, éther, ...). Diterpènes 100 = squelettes différents

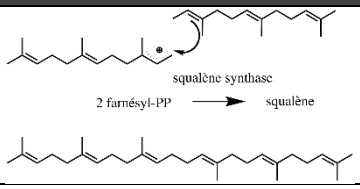
<u>Répartition :</u>
Universels : gibbérellines (phytohormones), ordres : Lamiales, Astérales, Gentianales, Fabales

<u>Emplois :</u>
Une seule famille : diterpènes tricycliques de l'If, utilisés en thérapeutique (vus en oncologie) . Ginkgolides du Ginkgo biloba
Nombreuses plantes toxiques à diterpènes : Euphobiaceae (esters de phorbol), Thymeleaceae, Ericaceae, Asteraceae (Chardon à glu : atractyloside), Ranunculaceae (Aconit : alcaloïdes diterpéniques)

TRITERPENOIDES ET STEROIDES

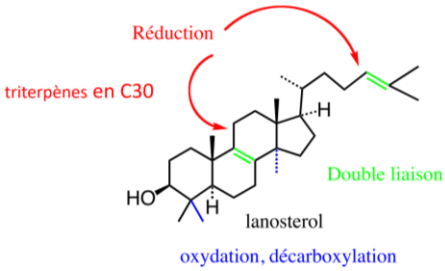
Généralités

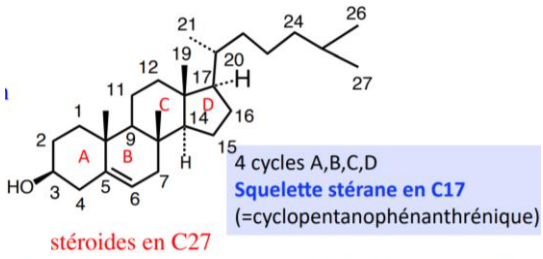
Biogenèse - précurseur commun = **squalène**
Formation à partir de 2 unités farnésyl-PP en C15



Cyclisation, après des modifications (oxydation). Mais pour amorcer la cyclisation, sur une double liaison oxydation et formation de l'époxyde (époxydosqualène) = donne la réactivité et amorce la cyclisation.

Pour former les différents cycles, réarrangements et migration de protons ou méthyl = migration de Wagner-Meerwein facilitant les cyclisations. Selon la manière dont la position est adoptée sur l'enzyme, on forme le **lanostérol et l'euphol** (végétaux): **différence inversion de la stéréochimie**. Molécules très proches mais changement au niveau de la stéréochimie entre animaux et végétaux.





stérol est un stéroïde avec un groupe hydroxyle en position 3.

La **double liaison** peut être **réduite**, l'OH en 3 va tjrs être dans cette position, issu de l'époxyde : on aura tjrs un OH dans cette position due à l'ouverture de l'époxyde lors de la cyclisation → rôle important → donne les hétérosides

La différence entre stéroïdes et triterpènes réside dans le nombre de C :

- 30C = triterpènes
- 27C = stéroides :

→ perte de 3C : le triterpène initial a un diméthyl en position 4, on ne le retrouve plus sur le stéroïde → gendiméthyl. La structure globale est identique mis à part la perte de 3 méthyls.

SAPONOSIDES

Définition

Les saponosides (ou saponines) sont des **hétérosides à génine stéroïdique (C27) ou triterpénique (C30)**, caractérisés principalement par leurs propriétés tensioactives, aphrogènes (solutions moussantes), hémolytiques, sternutatoires. Pouvoir détergent

Structure

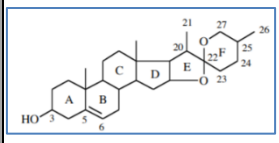
Partie osidique

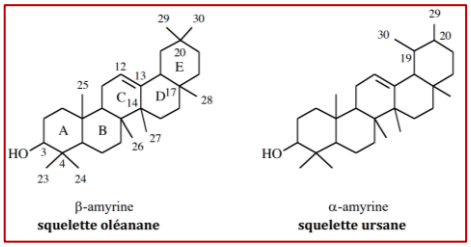
Oses, acides uroniques. Chaînes linéaires ou ramifiées

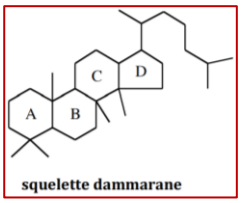
- Liaisons de type O-hétérosidique
- Généralement 1 ou 2 oligosides linéaires ou ramifiées fixés sur la génine :
  - 1er oligoside surtout fixé sur l'hydroxyle en C3 de la génine (liaison éther)
  - 2nd oligoside (parfois) :
    Génines triterpéniques : fixé surtout sur la fonction acide en C28 (liaison ester très fragile).
    Génines stéroïdiques : fixé sur une fonction l'hydroxyle (si elle existe) en C26 du furostane (Hétérosides de furostanols)
- Selon le nombre d'oligosides fixés on a : des monodesmosides ou bidesmosides.

Génines :

Génine stéroïdique en **C27** : type spirostane, hexacyclique
Génine triterpénique en **C30** : squelette oléanane, squelette ursane, squelette dammarane.







Mode de liaison : partie osidique-génine

Liaison éther avec la partie osidique (OH en 3 surtout)
Liaison ester avec la partie osidique (COOH en 17 surtout)

Répartition

Saponosides stéroïdiques	Hexacycliques à 27C : « spirostaniques ».Génines à squelette spirostanique: Principalement chez les **monocotylédones** : Liliaceae, Amaryllidaceae, Dioscoréaceae (+ rares cas chez les Fabaceae et Scrophulariaceae).
Saponosides triterpéniques	Chez les **dicotylédones** : Caryophyllaceae, Polygalaceae, Hippocastanaceae, Rosaceae, (+ rares cas chez les Fabaceae et Scrophulariaceae).

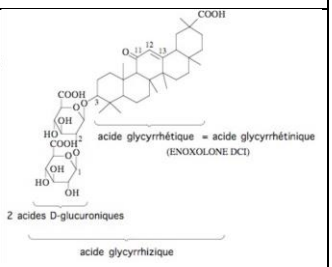
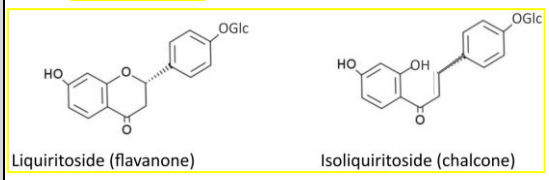
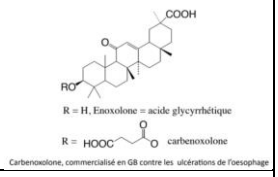
Activités biologiques

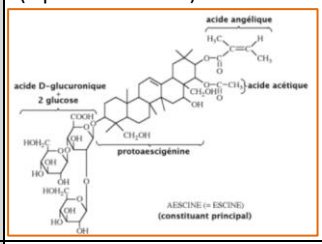
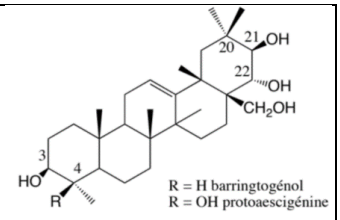
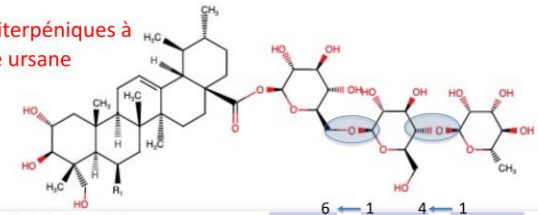
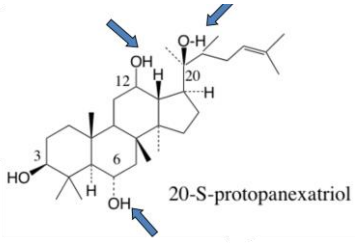
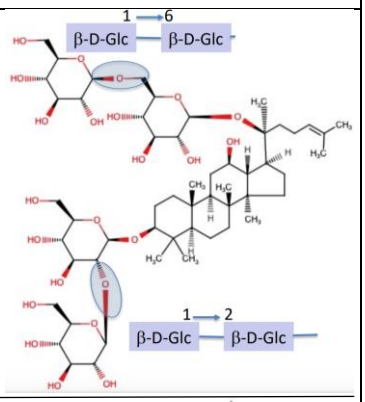
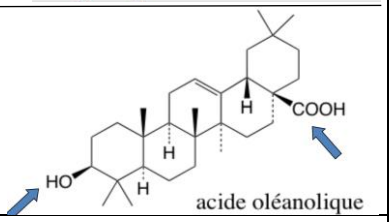
Propriétés antivirales, antifongiques, antibactériennes
Toxicité pour les animaux à sang froid
Irritant cellulaire (propriétés diurétiques, expectorantes, laxatives…)
Protecteurs veineux et capillaires
Action anti-œdémateuse

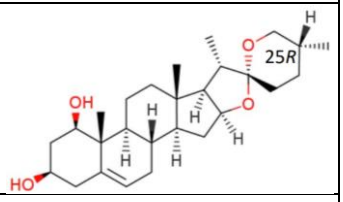
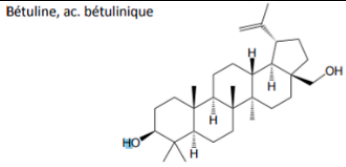
Extraction	**Hétérosides** : solubles dans l'eau chaude et l'alcool, insolubles dans les solvants organiques apolaires **Génines** : solubilités inverses, insolubles dans l'eau et solubles dans les solvants organiques apolaires

Extraction, caractérisation, dosage	**Caractérisation**	Saveur amère (sauf glycyrrhizine) Pouvoir aphrogène et indice de mousse, pouvoir hémolytique et indice hémolytique Réactions colorées (après isolement ou séparation par CCM): - $SbCl_3/CHCl_3$ (Carr et Price) : coloration rose-violet - para-hydroxybenzaldéhyde/H_2SO_4 (Komarowsky), coloration bleue rose-violet CLHP	
	Dosage	Extraction, purification, spectrocolorimétrie : réaction de Carr et Price et de Komarowsky, CLHP	
Emplois	**Emplois pharmaceutiques**	**Anti-inflammatoires**	Aescine (marronnier d'Inde), Acide glycyrrétique (réglisse) Emplois industriels : hémisynthèse d'hormones stéroïdiques à partir de sapogénines stéroïdiques des dioscoreas et des agaves.
		Cicatrisants	Hydrocotyle : *Centella asiatica*, Apiaceae
		Protecteurs veineux	Petit houx, Ficaire
		Expectorants	Réglisse, Polygala
		Antispasmodiques	Réglisse, Lierre grimpant
		« Dépuratifs », diurétiques	Salsepareilles, Saponaires
	Emplois industriels : hémisynthèse d'hormones stéroïdiques à partir des sapogénines stéroïdiques des dioscoreas et des agaves **Emplois extra-pharmaceutiques :** confiserie, cosmétologie (« amincissants »), détergents, émulsionnants		

Saponosides triterpéniques

Réglisse	**Plante**	***Glycyrrhiza glabra***, Fabaceae. Grande plante herbacée. Fleurs en grappes dressées. Bleu-violacé. Fruit : gousse
	Drogue	Racine + stolons
	Composition chimique	Amidon (20-25%) et constituants importants de saponosides et flavonoïdes. - **Saponosides** : à génine triterpénique (4 à 20%). Acide glycyrrhizique ou glycyrrhizine (2-15%) **Pouvoir sucrant important : 30 à 50 fois celui du saccharose**  - **Flavonoïdes** (1,5%). Principaux : liquiritoside, isoliquiritoside. Responsable de la couleur jaune de la racine.  Liquiritoside (flavanone) Isoliquiritoside (chalcone) - **Isolavonoïdes** : glabrine
	Activité biologique	Effet « corticosteroid-like » : - **Minéralocorticoïde** : rétention de Na^+, Cl^-, H_2O, excrétion des K^+. Excès → œdème et HTA - **Anti-inflammatoire** : rôle de l'acide glycyrrhétique (= génine) - **Anti-ulcère gastrique/antispasmodique** par inhibition par l'acide glycyrrhétique des enzymes catalysant la conversion des prostaglandines d'où ↑ de prostaglandines protectrices de l'estomac - **Hypocholestérolémiant :** rôle de la glycyrrhizine
	Contrôle	**Essais botaniques** : macroscopiques et microscopiques **Essais physicochimiques** : -Qualitatifs CCM : caractérisation des flavonoïdes caractérisation de la glycyrrhizine -Quantitatifs : dosage spectrophotométrique de la glycyrrhizine ou de l'acide glycyrrhétique ou glucuronique après hydrolyse
	Emploi	**Emplois en nature** : édulcorant et/ou antispasmodique dans les tisanes laxatives **Formes galéniques** : (poudre, extrait, extrait sans glycyrrhizine…) édulcorant, antiinflammatoire, anti ulcère gastrique, antispasmodique. Associations **Extras pharmaceutiques** : édulcorants (boissons…) *Structure de l'acide glycyrrhétique (Enoxolone DCI) et de la carbenoxolone : utilisé en Grande-Bretagne pour les ulcérations de l'œsophage.* 
	Remarque	Réglementation pour tout ce qui est alimentaire : l'étiquetage doit mentionner « réglisse » ainsi que l'information suivante « contient de la réglisse » les personnes souffrant d'hypertension doivent éviter toute consommation excessive ». Indication obligatoire sur l'étiquette et des limites de consommation. **<u>Consommation excessive</u>** : effet **minéralocorticoïde** (similarité de structure avec l'aldostérone) **Hypertension artérielle** **Hyperaldostéronémisme** : excès de réabsorption du Na au niveau rénal distal, conduisant à une augmentation de la tension Arrêt de la consommation → retour à la normale
Marronnier d'Inde	**Plante**	***Aesculus hippocastanum***, Hippocastanaceae. Grand arbre d'Asie mineure, acclimaté en France au 17ème siècle Feuilles composées palmées, fleurs blanches en grappes de cymes, fruit, capsule épineuse de 1 à 3 graines.
	Drogue	Graine fraîche Récolte, caractères : récoltées à l'automne et stabilisées après la récolte. Tégument externe marron et hile. 2 cotylédons riches en huile et en amidon. Sans albumen.

	Composition chimique	**Flavonoïdes** : hétérosides du quercetol et du kampférol **Tanins** catéchiques **Saponosides** à génine triterpéniques (10%) (squelette oléane)  **Aescine** : mélange complexe d'une trentaine de saponosides dont le **constituant principal** est le suivant : Estérification en C22 et C21, 3 sucres.  Génine type β-amyrine polyhydroxylée
	Action biologique	**Drogue totale** : **Vasoconstricteur veineux** (saponosides) et **Propriétés vitaminiques P** (flavonoïdes et tanins) **Aescine** : **activité anti-œdémateuse**, **protectrice veineuse** et **anti-inflammatoire**
	Emplois	**Formes galéniques** après stabilisation extractive par alcool : alcoolature, extrait mou, poudre. En association dans des spécialités utilisées dans le traitement des affections veineuses et capillaires **Aescine** : anti-œdème, anti-inflammatoire en traumatologie varices, protecteur veineux (REPARIL gel®) . Anti-inflammatoire stomatites et gingivites (FLOGENCYL®)
	Remarques	Graine toxique pour les enfants Ecorce : tanins, esculoside (3%) – cf. Drogues à coumarines , ↑ la résistance des capillaires veineux
Hydrocotyle	**Plante**	*Centella asiatica*, Apiaceae Plante médicinale en médecine traditionnelle indienne et chinoise. A Madagascar, lutte contre la lèpre. Petite plante herbacée abondante en Inde et à Madagascar, aquatique ou semi-aquatique Considérée comme une exotique envahissante
	Drogue	Plante entière – Ph.Eur.
	Composition chimique	**Flavonoïdes** : hétérosides de flavonols **Stérols:** acide madécassique et asiatique **Saponosides** : génine de type a-amyrine , asiaticoside (majoritaire), madécassoside Acides triterpéniques à squelette ursane 
	Action physiologique et emplois	**Propriétés cicatrisantes** : eutrophique du tissu conjonctif, stimulent la synthèse du collagène - En usage externe, cicatrisant, protecteur veineux, escarres, brûlures, vergetures en crème, tulle gras, poudre pour application cutanée. - En usage interne (cp à 10mg) : vasculoprotecteur et veinotonique (MADECASSOL®)
Ginseng	**Plante**	Plante herbacée vivace d'Asie et d'Amérique du Nord. Nombreuses espèces cultivées. *Panax ginseng* (Asie), *P. quinquefolium* (Amérique du Nord), *P. pseudoginseng* (Chine, Japon, Inde), Araliaceae Tonique, reconstituant, anémie, « propriétés adaptogènes », aphrodisiaque
	Drogue	Racine : « racine anthropomorphique » Racines pelées et séchées : ginseng blanc Racines soumises à l'action de la vapeur d'eau : ginseng rouge
	Caractères	Aspect caractéristique, racine anthropomorphe
	Composition chimique	**Saponosides** : génines tétracycliques dérivées du dammarane on a des sucres sur les hydroxyles, 2 OH en **3 et en 20** = sites de fixation des oses (glucose) → **ginsénosides** (nombreux, se différencient par le nombre et la nature des sucres en C3 et C20) 1 OH supplémentaire en 6' = 4 OH → **20-S-protopanexatriol**  Ginsénoside Rb1 Squelette dammarane  **Saponosides** : génine pentacycliques (5 cycles) ,type oléane (β-amyrine) : en milieu acide , la chaine peut s'hydroxyler pour former une molécule non présente initialement dans la plante (**acide oléanique**), cyclisation supplémentaire 
	Contrôle	Essais d'identité et de pureté, botaniques, physicochimiques . Spectrocolorimétrie des ginsénosides totaux,CLHP

	Action physiologique	**Défatiguant**, **stimulant**, accroît la **résistance de l'organisme** (« adaptogène »)
	Emplois	- Défatigant, stimulant : souvent en mélange avec des cocktails de vitamines : ARCOGELULE GINSENG - Cosmétologie : stimule la régénération des cellules cutanées
Saponosides stéroïdiques		
Petit houx	**Plante**	Fragon épineux, *Ruscus aculeatus*, Liliaceae Sous-arbrisseau de 30 à 90 cm. Cladodes épineux (tiges aplaties), couleur vert-sombre. Fruit baie rouge.
	Drogue	Organes souterrains (Ph.Eur) Sources (plante sauvage) : abondante en France, en Europe centrale et méridoniale, en Afrique du Nord. Caractères : fragments de rhizome de 1 à 2 cm de diamètre, couleur beige, aspect noueux.
	Composition chimique	Hétérosides de la **<u>ruscogénine</u>** (25R) et de la néoruscogénine Squelette spirostane. Teneur supérieure à 6% de la drogue sèche 
	Action physiologique et emplois	**Formes galéniques** : extrait sec : insuffisance veino-lymphatique, crise hémorroïdaire, vasculoprotecteur Extraction des saponosides totaux : troubles de la circulation veineuse (assoc : CYCLO 3 FORT®)
Génines triterpéniques		
Bétuline	**Drogue**	Bouleau : *Betula pubescent, Betula pendula* Ecorces de bouleau
	Composition chimique	Dérivés triterpéniques Bétuline, acide bétulinique 
	Action physiologique et emplois	Voie locale : application du gel sur une épaisseur d'1mm. Traitement des plaies aiguë d'origine traumatique ou chirurgicale ou telles que brûlures du second degré, sites donneurs de greffe, plaies post-chirurgicales de l'adulte. Préparation d'un extrait : EPISALVAN®

MATIERES PREMIERES POUR L'INDUSTRIE DES STEROÏDES

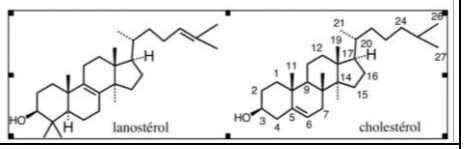
Généralités

Marché mondial des stéroïdes :
50% de corticostéroïdes
Hormones stéroïdiennes
19% nor-stéroïdes (contraceptifs)
Spironolactone (anti-hypertenseur)

Le cholestérol est aussi un constituant important du cerveau et des moelles épinières d'animaux.
Hémisynthèse : nouveaux procédés d'hémisynthèse par voie microbiologique
Depuis 1952 : synthèse totale

Principal stérol animal. Constituant des membranes, des calculs biliaires.
Cerveau, moelle épinière
Lanostérol : précurseur des stéroïdes animaux. Enzyme : Lanostérol synthase à partir du 2,3-époxydosqualène
Spécificité de chaque enzyme : au niveau du site actif de l'enzyme, repliement de telle sorte que seul le lanostérol se forme

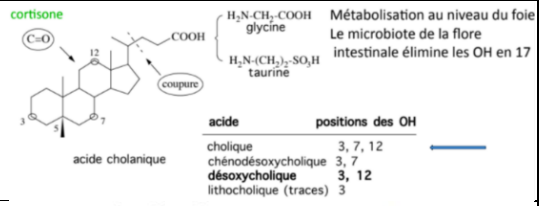
Chez les animaux conversion du lanostérol en cholestérol



Acides biliaires

Produits du catabolisme du cholestérol
Extrait de la bile des animaux de boucherie (teneur = environ 1%)

Hydrocortisol : à partir de la bile de bœuf, acides choliques, sous forme conjuguée – amide avec des acides aminés.

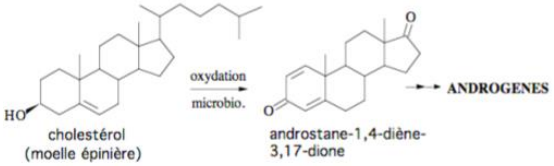


Stérols

Cholestérol

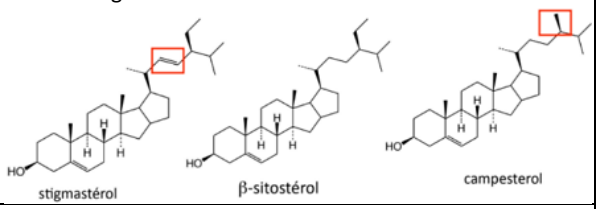
Très abondant chez les mammifères (tissus nerveux, graisses)
Souvent accompagné de cholestanol (dihydrocholestérol)

Extrait de la moelle épinière par extraction de l'insaponifiable par l'éther de pétrole



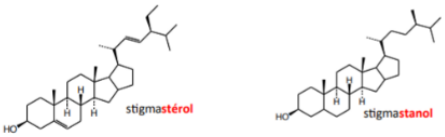
Phytostérols

Abondants dans les insaponifiables d'huiles végétales : coton, soja et huiles de germes de céréales.
β-sitostérol : 95% de l'insaponifiable de la graine de coton, tourteaux de soja, résidus de traitement des bois de résineux
Stigmastérol : 25% de l'insaponifiable de la graine de soja (0,2% dans la graine)
Transformés par voie microbiologique – *Mycobacterium* en androstanes (élimination de la chaîne saturée)



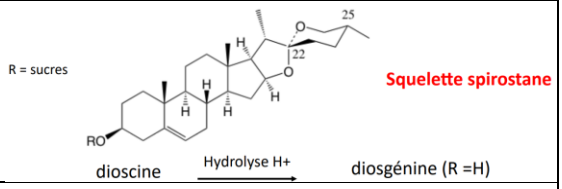
Remarque

Utilisation de phytostérols pour diminuer l'absorption intestinale de cholestérol en raison de la plus forte affinité des phytostérols lipophiles pour les micelles impliquées dans l'absorption des graisses.
Utilisation de composés réduits en (S-6) : stanols
Estérifiés par des acides gras, les stanols exercent un effet sur la réduction du cholestérol. Colza et soja modifiés génétiquement pour produire des stanols.



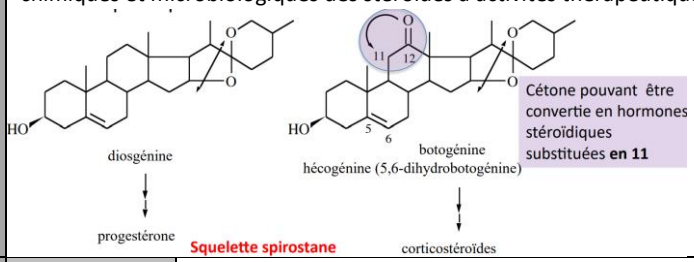
Sapogénines stéroïdiques

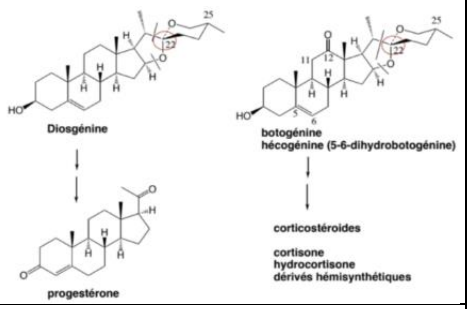
Propriétés voisines de celles des saponosides triterpéniques mais moins largement représentées chez les végétaux.
Monocotylédones : Dioscoraceae (Dioscorea), Liliaceae (Smilax), Agavaceae (Agave, yucca)



Structures et intérêts

Molécules extraites des végétaux, donnant facilement par transformations chimiques et microbiologiques des stéroïdes à activités thérapeutiques.

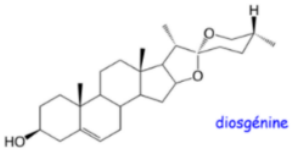




Sources

Diosgénine

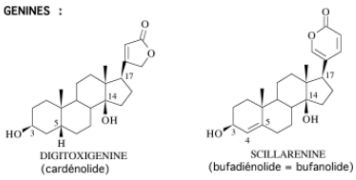
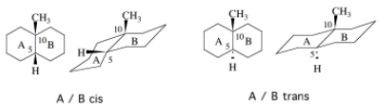
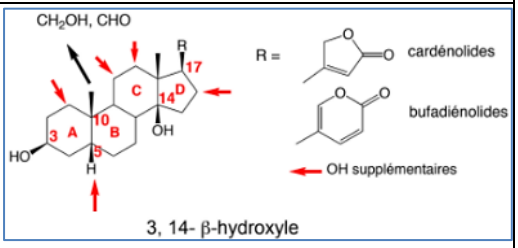
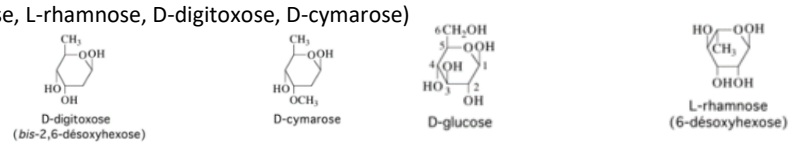
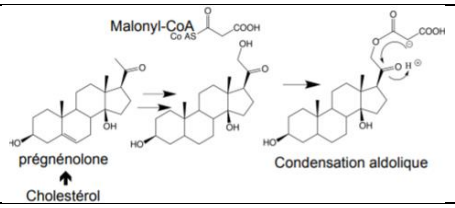
Dioscorea sp (Diocoreaceae). Herbes lianescentes à racines tubérisées. Espèces « douces », dépourvues de saponosides : comestibles – ignames (yam)
Espèces utilisées pour l'extraction de la diosgénine à partir de tubercules (5kg en moyenne) : Dioscorea composita, D. floribunda, D. spiculflora (de 4 à 8% de saponosides totaux selon les espèces)
Espèces originaires du Maxique. Cultures au Mexique, en Chine, Inde, Pakistan

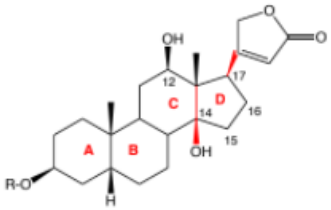
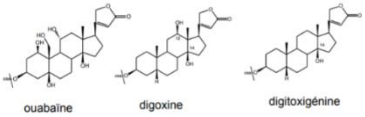


Hécogénine

Agaves (*Agave sisalana*, Agavaceae/Asparagaceae)
Plantes à feuilles charnues épineuses, à très grandes hampes glorales ramifiées.

	Extraction		A partir des tubercules de Dioscorea ou des feuilles d'agave, on extrait les stéroïdes sous forme d'hétérosides. Les drogues séchées, broyées, sont traitées par une solution aqueuse acide à reflux. Après filtration, l'hydrolysat est extrait par un solvant apolaire : **extraction des génines**. Séparation et purification. Attention : **prendre des précautions pour l'extraction** : déshydratation possible en 3 conduisant au diène-3-4 et 5-6 : **inutilisable** en hémisynthèse.
	Alcamines stéroïdiques	**Structure et intérêt**	Structure type stéroïde en C27, portant une fonction **alcool** et une fonction **amine**. Elles se classent en 2 types principaux : solasodine et solanidine Intérêt solasodine progestérone solanidine solasodine type spirosolane Structure très proche de celle de la diosgénine solanidine type solanidane
		Sources	Fréquemment rencontrées chez les espèces du genre Solanum, dans les feuilles et les fruits. Extraction de la solasodine Solanum aviculaire, feuilles (culture en Europe centrale) Solanum khasianum, fruits
		Extraction	Extraction de la solasodine. Hétérosides : extraction hydroalcoolique. Génines azotées : extraction identique à celle des alcaloïdes

HETEROSIDES CARDIOTONIQUES		
Généralités		
Définition	Groupe très homogène d'un point de vue structural et pharmacologique. Origine végétale Médicaments majeurs de l'insuffisance cardiaque chronique. Caractérisés par leurs propriétés pharmacologiques de **renforcer**, de **ralentir** et de **régulariser** les battements cardiaques. Historiquement règle des **3R** de Potain.	
Etat naturel, répartition	**Asparagaceae** (scille, muguet), **Ranunculaceae** (adonis), **Apocynaceae** (strophanthus, thévétia, laurier-rose), **Plantaginaceae** (digitale laineuse, digitale pourpre). Hétérosides cardiotoniques présents dans tous les organes : teneur en général faible	
Structures	**O-hétérosides d'alcools** **<u>Génine :</u>** Génine **stéroïdique tétracyclique**, porte en **C17** un **cycle lactonique insaturé**. Selon R : **cardénolides** (5 atomes) ou **bufadiénolides** (6 atomes). Fixation d'un oligoside via l'hydroxyle en C3 <u>Sur cette structure générale on peut avoir plus ou moins d'hydroxylation</u> : • **toujours OH en 3 qui fait la liaison avec les sucres** • et OH supplémentaires en plusieurs positions → diversité et solubilité différentes • aussi possibilité d'oxydation des méthyl en CH_2OH ou en aldéhyde CHO. La jonction des cycles : Cis - Trans - Cis    **<u>Oses :</u>** 1 à 4 oses → glucose et désoxydoses (D-glucose, L-rhamnose, D-digitoxose, D-cymarose) **<u>Liaison osidique</u>** Liaison de type **O-hétéroside via l'OH en 3** 	
Biogenèse	Synthèse des génines et des oses : à partir du cholestérol.  	
Action physiologique	**Action cardiotonique**	**<u>Amélioration du débit cardiaque</u>** : amélioration du fonctionnement d'un cœur malade. Règle empirique des « 3R » de Potain : **ralentit, renforce, régularise**. - **Inotrope +** : ↑ la force contractile du myocarde par une inhibition de **l'ATPase Na^+/K^+ membranaire** - **Chronotrope –** (bradycardisant) : par ↓ de l'activité sympathique, abaissement de 20 à 40% de la fréquence - **Dromotrope –** (↓ de la conduction de l'influx nerveux) d'où un effet bénéfique sur tachycardies supraventriculaires - **Bathmotrope +** : ↑ de l'excitabilité pouvant engendrer des troubles du rythme. Chez l'insuffisant cardiaque, un effet resensibilisant des barorécepteurs aortiques, du sinus carotidien et des territoires cardiopulmonaires. Les digitaliques modifient l'électrocardiogramme.
	Action diurétique	**Mécanisme direct** : inhibition de la réabsorption du Na^+ **Mécanisme indirect** : amélioration de la circulation générale et donc du débit rénal et de la filtration glomérulaire, réduction des pressions veineuses et de la sécrétion d'aldostérone (hormone à effet antidiurétique)
	Toxicité	Posologie de l'ordre d'une **fraction de mg** **Marge thérapeutique étroite** (x2 = toxicité) Intoxications fréquentes : accidents thérapeutiques possibles (arythmies ventriculaires) et **doses élevées mortelles** Nécessité de méthodes d'analyse sensibles pour le dosage dans le plasma du malade → bien connaître la biodisponibilité **Effets indésirables** : digestifs (anorexie, vomissements, nausées), signes visuels (coloration jaune de la vision), signes nerveux (confusion, névralgies) **Intoxication** : troubles du rythme (extrasystoles ventriculaires, tachycardies ventriculaires, fibrillations. L'hypokaliémie favorise ces effets. Il existe un anticorps spécifique DIGIFAB®, usage hospitalier.

Relations structure-activité	**<u>Eléments indispensables +++</u>** - **Cycle lactonique insaturé** en C17 - **OH** en 14 - **Configurations 17β, 14β** - **C/D cis** - **OH** en 3 :liaison avec la partie osidique **<u>Eléments importants</u> : configuration** A/B **cis** du noyau stéroïdique **<u>Eléments influents:</u>** **- Fraction osidique** : **augmente l'activité** **- Nombre d'hydroxyles des génines** : **diminue** la **liposolubilité**	
Métabolisme et PK	Dépend principalement de la liposolubilité	
	Absorption	Dépend du nombre d'OH libre de la génine Ouabaïne : 5 OH libres, hydrosolubles, pas de résorption digestive Digoxine : digoxigénine à 2 OH libres, 60-80% de résorption digestive, voie orale Digitaline : digotoxigénine à 1 OH libre, 90-100% résorption digestive, voie orale ½ vie longue, métabolisme hépatique 
	Diffusion	Lipophiles fixés sur l'albumine. Transformations métaboliques : hydrolyse, hydroxylation de la génine, épimérisations, saturation de la double liaison, conjugaisons
	Elimination	Biliaire pour les liposolubles, Urinaire pour les hydrosolubles
Extraction	**Hétérosides** : par solvants polaires (mélanges hydroalcooliques), après dégraissage éventuel. Cycle lactonique fragile. **Hétérosides primaires** sans hydrolyse enzymatique du glucose terminal **Hétérosides secondaires** : sans le glucose terminal Séparation : solvants non miscibles Chromatographie sur colonne Cristallisation (délicate)	
Caractérisation et dosage	**Caractérisation**	**<u>Réactions colorées</u>** Dues à la **fraction osidique** : réactions spécifiques des désoxy-sucres : Keller-Kiliani, coloration bleue en milieu H_2SO_4. Ajout de Xanthydrol : coloration rouge Dues à la **génine** : réactions du noyau stéroïdique (Liebermann) : coloration qui évolue du rouge au vert. **<u>Réactions du cycle lactonique des cardénolides</u> : Dérivés aromatiques nitrés en milieu alcalin** : Baljet (acide picrique-trinitro), Kedde (acide 3,5-dinitrobenzoïque), Raymond-Marthoud (1,3-dinitrobenzène) **<u>Réactions de fluorescence</u>** : Chromatographies : CCM (coloration), CLHP
	Dosage	Après extraction et purification. Global des hétérosides après extraction et hydrolyse et colorimétrie : CLHP permet de les doser séparément . Dosage des génines par mesure de l'absorbance (R. de Kedde)
Emplois	**Indications**	Insuffisance cardiaque chronique globale Arythmies supraventriculaires

Source industrielle d'hétérosides cardiotoniques

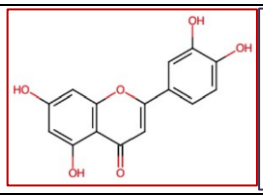
Etude botanique

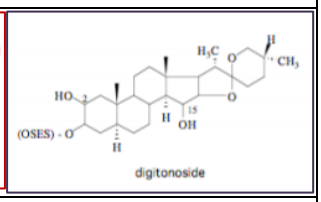
Digitale, *Digitalis lanata*, Plantaginaceae : la seule espèce utilisée en France pour l'extraction des hétérosides
Graines sélectionnées (culture peu exigeante)
Récolte et conservation : dessication délicate (température modérée), conservation difficile
Caractères de la drogue (feuilles) : feuilles glabres, aspect rayéde la face inférieure.

Composition chimique

Constituants banals

Eau, matières minérales, acides organiques, enzymes
Flavonoïdes : **lutéoline** DCI
Saponosides stéroïdiques : génine spirostanique : **digitonoside**

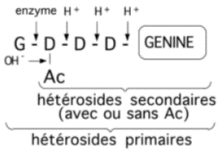


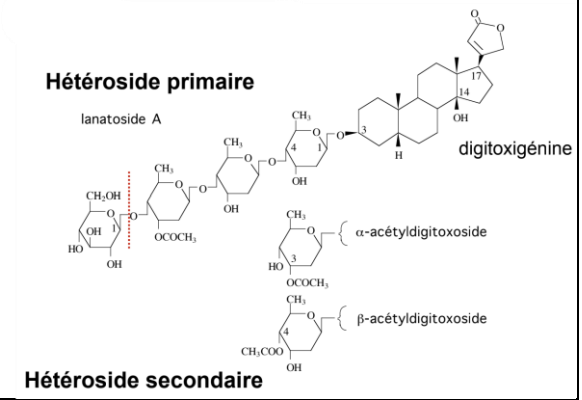


Principes actifs

Hétérosides cardiotoniques de type **cardénolide**.
Structure générale des hétérosides cardiotoniques :

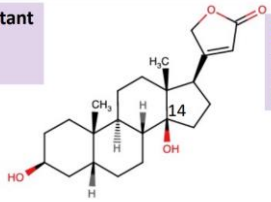
Les hétérosides secondaires peuvent avoir différentes structures : perte du glucose, perte de l'acétyle ou des deux.



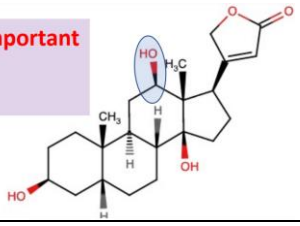


Près de 70 composés ont été identifiés dans la drogue .5 groupes selon la nature de la génine
Lanatosides A et C majoritaires dans la feuille fraiche (50-70%)

2ème Groupe le plus important
Lanatoside A
(Digitoxigénine)



Groupe le plus important
Lanatoside C
(Digoxigénine)



La teneur en hétérosides caridiotoniques de la digitale laineuse varie de 0,5 à 1%.
Les séries digoxigénine et digotoxigénine sont les plus importantes

Propriétés pharmacologiques

Action **cardiotonique**, secondairement **diurétique**
Toxicité : digitaline laiseuse plus importante que digitale pourpre. La drogue totale est plus active que les hétérosides cardiotoniques purs.
Caractéristiques des principaux hétérosides cardiotoniques :
- **Digitoxine** : très bonne **absorption intestinale**, période de latence, **élimination lente**
- **Digoxine** : bonne **absorption intestinale**, action et élimination **plus rapides** que pour la digitoxine

Emplois

Extraction des hétérosides cardiotoniques
Méthodologie de l'extraction :
- Extraction des hétérosides primaires à partir des feuilles fraîches, des hétérosides secondaires à partir des feuilles sèches (après hydrolyse enzymatique éventuelle)
- Extraction par un alcool de titre variable, purification par partage entre solvants, chromatographie sur colonne, cristallisation

Formes utilisées

- **Digoxine Nativelle :** sol buvable pour enfants et nouveaux-nés, comprimés sécables et sol injectables à doses très faibles
- **Hémigoxine Nativelle :** comprimés 0,125 mg/cp enfants, sujets agés , IR

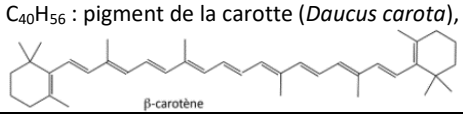
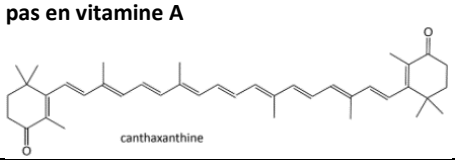
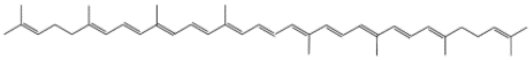
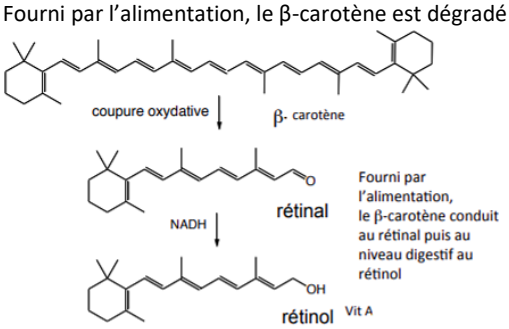
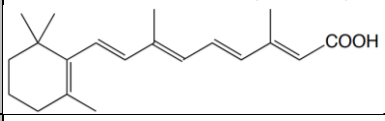
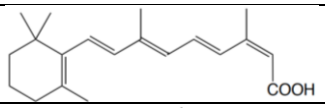
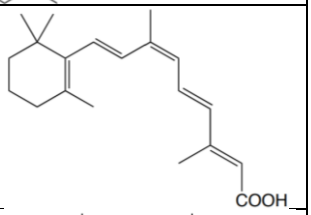
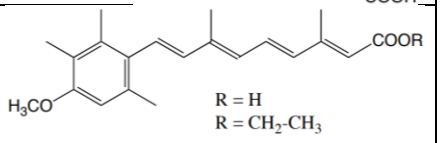
Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique, de la fibrillation auriculaire, du flutter auriculaire du nouveau-né, forme pédiatrique
Contre-indiqués dans les troubles du ventricule

Effets indésirables, toxicité

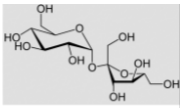
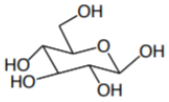
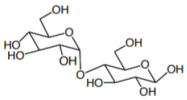
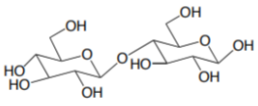
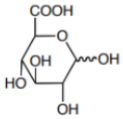
Marge thérapeutique étroite et demi-vie longue : adaptation posologique nécessaire
En cas d'intoxication : empêcher l'absorption (lavage gastrique), accélérer l'élimination (anticorps), empêcher la fixation (perfusion de K+), lutter contre les troubles du rythme (atropine, EDTA, phénytoïne)
Manifestations :
- Troubles digestifs
- Troubles visuels (halo jaune-vert)
- Troubles cardiovasculaires : conduction, automacité de fibrillation ventriculaire

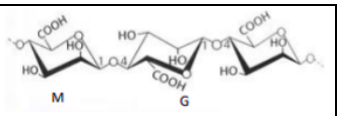
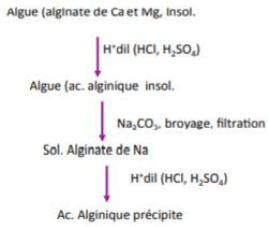
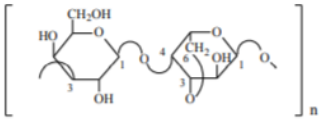
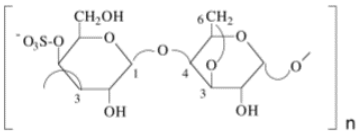
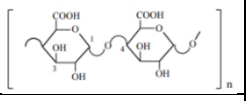
Autres plantes à hétérosides cardiotoniques toxiques

- Liliaceae (scille, muguet)
- Ranunculaceae (adonis)
- Apocynaceae (strophanthus, thévétia, laurier-rose)
- Plantaginaceae (digitales laineuse, digitale pourprée)

CAROTENOÏDES ET RETINOÏDES			
Caroténoïdes	**Définition**	**Caroténoïdes**	**Dérivés terpéniques (C40) issus de la condensation « queue à queue » de 2 unités de C20 (type géranylgéranyl-PP)** Photoprotecteurs très répandus dans le règne végétal Environ 800 molécules connues (plantes, algues, champignons, bactéries) Comportent de nombreuses **doubles liaisons conjuguées** généralement poly E Pigments végétaux responsables des couleurs rouges, orangées, jaunes et vertes des fruits, légumes, fleurs et des algues
		Rétinoïdes	Dérivés du rétinol naturels ou synthétiques et plus généralement des substances apparentées aux produits à activité vitaminique A, même s'ils n'ont pas d'effets sur la vision (rétinol,rétinal,acide rétinoïque, isotrétinoïne) Dérivés en **C20**, issus de la coupure oxydative des caroténoïdes provitamine A
	Structure	**β-carotène**	$C_{40}H_{56}$: pigment de la carotte (*Daucus carota*), **précurseur de la vitamine A in vivo (provitamine A)**  β-carotène
		Canthaxanthine	Pigment rouge-brun, connu à l'état naturel chez la girolle (*Cantharellus cibarius*). **Ne se transforme pas en vitamine A**  canthaxanthine
		Lycopène	Pigment rouge de la tomate (*Solanum lycopersicum*), molécule antioxydante, rôle protecteur chez l'homme. 13 doubles liaisons dont 11 conjuguées 
	Propriétés	Produits **insolubles dans l'eau**, **soluble dans les solvants organiques et les lipides**, absorbés au niveau du **tube digestif**. Peuvent provoquer une coloration spécifique de la peau (caroténodermie), surtout paume des mains et plantes des pieds. Taux de vitamine A autorégulé, demeure constant **Emplois** : colorants naturels employés dans l'industrie pharmaceutique cosmétique et alimentaire, alimentation animale β-carotène en suspension 30% huileuse : traitement d'appoint de **l'asthénie fonctionnelle** β-carotène : en association avec un extrait anthocyanosidique de myrtille dans le traitement d'appoint des baisses d'acuité et troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire	
Rétinoïdes	**Rétinoïdes naturels**	Fourni par l'alimentation, le β-carotène est dégradé au niveau de la muqueuse intestinale de l'Homme  	
	Dérivés naturels vitamine A	**Acide trans-rétinoïque**	**Trétinoïne**, VESANOID® ($C_{20}H_{28}O_2$). Forme acide de la vitamine A 
		Acide cis-rétinoïque	**Isotrétinoïne** ROACCUTANE® : très nombreuses spécialités 
	Dérivés de synthèse vitamine A	**Acide 9-cis-trérinoïque**	**Alitrétinoïne**, acide 9-cis-trénoique. PANRETIN® gel TOCTINO® 
		Acictrétine	**Acitrétine** SORIATANE® : R = H Etrétinate : R = CH_2-CH_3 

	Propriétés	Métabolisme intestinal des caroténoïdes en rétinal puis réduction en rétinol. Le rétinol est lié à la **Retinol Binding Protein-RBP**, protéine qui permet de maintenir constant les taux de rétinol circulant. Pénétration et fixation au niveau de la cellule cible (récepteur cytosolique ou nucléaire). Il sera ensuite métabolisé en **acide rétinoïque** tout **trans**- ou en acide **cis-rétinoïque**. **Acitréine** : possèdent une action sur l'épiderme, le derme favorisant la différenciation et réduisant la multiplication cellulaire d'épidermes hyperprolifératifs (psoriasis, ichtyoses), SORIATANE® **Isotrétinoïne :** anti-inflammatoire → freine in vivo le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles à travers les barrières biologiques, telles que l'épiderme. → Action sur les dermatoses pustuleuses telles que l'acné ou le psoriasis pustuleux. **Trétinoïne :** antiproliférative sur cellules tumorales et une action différenciante dans la leucémie promyélocytaire. VESANOID® capsule molle. En association avec le trioxyde d'arsenic pour la leucémie promyélocytaire aigue **Alitrétinoine** : effets immunomodulateurs et anti-inflammatoires applicables aux inflammations cutanées PANRETIN®		
	Emplois	**Rétinol**	**Capsule** : traitement curatif de la carence en vitamine A **Pommade** : traitement d'appoint des dermatites irritatives **Collyre** : traitement d'appoint des troubles de la cicatrisation cornéenne dans le traitement du xérose conjonctivale et cornéen **Solution buvable** : prévention où correction de troubles en rapport avec un régime alimentaire carencé ou déséquilibrés **Injectable en association** : en nutrition parentérale pour couvrir les besoins quotidiens en vitamines liposolubles (A, D2, E, K1) chez l'adulte et l'enfant de plus de 11 ans	
		Vitamine A	**Palmitate**	**Injectable en assoc** : en nutrition parentérale pour couvrir les besoins quotidiens en vitamines Prévention ou correction des troubles en rapport avec un régime alimentaire carencé
			Acétate	Traitement symptomatique d'appoint des affections rhino pharyngées
		Rétinoïdes hautement tératogènes		
		Voie générale	Isotrétinoïne (acide-13-cis-rétinoïque, Curacné®, Contracné®…) : acné sévère Acitrétine (Soriatane®) : troubles de la kératinisation (psoriasis, ichtyose) Alitrétinoïne (Toctino®) : eczéma chronique sévère Trétinoïne (Vesanoid®) : traitement de la leucémie aigue promyélocytaire humaine	
		Voie locale : rétinoïdes topiques	Principalement pour le traitement des acnés d'intensité modérée. **Tous contre-indiqués chez la femme enceinte** Acide rétinoïque, isotrétinoine, alitrétinoine Prescription initiale annuelle par un dermatologue. Contraception efficace pendant 2 ans après l'arrêt du traitement.	

GLUCIDES		
Généralités		
Définition		Composés universels du monde vivant : aliment de réserve, élément de structure. Structures aldéhydes ou cétoniques polyhydroxylées Nomenclature particulière. Représentation Fischer, cyclique  Saccharose glc α,1→4 fructose  glucose  Glc α 1→4 maltose  Glc β 1→4 lactose  Ac glucuronique
Classification ✪		**Holosides :** hydrolyse : libération uniquement d'oses - **Homogènes** → 1 seul sucre : cellulose - **Hétérogènes** → sucres différents (**hétéroglycanes**) **Polysaccharides hétérogènes** : hydrolyse → plusieurs types d'oses ou dérivés d'oses, oligosides, polyosides ; Origine végétale : canne à sucre (saccharose)… ; Origine animale : héparine Fonction de réserve (amylose et amylopectine chez les végétaux, glycogène chez les animaux) et éléments structuraux (cellulose, chitine, peptidolycane) **Hétérosides :** Hydrolyse : libération d'oses et d'aglycone
Polysaccharides hétérogènes d'origine végétale		
Différents types et répartition	**Polysaccharides hétérogènes des algues marines**	**Polymères linéaires** sous deux formes : - Acides faibles (acide uronique : -COOH) - Acides forts esters sulfuriques ($-SO_3H$)

		Algine ✪	**<u>Structure</u>** **Polymère linéaire d'acide D-mannuronique et L-guluronique** (liaison β1→4) de E400 à E405 Proportion entre les deux acides variant selon les espèces botaniques. Sels +/- solubles dans l'eau, Ca^{2+} gel réticulé insoluble. Acide alginique absorbant jusqu'à 100 à 200 fois son poids en eau.   **<u>Source</u>** : Extrait de divers algues brunes (Pheophyceae) ≈ 40% de la masse sèche et carotène : - Laminaires : Laminaria digitata, Laminariaceae, - Macrocystis pyrifera, Lessoniaceae… **<u>Extraction</u>** : Récolte en Bretagne Obtention de fragments poly-L-guluronates rigides → rendent la solution assez visqueuse avec chélation de Ca^{2+} de type « egg-box » (*donnant sa forme au gel*) **<u>Emplois</u>** : Cuisine moléculaire (billes d'alginate + colorant + arôme). Additifs alimentaires (E400 à E405), Fibres d'alginate de calcium (COALGAN®) ,GAVISCON® Usages en phytothérapie : fucus thalle
		Agar	**<u>Structure</u>** : composé de 2 principaux constituants : agarose et agaropectine : - Agarose neutre : mélange de polymères de galactose D et L sous forme 3,6-anhydrogalactose, dépourvu de $O\text{-}SO_3H$ β1 → 3 : D-galactose β1 → 4 : L-galactose  - Agaropectine (acide) : certains comportent en plus de l'acide galacturonique et des groupements $O\text{-}SO_3H$: galactose + anhydrogalactose + acide galacturonique + groupements $O\text{-}SO_3H$. Agarose plus hydrophobe que l'agaropectine **Grande variabilité structurale**. Se dissout à chaud dans l'eau et forme un gel épais au refroidissement **<u>Extraction</u>** : Par un acide dilué **<u>Source</u>** : Chez certaines algues marines (Rhodophyceae) : Gelidium, Gracilaria. Japon, Espagne, Australie, USA. **<u>Emplois</u>** : Découlent de ses propriétés gélifiantes, liquide à 90°C et solidification en refroidissant vers 40 °C .Gélification de produits alimentaires Milieu de culture de microorganismes : gel d'agarose, gélose...Pâtisseries, épaississant, gélifiant, Additif alimentaire E406 . Usages en phytothérapie : gélose (gel d'agarose) ->laxatif de lest (constipation occasionnelle)
		Carraghénanes	**<u>Structure</u>** : carraghénates Mélanges de polymères, 20 à 40% d'esters sulfariques, 7 types en fonction de l'enchaînement Capacité à former des gels de consistance variable (dépendant du type structural)  κ-carraghénane **<u>Source</u>** Carragaheen : Chondrus crispus Gigartina, Sarcothalia… **<u>Emplois :</u>** additif alimentaire E407, usages en phytothérapie :Thalle (laxatif de lest (constipation occasionnelle)).Propriétés gélifiantes et épaississantes : certains carraghénanes sont solubles à chaud et forment des gels en se refroidissant, d'autres sont solubles à froid et forment des solutions visqueuses.
	<u>Remarque :</u> production d'alginate par les bactéries : les polysaccharides entourant *Pseudomonas aeruginosa* contiennent majoritairement de l'alginate prévenant la phagocytose et permet l'échappement aux ATB.		
	Pectines	**<u>Structure</u>** Sels de l'acide pectique : polymère linéaire de l'acide D-galacturonique + oses divers **<u>Sources</u>** : Citrus (Rutaceae) et diverses Rosaceae (pomme) 	
	Gommes	Polymères très ramifiés renfermant soit de l'acide galacturonique, soit de l'acide glucuronique Substances pathologiques : famille des Fabaceae, Sterculiaceae	
		Gommes glucuroniques	**Gomme arabique** : excipient additif E414 ,produite par Acacia senegal **Gomme mesquite** : excipient additif E413 ,produite par Prosopis juliflora
		Gommes galacturoniques	**Gomme adragante** : Astragalus gummifer. Acide D-galacturonique, D-galactose, D-fucose… **Gomme de Sterculia** : Sterculiaceae – Ph. Fr : S. tomentose, S. tragacantha (Gomme M'Bep, arbres d'origine africaine) et S. urens (gomme karaya, arbres du centre et Nord de l'Inde (Normacol®))
	Mucilages	Polymères ramifiés. Souvent ramifications courtes 1 à 4 sucres, soit acides (acide galacturonique), soit neutres (galactose + mannose) Constituants cellulaires normaux des végétaux (graines principalement). On différencie les mucilages neutres et les mucilages acides.	
		Mucilages acides	**Psyllium :** Plantago arenaria **Ispaghul** : P. ovata, Plantaginaceae
		Mucilages neutres	**Gomme Guar** (Cyamopsis tetragonolobus) **Caroubier :** graines de diverses Fabaceae (Ceratonia siliqua)

Propriétés et emplois	**Propriétés**	Grande hydrophilie → En présence d'eau : solutions visqueuses ou gel
	Emplois	Usages « bien établis » GRAINES (Psyllium, Ispaghul) : • traitement de la constipation « habituelle » [contrairement par exemple aux laxatifs stimulants : occasionnelle ; délais : 12-24 h voire 2-3 jours] • Pour faciliter l'émission de selles molles, par exemple en cas de douleurs liées à des hémorroïdes, à des interventions chirurgicales au niveau anal ou rectal… TEGUMENT d'ISPAGHUL : • Mêmes indications, en plus : • Comme apport de fibres, par exemple comme complément à un régime en cas d'hypercholestérolémie ou de syndrome du côlon irritable à constipation prédominante. = Propriétés démontrées chez l'Homme au cours d'essais cliniques : - Activité laxative : augmentation du volume des selles (eau) + particularité des mucilages : forment une couche lubrifiante qui facilite le transit intestinal - Activité hypocholestérolémiante. - Diminution de l'hyperglycémie post-prandiale (l'augmentation de la viscosité dans l'intestin grêle freinerait la résorption des sucres).

LIPIDES

Généralités

Définition : Esters d'alcools et d'acide gras, Insolubles dans l'eau et solubles dans les solvants organiques apolaires (hexane, dichlorométhane, éther…). Hydrophobie-caractère apolaire .Non volatils

Classification : Selon la **nature de l'alcool**. Cet alcool peut être :

- Glycérol → Glycérides
- Alcools aliphatiques à longues chaines → Cérides (cires)
- Stérols → Stérides (stabilisants de membranes)

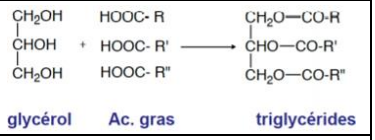
Selon la **consistance à température ambiante** :

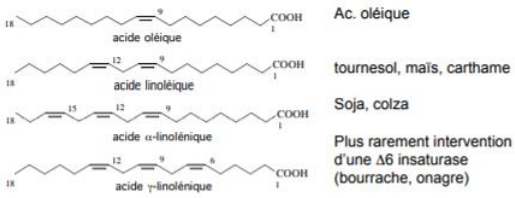
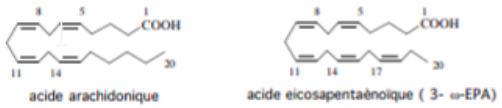
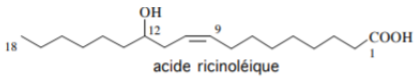
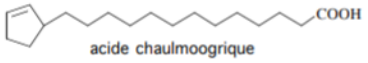
- Huiles sont liquides +/- visqueuses (F = 5-10°C)
- Graisses sont solides à température ordinaire (F = 40°C), essentiellement végétales
- Beurres de consistance pâteuse (F = 20°C), essentiellement animales

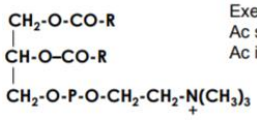
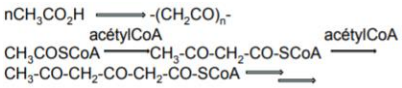
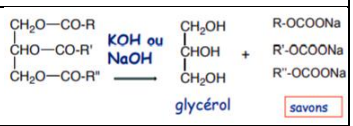
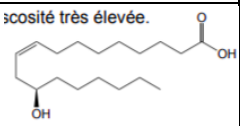
État naturel : substances énergétiques de réserve présentes chez tous les végétaux : surtout dans les graines, 10 à 70% du poids sec, graines riches en huile utilisées comme source d'extraction : graines oléagineuses (ex : graines d'arachide, de colza, de sésame…) : quelques fruits concentrent les graisses dans le péricarpe (olive et avocat)

Structure des triglycérides

Triesters d'un triol (glycérol) et acide gras (acides carboxyliques)
Aliphatiques à chaine plus ou moins longues



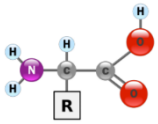
Nature des AG saturés	Déca : 10 : acide laurique (C_{12}) (acide dodécanoïque), acide myristique (C_{14}) (acide tétradécanoïque), acide palmitique (C_{16}) (acide hexadécanoïque), acide stéarique (C_{18}) (acide octadécanoïque) Cosa : 20 : acide arachidique (C_{20}) (acide eicosanoïque). C_{22} = docosa et C_{24} = tétracosa. Acide gras saturé : CH_3-$(CH_2)_n$-COOH Chaine +/- longue apolaire et extrémité polaire	
Acides gras insaturés	Caractérisés par : le nombre de C, le nombre de doubles liaisons et la position des doubles liaisons Fabriqués à partir d'un acide gras saturé par des désaturases Acides en C_{19} : stéarique (sat), oléique (1 en 9), linoléique (2 en 9 et 12), linolénique (3 en 9, 12, 15α- ou 6, 8, 12 γ-)  	
	Nomenclature	Acide oléique en C_{18} : 1 double liaison en C9  CH_3-$(CH_2)_7$-CH=CH-$(CH_2)_7$-COOH C_{18}:$1^{\Delta 9}$: nomenclature chimique à partir de COOH C_{18} ω 9 : nomenclature biochimique, à partir du CH_3 Acides en C_{20} : arachidonique ou eicosatetraénoïque $C20:4^{\Delta 5,8,11,14}$, cellules animales Dans les glycoshingolipides des membranes cellulaires, jaune d'œuf Acide eicosapentaénoïque $C20:5^{\Delta,8,11,14,17}$, graisses de poisson (algues)
	Propriétés	Si en forte proportion d'AG insaturés : les huiles ne figent pas Les glycérides d'acides gras insaturés rancissent Les peroxydes peuvent se polymériser (huiles siccatives)
Acides gras insaturés hydroxylés	Acide rincinoléique dans l'huile de ricin. Acide ricinoléique : 90% des AG La ricinoléine est un triglycéride renfermant l'acide ricinoléique qui peut être obtenu par saponification  	
Acides gras cyclopenténiques	Acides gras rencontrés dans l'huile de chaulmoogras. Isolé de *Hydnocarpus kurzii* Grand arbre d'origine asiatique (Inde, Chine,Vietnam…). Fruit utilisé pour extraire une huile. Autrefois utilisée pour le traitement de la lèpre (médecine traditionnelle en Inde, Chine) Acide gras cyclopenténiques.  	

Phosphatidylcholine	Présence d'acide phosphorique : lécithines 2 fonctions alcool du glycérol estérifiées par des acides gras En général un saturé et un insaturé 3ème fonction alcool estérifiée par l'acide phosphorique dont la fonction acide faible estérifie la choline.	 Exemple Ac saturé = ac palmitique Ac insaturé = ac oléique
Biogenèse		
Glycérol = sucre + acides gras	Issus du couplage d'unités acétiques via des réactions de condensation Par une suite de réactions de type Claisen catalysées par l'acide gras synthase, on obtient des acides gras de chaînes de longueur variée. Acide gras insaturés, le plus souvent par des désaturases. Ex : Δ9 désaturase.	
Obtention industrielle		
Expression	À froid : huile vierge, première pression : pharmacie, alimentation À chaud : usage alimentaire	
Extraction par solvants	Extraction par l'hexane → huiles industrielles	
Opérations annexes	Raffinage : éliminations des substances étrangères Filtration, démucilagination, neutralisation, décoloration et désodorisation.	
	Obtention	Saponification de l'huile par KOH ou NaOH : le savon et le glycérol sont solubles dans H_2O, l'insaponifiable pas. Lors de la saponification, les stérols sont libérés des stérides et les alcools à longue chaine des cérides. 
	Extraction de l'insaponifiable	À côté des glycérides est présent une petite quantité d'autres substances = insaponifiable : - Alcools à noyau stéroïdique-stérols - Alcools terpéniques - Vitamines liposolubles - Alcools à longues chaînes
	Récupération tourteaux	Alimentation animale
Contrôle des huiles végétales		
Constantes physiques	Densité, viscosité, indice de réfraction, pouvoir rotatoire, spectre UV	
Indices chimiques	De saponification : ↑ quand la longueur de la chaine ↓ D'iode : degré d'insaturation des glycérides D'acidité D'acétyle De peroxyde	
Détermination de l'insaponifiable	CCM, CPG	
Recherche de falsifications et d'altérations	Spectre UV Identification des acides gras (CPG, CLHP)	
Emplois des huiles végétales		
Emplois pharmaceutiques / **Huiles et dérivés d'intérêt thérapeutique** / **Huiles**	**Olive**	*Olea europeae*, Oleaceae Huile d'olive vierge, huile d'olive raffinée – Ph. Eur. Huile riche en acide oléique (60%) Propriétés cholagogues, dermatoses, alimentation parentérale
	Ricin	*Riciunus communis*, Euphorbiaceae, huile de ricin – Ph. Eur. Fruit : capsule, tricoque épineuse Graines brillantes : extraction de l'huile de viscosité très élevée Acide ricinoléique : 90% des AG, surfactant anionique ,purgative mais très irritante. Pour l'hémisynthèse de l'acide undécylénique : $CH_2=CH(CH_2)_7)COOH$: traitement des mycoses (Mycodécyl®) Huile très utilisée en industrie (peintures, vernis, pour lubrifier des pièces aéronautique, réacteurs) et fabrication de copolymères pour industrie (Rilsan), acide aminondécanoique **Toxine (1-10%)** : ricine : glycoprotéine formée de 2 chaines peptidiques reliées par pont disulfure inhibant la synthèse des protéines ribosomales La ricine protéine très toxique reste dans les tourteaux (inhibition irréversible des ribosomes) **Très toxique inhalée** : 1mg/kg dose létale chez l'Homme (arme chimique) Classée comme agent biologique toxique de catégorie B. 
	Huiles de poisson	Huile hautement purifiée ou poisson huile riche en oméga-3, riches en acides eicosapentaénoïque en $C20:5^{\Delta5,8,11,14,17}$ et docosahexaénoïque en $C22:6^{\Delta4,7,10,13,16,19}$ Dans les hypertriglycéridémies en complément d'un régime adapté chez les patients à risque coronarien et/ou de pancréatite, en complément d'un régime adapté et assidu dont la prescription seule s'est révélée insuffisante pour fournir une réponse adéquate. Maintenance d'une fonction cardiaque normale, régulation des triglycérides, maintenance d'une pression artérielle normale

		Acides gras polyinsaturés Huile de pavot	**<u>Œillette</u>** : Papaver somniferum var. nigrum, Papaveraceae → Acides linoléïque 60% et linolénique 5% Huile alimentaire à odeur d'amande. Préparation des esters éthyliques des acides gras iodés (produit de contraste)
		Insaponifiables extraits des huiles	Saponification puis extraction par un solvant organique (dichlorométhane, hydrofluoroéther de l'insaponifiable insoluble dans l'eau : hydrocarbures, alcools aliphatiques, stérols, tocophérols, pigments caroténoïdes **<u>Maïs</u>** : Zea mays, Poaceae : traitement des paradontopathies (INSADOL®) **<u>Soja</u>** : Glycine max, Fabaceae (1% d'insaponifiable) **<u>Avocat</u>** : Persea americana, Lauraceae (2 à 7% d'insaponifiable) : traitement d'appoint des parodontopathies, stomatologie et traitement symptomatique à effet différé de l'arthrose du genou (PIASCLEDINE 300®) : + insaponifiable de soja
		Extraits lipido-steroliques	**<u>Prunier d'Afrique</u>** : Prunus africana = « Pygeum africanum », Rosaceae. - Ecorce → Extrait : stérols et alcools gras (docosanol) - Régénérateur de l'épithélium prostatique, atténue les troubles mictionnels de l'adénome prostatique (TADENAN® : mêmes propriétés mais usage traditionnel) **<u>Palmier de Floride</u>** : Serenoa repens = Sabal serrulata, Palmeae - Fruit (Ph. Eur) → Extrait - Inhibiteur du métabolisme de la dihydrotestostérone (DHT) au niveau prostatique, mêmes types d'indications (PERMIXON®)
	Autres emplois pharmaceutiques	**Alimentation parentérale**	Emulsions lipidiques stérilisées administrées en perfusion IV préparées à partir d'huile de soja (INTRALIPIDE®, assoc. : ENDOLIPIDE®, LIPOVEN®...) et d'olive CLINOLEIC ®
		Excipients	Solutés huileurs (H.arachide, H.olive) : suppositoires (beurre de cacao auparavant), comprimés dragéifiés, émulsions
		Dermato-pharmacie et cosmétologie	Peau, cheveux, baumes à lèvres… - Huiles d'amande douce, de noyaux, de noisettes, d'avocat… - Huiles à acide γ-linoléique : onagre… - Beurre de cacao (glycérides d'acides stéarique, palmitique, laurique)
		Diététique	Action hypocholestérolémiante et préventive de l'athérome des huiles à acides gras polyinsaturés (maïs, tournesol, soja, noix…) Huiles à acide γ-linoléique (onagre, bourrache…)
Autres emplois	**Alimentaire**		A froid uniquement (pour assaisonnement) : soja, noix… A froid ou à chaud (pour friture ou assaisonnement) : arachide, olive… **<u>Huile de palme</u>** : extraite par pression à chaud de la pulpe des fruits du palmier à huile Huile de palmiste : extrait du noyau Huile de palme, huile la plus consommée au monde 22,5 millions de tonnes en 2010 pourrait atteindre 40 millions de tonnes en 2020. Originaire d'Afrique de l'Ouest atteint l'Égypte, le Brésil - Ac gras saturés (49 g /100 g): ac. stéarique - Ac gras mono-insaturés (37 g /100 g): ac. oléique - Ac gras poly-insaturés (9 g /100 g) Graisse végétale (semi-solide) et riche en b-carotène et en vitamine E Usage alimentaire 80 %, nombreux produits de l'industrie agro-alimentaire sous le nom d'huile végétale, le reste industrie des savons. Consommation en France 2 kg / habitant /an
			Préparations de margarines : Palmes, coton, tournesol… Emulsion eau, huiles et graisses végétales en l'état et hydrogénées, colorant, vitamines, conservateurs…
	Industriel		Industries des vernis et peintures, savons et détergents, des matières plastiques, des lubrifiants… Biodiesels : colza (France), soja (USA), palme (Indonésie). Problème : 95% des biodiesels produits à partir d'huiles comestibles.

PROTIDES

Généralités

Définition et classification	Macromolécules hydrosolubles composées d'acides aminés reliés par des liaisons peptidiques. Elles possèdent une structure primaire, une structure secondaire (ex : hélice alpha, feuillet bêta), une structure tertiaire (repliements dans l'espace, ponts disulfures) et une structure quaternaire. Les repliements sont étudiés par la biologie structurale. On distingue : les amino-acides, les peptides et les protéines	
	Amino-acides	2 groupements fonctionnels : COOH et NH_2. En général de série L et configuration S (sauf cystéine R) = AA protéinogènes (x22) 9 AA essentiels 
	Peptides	Polymères d'amino-acides reliés par liaisons peptidiques entre le COOH et le NH_2 La séquence peptidique correspond à la structure primaire → H_2N-CHR_1-**CO-NH**-CHR_2-COOH 2 types : oligopeptides (≤ 10 AA) et polypeptides (> 10-100 AA)
	Protéines	Molécules de MM élevée > 10 000. On distingue : - Les holoprotéines : par hydrolyse, seuls des acides aminés sont libérés .Ex. hGH somatropine - Les hétéroprotéines : par hydrolyse, des acides aminés et autres substances (oses, lipides…) sont libérés .Ex. glycoprotéines > érythropoïétine hEPO Structure secondaire : repliements, liaisons hydrogènes Structures tertiaires : repliements dans l'espace Structure quaternaire : association de plusieurs chaînes, dimères, tétramères… reliées entre elles par des **liaisons non covalentes**.
Intérêt thérapeutique	Grande importance dans les processus vitaux : hormones, neuromédiateurs, immunomodulateurs, enzymes… Extraction d'un certain nombre pour leur utilisation en thérapeutique si sources faciles d'accès Synthèse totale : si nombre d'AA petit (≤ 20-30). Obtention par génie génétique +++ Les matières I^{ères} d'extraction utilisées sont d'origine animale mais également d'origine microbiologique ou végétale. 2 grands groupes majeurs de protides d'intérêt thérapeutique : hormones et enzymes	

Origine et obtention

Hors oligopeptides et polypeptides « courts » : produits par synthèse

Matières premières naturelles	**Glandes d'animaux de boucherie et de pêcherie :** Hormones, enzymes, inhibiteurs d'enzymes… → en voie d'abandon **Matières premières végétales et bactériennes :** enzymes , immunosuppresseurs		
Génie génétique	**Principe**	Introduction artificielle d'un gène supplémentaire ou modifié dans le génome d'une bactérie, levure, animal… receveur **Technique récente** (années 70) liée au développement de la biologie moléculaire Production de protéines humaines à partir de gènes humains incorporés dans des micro-organismes (E. coli, Saccharomyces cerevisiae) ou dans des cellules de mammifères en culture. Avant les années 1980 : production de protéines d'intérêt thérapeutique par purification de tissus humain ou animaux. Exemple : insuline porcine, hormone de croissance à partir d'hypophyses humaines etc… → Problèmes de contaminations, manque de source d'extraction.	
		1. Sélection de l'information génétique	- Isolement du matériel génétique (ARN messager) codant pour la protéine à produire à partir de cellules humaines productrices de la protéine - Production d'une copie d'ADN = ADN complémentaire (reverse transcriptase) - Conversion en ADN bicaténaire (ADN polymérase) contenant l'information génétique - Incorporation dans un plasmide (vecteur)
		2. Introduction dans l'ADN du receveur	- Incubation du plasmide (vecteur) et gène sélectionné avec une enzyme de restriction. - Mélange avec l'ADN à introduire coupé avec la même enzyme - Re-fermeture par une ligase, présence de gène de résistance à des antibiotiques -Insertion dans l'hôte et identification des bactéries présentant le plasmide recombinant par culture sur des milieux renfermant un antibiotique - Clonage
		3. Production	Grâce à la culture de la cellule hôte et utilisation de sa « machinerie cellulaire »
			Cellule hôte: Bactérie (E. coli : insuline, interféron) Levure (Saccharomyces cerevisiae : insuline) Cellules de mammifères (CHO chinese hamster ovary : érythropoïétine) Animaux transgéniques (lapin, brebis : facteur IX) Plantes transgéniques (tabac, pomme de terre : sérumalbumine, immunoglobulines)
			Mode de production: Fermenteur (bactéries, levures) Bioréacteur (cellules de mammifères) Animaleries spécialisées Serres, plein champ (plantes transgéniques)
		4. Purification	Différent si : - Protéine sécrétée : extraction et purification à partir du milieu de culture après avoir éliminé la cellule hôte (centrifugation, filtration) - Protéine non sécrétée : cas fréquent des bactéries, provoquer du milieu de culture après avoir éliminé la cellule-hôte La protéine doit être active et non immunogène, stable avec le meilleur rendement

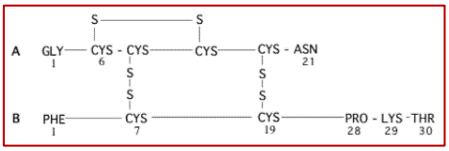
		5. Contrôle	Essais en cours de fabrication, sur le produit fini Etablissement de l'identité, identique à la protéine native Pureté Activité (dosage) Essais spécifiques : - Recherche de protéines issues de la cellule hôte par méthodes immunochimiques (dosages immunoradiologiques, immunoenzymes, western blot) - Recherche d'ADN de la cellule-hôte
	Intérêt	<u>Sécurité d'approvisionnement :</u> Accès à des protéines identiques aux protéines humaines. Ex : Insuline (remplace l'insuline porcine), hormone de croissance (hormone humaine seul active, extraction à partir d'hypophyses de cadavres humaines à l'origine de pathologies, maladie à prions : Maladie de Creutzfeldt-Jakob) Accès à des protéines non extractibles industriellement à partir de sources naturelles, produites à l'état de trace. Ex : cytokines, interférons… <u>Diversité moléculaire</u> : conception d'analogues structuraux Production de composés modifiés : gènes de synthèse Différences structurales par rapport aux composés natifs : modifications post-traductionnelles différentes ou inexistantes Ex. bactéries : Ø glycosylations, clivages protéolytiques, formations ponts S-S , ± même activité ; ± immunotoxicité	
Procédés généraux d'extraction et de purification			
Extraction	**Produits très fragiles** : la fragilité augmente avec la complexité de la molécule (peptides moins fragiles que les protéines) → Dénaturation par l'alcool et à chaud → Toutes les opérations sont pratiquées à 0°C pour préserver la conformation et l'activité des molécules		
Purification	- Méthodes chromatographiques en milieu aqueux : échanges d'ions, exclusion (Séphadex), partage (cellulose, oxycellulose), adsorption (hydroxyapatite), affinité (phosphate de Ca hydraté) - Cristallisation au pHi (isoélectrique) : molécules maphotères, charge globale nulle au pHi → Solubilité minimale au pHi - Electrophorèse		

HORMONES

HORMONES PANCREATIQUES

Le pancréas, glande de grande taille, est constituées d'acini en grappe, traversée de capillaire et ilots de Langherans
<u>Fonction exocrine</u> : production du suc pancréatique par les acini (trypsine, α-chimiotrypsine)
<u>Fonction endocrine</u> : par les ilots de Langherans avec production d'**insuline** (sécrétée par les cellules β (80%) hormone hypoglycémiante), **glucagon** (produit par les cellules α, hormone hyperglycémiante) et somatostatine (produite par les cellules δ)

HORMONE PANCREATIQUE : INSULINE ✪

Insuline humaine	**Introduction et historique**	Traitement du diabète de type I ou diabète insulino-dépendant. Hormone polypeptidique secrétée par les cellules β des ilots de Langherans du pancréas participant à la régulation de la glycémie (effet hypoglycémiant) Glucose et principaux tissu insulino-dépendants : foie, muscles et tissu adipeux
	Structure et biosynthèse	Structure établie en 1955 par F.Sanger puis structure hexamérique spatiale Poids moléculaire : 6000 Da 51 AA, **molécule bicaténaire : 2 chaînes liées par 2 ponts disulfures** (Chaine A : 21 AA, Chaine B : 30 AA) en A7-B7 et A20-B19 1 pont disulfure intra-chaîne A : A6-A11 Rôle crucial des ponts disulfures dans la conformation de la molécule et donc sa forme fonctionnelle 
		Pré-proinsuline (110 AA, 11 500 Da) : protéolyse dans le RE (élimination du peptide signal) Proinsuline (86 AA après élimination du « signal peptide » N-terminal), composée d'une chaine peptidique Insuline (51 AA) après élimination du peptide C (33 AA, connectif peptide), reliant la partie C-terminale de chaîne B à la partie N-terminale de la chaîne A. **Peptide C** : facilite le pliage, la synthèse : formation des deux ponts disulfures entre chaînes A et B, et le transport dans le RE de l'insuline et ses précurseurs **<u>Structure 3D</u>** : **stockée sous forme d'hexamère** (formé de 3 dimères) dans les granules de sécrétion des cellules β des ilots de Langerhans
	Propriétés physicochimiques	**<u>Peptide</u>** : dénaturation par l'acidité gastrique et les peptidases : **voie orale impossible** → administration par **voie SC ou IV.** Dénaturation thermique à chaud et à froid → conservation entre 2-8° **<u>Ponts disulfures</u>** : sensibilité aux **agents réducteurs**, participent à la fragilité de la molécule →incompatibilité chimique / conditions de conservation **<u>pH isoélectrique :</u> 5,5** (solubilité minimale) → solubilité optimale à pH plus acide ou plus basique. **<u>Forme anionique</u>** : combinaison avec des molécules **basiques** comme la **protamine** (riche en arginine) **<u>Présence d'histidine</u>** : association et cristallisation sous forme d'hexamère avec le Zn **<u>Développement de formes à délai d'action prolongé</u>** : sous forme d'association avec la protamine et le Zn **<u>Cristallisation de l'insuline très pure</u>** même en absence de Zn^{2+}
	Activité biologique	Hormone antihyperglycémiante, liaison à un récepteur à activité tyrosine kinase Nombreux effets métaboliques conduisant à une mise en réserve de l'énergie : stimule la glycogénogénèse (foie, muscles striés), stimule la lipogenèse (tissu adipeux, foie) et stimule la synthèse des protéines (foie, muscles striés) Effets immédiats (captation du glucose, des AGL, des AA) Effets intermédiaires (effets métaboliques) Effets anabolisants à long terme (promotion de la croissance et de la division cellulaire)

<table>
<tr><td rowspan="3"></td><td rowspan="3">Production industrielle</td><td colspan="2">Production de l'insuline humaine recombinante obtenue par génie génétique, identique à l'insuline humaine.
Insuline ordinaire ou insuline rapide
Délai d'action : 30 min, durée d'action : 4-6h</td></tr>
<tr><td>Production par génie génétique</td><td>Production séparée des chaînes A et B : et assemblage
Production de la pro-insuline : et élimination du peptide C
Souches productrices : levures Saccharomyces cerevisiae (Novo Nordisk) ; bactéries Escherichia coli (Lilly et Aventis)</td></tr>
<tr><td>Extraction et purification</td><td>Précipitations plus ou moins complexes. 3 cristallisations successives puis :
Chromatographie :
- Exclusion (Séphadex) (élimination des impuretés de MM différentes) → qualité « insuline monopic »
- Résines échangeuses d'ions, conduisant à « l'insuline monocomposée »
- HPLC préparative : insuline de séquence humaine</td></tr>
<tr><td rowspan="8">Insulines de délai et durée d'action modifiés</td><td rowspan="4">Associations avec l'insuline ordinaire</td><td colspan="2">Insuline ordinaire : demi-vie brève → nécessité d'↑ la demi-vie : délai d'action 30min, durée d'action 4-6h →insuline dite rapide, voie SC (IV possible si solution)</td></tr>
<tr><td>Protamine</td><td>La présence d'une molécule basique modifie le pH, l'amène au voisinage de pH 7, la solubilité au pH physiologique sera donc diminuée
Insuline NPH (Neutral Protamine Hagedorn) : Insuline humaine isophane
→ Association équimolaire permettant de ne pas avoir d'excès de protamine dans le milieu</td></tr>
<tr><td>Insuline NPH</td><td>Combinaison d'insuline et de protamine: Insuline humaine isophane
Délai d'action : 1 h et durée d'action : 14 - 24 h → insulines dites d'action intermédiaire
1 à 2 fois par jour, voie SC , 100 UI/ml : suspensions à agiter avant emploi</td></tr>
<tr><td>Formes combinées avec l'insuline NPH</td><td>Les suspensions doivent être homogénéisées avant emploi
• Si insuline basale insuffisante
• 2 à 3 fois par jour avant repas
•↓ le nombre d'injections
<table><tr><th>MIXTARD 30</th><th>INSUMAN comb 25</th><th>UMULINE Profil 30</th></tr><tr><td>Insuline humaine Rapide 30 %</td><td>Insuline humaine Rapide 25 %</td><td>Insuline humaine Rapide 30 %</td></tr><tr><td>Insuline protamine 70 %</td><td>Insuline protamine 75 %</td><td>Insuline protamine 70 %</td></tr></table></td></tr>
<tr><td rowspan="4">Insulines de séquences modifiées</td><td colspan="2">Insuline ordinaire : demi-vie brève : insuline rapide. Délai d'action : 30min et durée d'action : 6-8h
→ Insulines très rapides : passage du tissu sous-cutané au sang accéléré
→ Insulines lentes : passage du tissu sous-cutané au sang ralenti
Toutes obtenues par génie génétique par la technologie de l'ADN recombinant</td></tr>
<tr><td>Insulines ultra rapides</td><td>Insulines très rapides pour mimer la production physiologique d'insuline au moment du repas
<u>Modifications principales</u> : extrémité de la chaîne B → déstabilisation de l'hexamère en diminuant les interactions entre les dimères pour conduire plus rapidement à la forme monomère active
Délai d'action de 15 min et durée d'action de 2 à 5h (environ 4h)
• Insulines les plus « physiologiques » , 1 à 3 fois par jour au repas
<u>3 spécialités disponibles obtenues par recombinaison génétique (microorganismes non pathogènes)</u> :
Insuline lispro (Humalog®) : E.coli → inversion des AA en 28 et 29 de la chaîne B.
- Insuline humaine : Pro en 28 et Lys en 29
- Insuline Lispro : Lys en 28 et Pro en 29
Insuline asparte (Novorapid®) : Saccharomyces cerevisae → AA 28 de la chaîne B
- Insuline humain : Pro en 28 et Lysine en 29
- Insuline asparte : acide aspartique (Asp) en 28
Insuline glulisine (Apidra®) : E.coli → remplacement de l'asparagine en B3 par de la lysine et de la lysine en B29 par l'acide glutamique. Délai plus court (15min) et durée : 2-4h
<u>Insulines mixtes</u> :
-Association des insulines ultrarapides avec de la protamine pour donner des formes intermédiaires
-Association insulines ultrarapides/protamine et insulines ultrarapides pour fournir des effets biphasiques : délai rapide , action longue
<table><tr><th>Insuline NOVOMIX 30</th><th>Insuline NOVOMIX 50</th><th>Insuline NOVOMIX 70</th></tr><tr><td>Insuline asparte Rapide 30 %</td><td>Insuline asparte Rapide 50 %</td><td>Insuline asparte Rapide 70 %</td></tr><tr><td>Insuline asparte protamine cristallisée 70 %</td><td>Insuline asparte protamine cristallisée 50 %</td><td>Insuline asparte protamine cristallisée 30 %</td></tr><tr><td>Action :
Délai : 10 à 20 min
Durée : jusqu'à 24 h</td><td>Action :
Délai : 10 à 20 min
Durée : de 14 à 24 h</td><td>Action :
Délai : 10 à 20 min
Durée : jusqu'à 14 h</td></tr></table></td></tr>
</table>

Insulines lentes

Pour mimer la production physiologique basale d'insuline

Délai de 1h, durée d'action de 18 à 24h, et jusqu'à 42h pour l'insuline ultra longue

dégludec **pas de pic**

Comment le délai et la durée d'action sont-ils augmentés ?

- Par modification du pHi
- Par augmentation de la lipophilie et de la liaison à l'albumine
- Par stabilisation des hexamères

Avantages par rapport à NPH : moins d'hypoglycémie

Insuline détémir (Lévémir®) et dégludec (Tresiba®) :

↑ lipophilie et de la liaison à l'albumine par la présence d'un acide à longue chaine (acylation de la lysine B29):

- Favorise l'auto-agrégation des hexamères d'insuline (interactions apolaires)
- Liaison réversible à l'albumine avec cinétique ralentie de la dissociation entre la forme liée et la forme libre

→ Délai et durée d'action augmentés

Suppression de THR en B30

- **Insuline détémir** : liaison covalente entre la LYS en B29 et l'acide myristique (C14)
- **Insuline dégludec** : liaison covalente entre la LYS en B29, l'acide glutamique et un di-acide gras en C16

Lantus® : insuline glargine

Modification du pHi :

- **Chaine B : addition de 2 résidus « Arginine » sur la Thréonine C-ter en 30, n = 32**
- **Chaine A : remplacement en 21 d'une Asparagine par une Glycine pour stabiliser l'hexamère**

Le **pHi passe de 5,5 à 6,7**, ce qui ↓ la solubilité au voisinage du pH physiologique. Administration sous forme soluble en solution acide (pH 4). Précipitation au point d'injection de la zone sous-cutanée en raison du pH physiologique (pH 7,4)

1. Injection d'une solution limpide
2. Précipitation sous-cutanée
3. Désagrégation progressive
4. Dissociation des hexamères

Lévémir® : insuline détémir

Liaison covalente entre la LYS en B29 et l'acide myristique (C14) ; suppression de THR en B30

Liaison réversible à l'albumine grâce à l'acide myristique (C14) lié de façon covalent, équilibre entre formes libres et liées

- Augmentation de la lipophilie et de la liaison à l'albumine
- Auto-agrégation des hexamères d'insuline

Délai et durée d'action augmentés

Tresiba® : insuline dégludec

En solution sous forme de dihéxamères

Après injection SC, au pH physiologique → formation d'amas hexamères

Insuline mixte

Rysodeg® = insuline dégludec + insuline aspartate 70/30

Délai : 15 min, durée d'action : jusqu'à 42 h

En solution, administration x1/jour au moment des repas + 1 administration d'une insuline d'action courte aux autres repas

Tableau récapitulatif

		Chaîne A	Chaîne B			
		21	3	28	29	30
Insuline humaine		ASN	ASP	PRO	LYS	THR
Insulines modifiées	Lispro	ASN	ASP	LYS	PRO	
	Aspartate	ASN	ASP	ASP	LYS	
	Glulisine	ASN	LYS	PRO	GLU	
	Glargine	GLY	ASP	PRO	[LYS 29+ THR 30 + ARG-ARG] (32)	
	Détémir	ASN	ASP	PRO	LYS-NH-COR R = $(CH_2)_{12}$-CH_3 ac. Myristique	
	Dégludec	ASN	ASP	PRO	LYS-NH-COR R = glu-NH-$CO(CH_2)_{14}$-COOH	

Insulines	Délai	Durée d'action
Insuline humaine	30 min	6 à 8h
Insulines ultrarapides	10-20 min	2 à 5h
Insulines lentes	1h	24-30h
Insulines NPH	1h30	14-24h

Contrôle

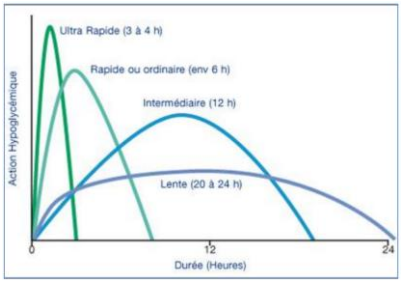
Contrôle par rapport à une substance de référence : insuline humaine SCR (substance chimique de référence)

Essais d'identité : CLHP (silice greffée en C18)

Essais de pureté : CLHP C18, recherche de protéines issues de la cellule hôte < 10 ppm, chromatographie d'exclusion, désamido-insuline, dosage immunologique, teneur en Zn, endotoxines bactériennes

Dosage : CLHP

95% ≥ Teneur en insuline ≤ 105% ; 1 UI = 0,0347 mg

Indications et emplois	**Indications**		Traitement du diabète : diabète insulino-dépendant, de type I Coma diabétique (urgence) IV Traitement insulinique transitoire : grossesse, intervention chirurgicale Diabète instable de type II, en complément du traitement par antidiabétiques oraux Forme d'emploi : inactive par voie orale, administration par voie SC (forme solution ou suspension) Voie IV réservée au coma diabétique sinon risque d'hypoglycémie
	Emplois - Posologie		• **Chaque patient est unique** en ce qui concerne ses besoins en insuline, de nombreux paramètres influencent la glycémie (alimentation, activité physique, environnement etc.): pas de posologie standard, surveillance médicale stricte • **Les schémas insuliniques sont très nombreux**, et dépendent des habitudes de chaque diabétologue. Le schéma idéal est celui qui mime le mieux le fonctionnement naturel du pancréas (sécrétions basale et prandiales) : une insuline lente qui couvre les 24 heures, et des insulines rapides au moment des repas. • **Très nombreuses insulines disponibles** seules ou en mélanges avec cinétiques diverses 
	Présentation, conservation et administration		Flacons multidoses, seringues spéciales, stylos-injecteurs Insuline doit être conservée au réfrigérateur avant ouverture (2-8°C) Injection en rotation pour éviter la formation de nodules graisseux (lipodystrophies) : - Abdomen : absorption la plus rapide et la plus régulière - Cuisses et fesses : absorption la plus lente - Avant-bras : absorption moyenne **<u>Pompes portables, pompes implantables</u>** : CSII (continuous subcutaneous insulin infusion). Pompe externe délivrant l'insuline. **<u>Pancréas artificiel</u>** : système portable en tests : un capteur en continu mesure la glycémie, une pompe à insuline, un appareil de commande avec un algorithme reliant le capteur et la pompe. Diabète → Pancréas artificiel autonome et portable testé en France.
	Problèmes généraux	**Servitudes**	Contrôle quotidien, autosurveillance glycémique, Glycosurie (bandelettes). Adaptation, dose d'insuline, alimentation, activité physique
		Effets indésirables	Lipodystrophies : faire varier le site d'injection. Réactions allergiques. Insulinorésistance. Presbytie initiale. **Accidents hypoglycémiques**
		Interactions médicamenteuses	Communes à tous les antidiabétiques : médicaments à effet diabétogène (neuroleptiques, corticoïdes, progestatifs, β2-stimulants) De l'insuline : sulfamide hypoglycémiants et antibactériens β-bloquants, salicylés, inhibiteur de l'enzyme de conversion, alcool

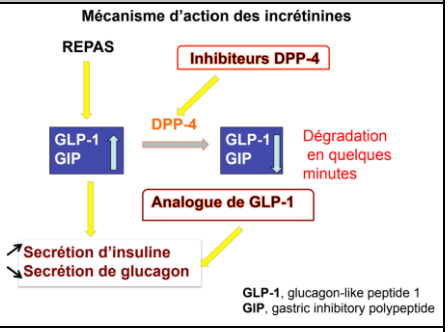
HORMONES PANCREATIQUES : GLUCAGON	
Définition	Hormone polypeptidique d'origine pancréatique sécrétée par les cellules **α** des ilots de Langerhans, **hyperglycémiante**
Structure	Polypeptide monocaténaire, 29 AA, sans pont S-S → résistance aux alcalis et substances réductrices. Biosynthétisée sous forme de précurseur de 160 AA = pro-glucagon.
Obtention	Production par génie génétique par les cellules de levure modifiées (*Saccharomyces cervisiae*) → **Glucagon de séquence humaine biologique**. Conservé à l'état lyophilisé en flacon de verre entre 1-8°C à l'obscurité
Actions métaboliques et pharmacologiques	**<u>Cible principale</u>** : le foie ,sécrétion glucose-dépendante (hypoglycémie : hormone qui signale l'état de jeûne) **<u>Effets médiés par la fixation sur un récepteur couplé à une protéine G (GCGR) :</u>** - Action hyperglycémiante : libération du glucose à partir du glycogène hépatique - Augmentation du catabolisme lipidique et protidique - Action spasmolytique sur le tractus digestif - Actions cardiovasculaires : inotrope + et chronotrope modérée - Stimule la libération de catécholamine. Attention en cas de phéochromocytome qui peut provoquer une libération massive de catécholamine et une hypertension (tumeur de la surrénale présentant une coloration brune et sécrétant des catécholamines.)
Emplois : Glucagen®	**Traitement d'urgence des états hypoglycémiques sévères (comas) dus à l'insuline** : SC, IM, IV + sucre (reconstitution du glycogène hépatique) Prémédication lors d'examens radiologiques ou endoscopiques du tube digestif , voie IV Traitement de défaillances cardiaques aigues en réanimation Agent de diagnostic : ("test au glucagon"), test du fonctionnement glycogénolytique du foie **Contre-indication absolue** : **phéochromocytome** (tumeur de la surrénale sécrétant des catécholamines), provoque HTA aigue
Emplois : BAQSIMI® (Eli Lilly) - Voie nasale)	Poudre nasale à 3 mg (unidose). Traitement de l'hypoglycémie sévère chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 4 ans et plus ayant un diabète. Également CI en cas de phéochromocytome

HORMONES PANCREATIQUES : ANALOGUES DU GLP1

Définition

Les **incrétines** ou **gluco-incrétines** sont les hormones intestinales libérées dans le sang après la prise d'un repas.
50% de l'insuline diffusant dans le sang est liée à l'action de ces hormones.
Ces hormones sont :
- **GLP1**, glucagon-like peptide 1, produit par le duodénum (30-31 AA)
- GIP, gastric inhibitory polypeptide, produit par le jéjunum et l'iléon

Rapidement détruites par DPP-4 (Dipeptidyl-peptidase-4)
En présence de glucose, elles augmentent la sécrétion d'insuline et diminuent la sécrétion de glucagon
En thérapeutique, on va utiliser des inhibiteurs de DPP-1 et des analogues de GLP-1 résistant à DPP-4



Effets ✪

Stimulation de la libération de **l'insuline et suppression** de la libération de **glucagon**
Augmentation du temps de vidange gastrique → effet modérateur sur l'hyperglycémie post-prandiale
Réduction de l'appétit et de **l'apport calorique**
Stimulation de la croissance des **cellules β productrices d'insuline**
En cas d'hypoglycémie : diminution de la sécrétion d'insuline

Composés utilisés

Exénatide : peptide de 39 AA, molécule synthétique identique à une molécule naturelle l'exendine-4, voisine du GLP-1 trouvée dans le venin du monstre de Gila
Liraglutide : GLP-1 modifié, agent artificiel dérivé du GLP-1 humain avec substitution de l'acide aminé en position 34 et une liaison via un acide glutamique à un acide gras libre en C16 qui a pour but d'établir une liaison non covalente du liraglutide à l'albumine

Exénatide Byetta® (Eli Lilly) : fixation aux rc pancréatiques du GLP-1 humain, **résistant à la dégradation par la DPP-4**, concentrations plasmatiques élevées jusqu'à 6h après l'injection. SC : 5 ou 10 µg x 2 /jour
Liraglutide Victoza® (Novo Nordisc) SC : 0,6/1,2/1,8 mg x 1/jour, 97% d'homologie avec le GLP-1 humain. Demi-vie : 10-14h : auto-agrégation qui permet une absorption lente, liaison à l'albumine (effet retard), résistant à la dégradation enzymatique par la DPP-4 et l'endopeptidase neutre (EPN)
Sémaglutide Ozempic SC : GLP-1 modifié recombinant *(Saccharomyces cerevisiae)* : 94% d'homologie avec GLP-1 humain. Substitution de l'alanine 2 N-Ter par un AA non protéinogène (2-méthylalanine),résistance à la DPP-4. L'AG est différent
Dulaglutide Trulicity SC : Protéine de fusion comprenant deux chaînes de GLP-1 modifié recombinant (cellules CHO), chacune branchée via un court peptide, à un fragment Fc de chaîne lourde d'Ig humaine modifiée d'isotype G4.
Substitution de l'alanine 2 N-Ter (par une GLY) , + grande stabilité chimique de l'ensemble , grande masse moléculaire ralentit la CL rénale

Effets ✪

Effets associés des analogues du GLP-1	**Plus d'effets gastro-intestinaux et perte de poids par rapport aux insulines** Amélioration de la **pression artérielle systolique**. Amélioration des **marqueurs de stéatose hépatique**. Amélioration du **bilan lipidique** : diminution des triglycérides, augmentation du HDL-cholestérol
Effets indésirables	Risque **d'IR**. **Nausées**, **vomissements**, **diarrhées**. Risque de **pancréatite**. **Perte de poids. Hypoglycémie**

HORMONE PANCREATIQUE : SOMASTOSTATINE

Définition

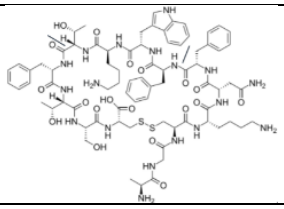
Hormone sécrétée par l'hypothalamus et les cellules δ pancréatiques des ilots de Langerhans. Isolée initialement au niveau de l'hypothalamus, grande variété d'effets par action sur une grande variété de populations cellulaires cibles : **effets inhibiteurs**
- Au niveau pancréatique : inhibition de la production d'insuline et de glucagon
- Au niveau intestinal : inhibition de la sécrétion des hormones peptidiques intestinales et des sécrétions exocrines, motilité intestinale
- Également au niveau SNC, rénal… la somatostatine inhibe la sécrétion de l'hormone de croissance (GH) ainsi que la libération d'hormone thyréotrope (TSH).

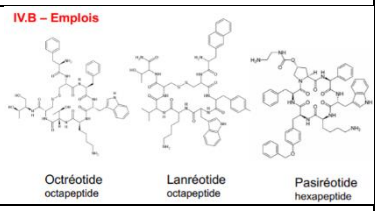
Structure

La somatostatine efficiente est principalement constituée par un fragment de 14 acides aminés (tétradécapeptide) dérivant d'un peptide de 28 acides aminés (la somatostatine N-étendue)
Biosynthétisée sous forme de pré-pro-somatostatine puis de pro-somatostatine. Suite à une maturation sous forme d'un découpage par une enzyme de type trypsine : on obtient soit de la somastostatine 28, majoritaire dans le système nerveux, soit de la **somatostatine 14 prédominante au niveau digestif.** Ces 2 formes sont biologiquement actives

Emplois

Somatostatine 14 AA, peptide cyclique avec 1 pont disulfure
Octréotide (octapeptide), Lanréotdide (octapeptide), Pasiréotide (hexapeptide) : se lient aux récepteurs de la somastostatine (5 sous-types)
T ½ ↑





Somastatine 14

Synthétique à ½ vie très brève (3 min), voie IV en perfusion continue (pompe) : Somatostatine Eumédical®
Médicament réservé à l'usage hospitalier, liste 1
Indications : gastro-entérologie dans le traitement d'urgence des hémorragies digestives par rupture de varices œsophagiennes en l'attente de la mise en œuvre d'un traitement spécifique

Octapeptides cycliques de synthèse

Voie SC : **octréotide** (2 à 3 administrations/j), **lanréotide** forme galénique à effet prolongé (admin tous les 7 à 14 j)
Analogues de la somatostatine utilisés dans le **traitement de tumeurs neuroendocriniennes non fonctionnelles** (adénomes corticotropes, gonadotropes, adénomes hypophysaires…) en liaison avec les taux circulants d'hormone de croissance. → Acétate d'octréotide ou Acétate de lanréotide
Dans certains cancers, surexpression des récepteurs à la somatostatine. Il existe des analogues radiomarqués l'octréotide radiomarqué avec de l'indium radioactif (^{111}In)
Détection des tumeurs par Octreoscan

	Hexapeptide de synthèse	**Pasiréotide** (Signifor®), analogue de la somatostatine Prescription réservée aux spécialistes en endocrinologie, diabète, et maladies métaboliques ou médecine interne Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Traitement de l'acromégalie non opérable par chirurgie (ou échec), voie IM (20, 40 et 60 mg) : «hautes doses» Traitement de la maladie ou du syndrome de Cushing : - hypersécrétion de cortisol par les surrénales en cas de tumeur - hypersécrétion de cortisol accompagné de sécrétion d'androgènes en cas de tumeur maligne des surrénale
	Octréotides et lanréotide diminuent le taux d'hormone de croissance circulante et souvent aussi le volume tumoral → **Traitement de l'acromégalie**	

CALCITONINE		
Définition	Sécrétée chez l'Homme par les cellules parafolliculaires C de la thyroïde, chez les poissons par les corps ultimobranchiaux, aussi présente chez les reptiles, oiseaux, mammifères. Sécrétion stimulée par la gastrine, l'hypercalcémie, le glucagon Hypocalcémiante (et hypophosphorémiante) sécrétion régulée par la fraction ionisée Ca^{2+} de la calcémie. 99 % du Ca se trouve dans le squelette et les dents. Régulation commune du calcium et du phosphore.	
Structure	Polypeptide monocaténaire, hélice α (32 AA) comportant un pont disulfure en 1 et 7 (Mr = 3 600) Légères différences structurales selon l'origine (homme, porc, saumon)	
Obtention	Recombinante : Analogue à celle du saumon (E. coli) (Ph. Eur) ou Analogue à celle de l'homme	
Propriétés biologiques	**Hormone hypocalcémiante**, 3 niveaux : - Au niveau osseux : ↓ de libération de calcium par l'os et ↑ son stockage : **inhibition de la résorption osseuse** - Au niveau rénal : ↑ de l'excrétion urinaire du calcium (inhibition de la réabsorption tubulaire) - Au niveau intestinal : ↓ modérée de l'absorption intestinale du calcium Sang : baisse de la calcémie et de la phosphorémie. Urine : élévation de la calciurie et diminution de l'hydoxyproline urinaire reflétant le catabolisme du collagène.	
Emplois	Voie parentérale (IM,SC) dans la maladie de Paget (doses élevées), Hypercalcémies malignes (doses élevées), Perte osseuse et ostéoporose Administration au coucher pour réduire les nausées et vomissements en début de traitement Ne pas dépasser 3 mois en raison des risques accrus de cancer	
HORMONE DE CROISSANCE		
Définition	Hormone antéhypophysaire : somatropine (somatotrophine humaine : GH, Ph.Eur). **A donné lieu à la transmission de la maladie de Creutzfeldt Jakob** (agent transmissible non conventionnel : prion, protéine résistante aux protéases) Produite par génie génétique. Hormone métabolique puissante	
Structure	Homme (hGH) : protéine monocaténaire de 191 AA avec deux ponts disulfures (MR : 20 000)	
Obtention	**Production par génie génétique** : souches d'E.coli modifiées. Hormone de séquence identique à la somatropine humaine : somatropine DCI	
Emploi	Traitement initié par un médecin hospitalier **Indication** : **retard de croissance lié à un déficit prouvé en hormone de croissance par insuffisance hypophysaire** **Voie d'administration et posologie** : voie SC ou IM, 0,5 – 0,7 UI/kg/semaine en 3 à 7 injections selon la voie **Effets indésirables** : lipodystrophies locales, hyperglycémie, hypothyroïdie **Contre-indication** : processus tumoral évolutif, cartilages de conjugaisons soudés	
	Somatropine recombinante	Réservé à l'usage hospitalier. Nombreux effets indésirables : arthralgies, anticorps antihormone, hypertension intracrânienne, lipoatrophie, insulino-résistance,DT2. Coût relativement élevé
	Antagoniste des récepteurs de l'hormone de croissance	*Pegvisomant (Somavert®)* : protéine de 191 AA produit par E. coli puis lié des polymères de polyéthylène glycol. Antagoniste des récepteurs de l'hormone de croissance qui réduit la production de IGF-1 à l'origine es symptômes de l'acromégalie. Médicament de 3ème ligne. AMM dans le traitement de l'acromégalie chez des patients qui ont eu une réponse insuffisante à la chirurgie et/ou la radiothérapie et chez lesquels un traitement médical approprié par les analogues de la somatostatine n'a pas normalisé les concentrations en IGF-I ou n'a pas été toléré. Commercialisé depuis 2014 IGF-1 : hormone peptidique sécrétée par le foie de structure semblable à celle de la proinsuline. Elle est stimulée par l'hormone de croissance. Structure : 70 AA, 4 domaines dont 2 similaires à ceux de l'insuline. Le récepteur IGF-1 est surexprimé dans certains cancers
ERYTHROPOETINE (EPO)		
Définition ✪	**Hormone secrétée majoritairement par le rein**, responsable de la différenciation de la lignée érythrocytaire (stimulation de l'érythropoïèse et de la formation de l'hémoglobine). Chez l'insuffisant rénal →déficit en EPO →anémie sévère	
Structure ✪	**Glycoprotéine** comportant 165 AA, 2 ponts disulfures. Isoformes α, β, γ se différenciant par leur degré de glycosylation : hexoses, osamine, acide sialique PM 30 000 à 30 500	
Mécanisme d'action	*Régulation hormonale de l'érythropoïèse formulée dès 1906 par Carnot et Deflandre. Pour la thérapeutique, approuvée par la FDA en 1989.* Fixation sur un récepteur à protéines kinases JAK2 (Janus Kinase) : facteur de croissance essentiel à la lignée rouge et autres effets dans d'autres tissus comme un effet anti apoptotique et protecteur des tissus	

Obtention	**Production par génie génétique** à l'aide de cellules de mammifères modifiées→ Erythropoïétine recombinante humaine : rhu-EPO Utilisation de cellules de mammifères modifiées CHO (chinese hamster ovary) : glycosylation différente de l'EPO humaine Différentes générations : différences avec l'EPO physiologique : de MM, nombre de chaîne glycosylées (3), nombre d'acides sialiques (14). Si augmentation des chaines glycosylées : diminution de la vitesse de liaison au récepteur donc augmentation de la demi-vie **NESP** : Novel Erythropoiesis Stimulating Protein : **Aranesp®** 1 inj./semaine ou toutes les 2 semaines **CERA** : continuous erythropoetin receptor activator : **Mircera** 1 inj./mois ½ vie très allongée	
Emplois	**Indications**	Réservé aux centres d'hémodialyse agréés. Statut de médicament d'exception **Anémie des insuffisants rénaux chroniques dialysés ; anémie des patients cancéreux traits par chimiothérapie**
	Voie d'administration	Injection SC préférentiellement, IV
	Posologie	Adaptée de manière à atteindre par paliers un hémoglobinémie normale adulte (100-120 g/L) puis à la maintenir
	Effets indésirables	Liés à l'augmentation des globules rouges dans le sang : HTA, crises convulsives (en cas de redressement trop rapide de l'hématocrite), symptômes grippaux… Effets rares et graves : érythroblastopénie d'origine auto-immune, anticorps induits par rH-EPO avec nécessité de transfusion
	Contre-indication	Grossesse
GONADOTROPHINES		
Définition et structure	**Glycoprotéines** (MR voisine de 30 000). 2 sous-unités associées par deux ponts disulfures : - α commune aux gonadotrophines non spécifique (92 AA) 5 ponts disulfure, 2 sites de N-glycosylation - β spécifique de chaque hormone (nombre de AA varie) Folliculostimuline (FSH) : la sous-unité β est une chaîne de 111 AA, 2 sites de N-glycosylation, 6 ponts disulfure Lutéostimuline (LH) : la sous-unité β comprend 121 AA (peptide signal 20 AA), 1 site de N-glycosylation et 6 ponts disulfures. **Variation des isoformes , sécrétion sous forme active dans l'urine**	
Différents types, origine et activité	**Folliculostimuline**	Hormone antéhypophysaire dont la production croit chez la femme après la ménopause (4 à 5 fois) Stimule la croissance des follicules ovariens et des testicules
	Lutéostimuline (LH)	Hormone antéhypophysaire : déclenche l'ovulation et entraine la formation du corps jaune Stimule les cellules interstitielles du testicule et la maturation des spermatozoïdes
	Gonadotrophine chorionitque (HCG)	Hormone sécrétée par le placenta au cours de la grossesse : maintien du corps jaune durant la grossesse, production de progestérone Effet anti-gonadotrope : inhibant la sécrétion de LH et FSH
Obtention	**Folliculostimulines**	- Follitropine alpha, follitropine beta – FSH recombinantes. Production par génie génétique (cellules d'ovaire de hamster chinois CHO) - Lutropine alpha LH recombinante - Urofollitropine (extraction de l'urine)
	Gonadotrophine chorionique (HCG)	Sécrétée en quantité dans le plasma au cours des premiers mois de grossesse → Extraite de l'urine de femmes enceintes Inducteur de l'ovulation : effet LH exclusif, voie IM
	Gonadotrophine ménopausique humaine	Sécrétion importante de gonadotrophines hypophysaires chez la femme ménopausée : excrétée dans les urines Extraction à partir de l'urine de femmes ménopausée FSH et LH ensemble Purification par élimination des protéines urinaires par immunochromatographie
Emplois	**Folliculostimulines**	Traitement de certaines stérilités féminines Préparation à la fécondation in vitro : induction de l'ovulation, aménorrhée, ovaires polykystiques
	Gonadotrophine chorionique	Traitement de certaines stérilités masculines et féminines, voie IM Menaces d'avortement
	Gonadotrophine ménopausique humaine	Mélange FSH et LH : Menopur® Traitement de certaines stérilités masculines et féminines, induction de l'ovulation

PRODUITS D'ORIGINE NATURELLE UTILISES DANS LES TROUBLES DE L'HEMOSTASE

ANTITHROMBOTIQUES - ANTICOAGULANTS

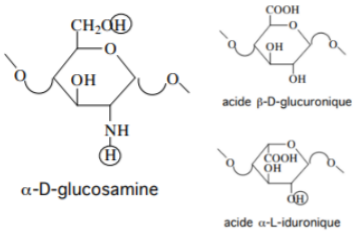
Héparine non fractionnée

Généralités

Polysaccharide hétérogène acide présent dans différents tissus chez les mammifères dans les mastocytes d'Erlich : foie, poumons, viscères.
Existe sous forme libre et de protéoglycanes .Rôles physiologiques : **anti-coagulant**
Accumulation autour des capillaires sanguins pour une mobilisation rapide en cas de coagulation

Structure

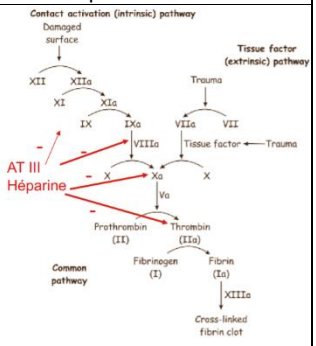
Structure très complexe, non unique : mélange de polymères répondant au schéma général : **G**lycos**a**mino**g**lycanes acides sulfatés linéaires
= (osamine-acide uronique)$_n$ + groupements -SO_3H
Différences avec les proportions et la séquence, la masse moléculaire
Reliés par des liaisons 1,4 ; Substitués par des **groupements sulfates** : SO_3H
α-D-glucosamine (2 à 30%) acétylée sur NH_2
Autant de glucosamine que d'acides uroniques
Parmi les acides uroniques, acide α-L-iduronique de 54 à 84%
Masse moléculaire de 5000 à 40 000 Da, solutions peu visqueuses et conformation hélicoïdale
Structure pentasaccharidique sulfatée chez toutes les héparines ,responsable de l'activité chez toutes les héparines



Activité biologique

Activité anticoagulante ✪

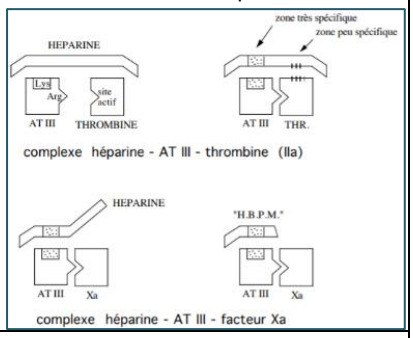
Activation en cascade par fixation du facteur tissulaire sur FVII
Protéolyse de FII en FIIa-thrombine
Nécessité de cofacteurs, VIIa et Va
Activation à la surface d'un phospholipide anionique et présence d'ion Ca^{2+} nécessaire
Les premières molécules générées constituent un activateur des plaquettes, du facteur V et VIII

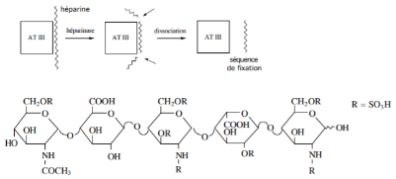


L'héparine combinée à l'antithrombine va agir à plusieurs niveaux de la cascade : système régulé par l'antithrombine qui inactive VIIa, IXa, Xa et Iia (de manière irréversible)

L'antithrombine est un inhibiteur lent d'enzyme de type sérine protéase. En présence d'héparine, il y a formation d'un complexe équimolaire de forte affinité
Cas de Xa : la liaison du **motif pentasaccharide** entraîne un ,
⇒ Changement de conformation facilitant la liaison à Xa
⇒ Affinité 1000 fois plus élevée de ATIII pour Xa >>> inhibition de ce facteur par le même facteur
Cas de la thrombine (IIa) : en plus de la liaison du motif pentasaccharide, des interactions électrostatiques nécessaires pour former un pont entre AT-III et facteur IIa = complexe ternaire H-AT-T (taille minimale : 15-16 unités)
Complexe héparine-antithrombine III :
- Molécules de + de 18 unités : fixation sur thrombine **IIa**
- Molécules de – de 18 unités : fixation sur **Xa**, en liaison avec une activité antithrombotique

Site de fixation de l'héparine :
Fixation spécifique par un pentasaccharide, charges orientées pour la fixation dans une zone riche en Lysine et en Arginine





Métabolisme

Inactivée par voie orale
Administration IV : effet immédiat et fugace
Administration SC : action plus progressive, début 1h, max 3-4h, persiste 11 à 12h
Inactivation par le foie, élimination rénale (mais moins que HBPM, CI en cas d'IR)

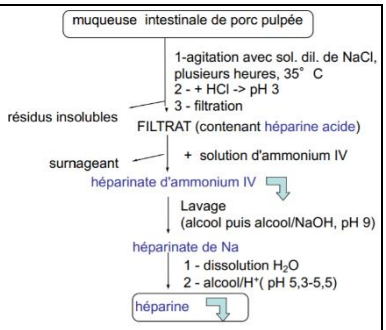
Relation structure activité

Paramètres structuraux :
- OSO_3^- indispensables
- Activité augmente quand le rapport acide glucuronique/acide iduronique augmente
- Activité augmente quand le nombre de groupements acétylés augmente

Masse moléculaire :
- Si MM < 7000, alors pas d'activité anticoagulante mais activité antithrombotique
- MM voisine de 10 000 : activité anticoagulante maximale

Sources industrielles

Viscères de porc (moins riche mais moins coûteuse)
Poumons de bœuf (réduction depuis l'épidémie de maladie de la vache folle)

Extraction	Approvisionnement dans les abattoirs (rapidité, froid, asepsie) Nécessité de contrôle Très nombreuses méthodes utilisées pour atteindre le but : meilleur rendement en l'héparine la plus pure 1- Protéolyse à chaud (héparine biosynthétisée sous forme de protéoglycane = protide + sucre) pour détruire les protéines tissulaires = digestion, libération des protéoglycanes 2- Extraction par résines échangeuses d'ions cationiques ou complexation sur sels d'ammonium IV + précipitation 3- Élution/NaCl ou décomplexation du sel (alcool + NaOH) et précipitation sélective par alcool (éthanol, méthanol) : éliminer les impuretés telles que les autres glycosaminoglycanes et les acides nucléiques 4- Oxydation-blanchiment : $KMnO_4$, H_2O_2 etc. (réduire la couleur, endotoxines, bactéries, prions etc.) 5- Concentration et séchage 6- **Héparine sodique** (échange possible de cations : K+, Ca^{2+})	
Contrôle	**Physicochimiques**	Chromatographie d'échange d'ions (substances apparentées) Identification des cations Na^+, Ca^{2+} RMN (depuis le problème des héparines contaminées par la chondroïtine persulfatée), réactions allergiques sévères Impuretés nucléotidiques, protéines Essais généraux : aspect, pH, impuretés, teneur en cations …
	Biologique	Traçabilité origine porcine (PCR) Titrage de l'activité anti-facteur IIa Essai limite d'endototoxines bactériennes Stérilité
Emplois	**Indications**	Maladie thrombo-embolique - **Curatif** : thromboses veineuses (phlébites, embolies pulmonaires), thromboses artérielles (infarctus du myocarde) -**Préventif** : accidents des accidents thromboemboliques chez le sujet opéré ou alité de manière prolongée Coagulation intravasculaire disséminée (morsures de serpents) Circulation extracorporelle
	Contre-indications	**Risques hémorragiques** (troubles de la coagulation, thrombopénies, ulcères, intervention sur le SNC, allergies à l'héparine)
	Formes et voies d'administration	- Sel de **Na** : Héparine sodique Leo®, Héparine Choay® : **voie IV** - Sel de **Ca** : Calciparine®, Héparine calcique Leo® : **voie SC**
	Posologies	Curatif : 400 à 600 UI/kg/j, 10 jours max pour éviter les thrombopénies puis relais par antivitamine K Préventif : 5000 UI, 2 à 3 fois par jour
	Surveillance du traitement	Contrôles cliniques et biologiques réguliers Antidote : sulfate de protamine Pas de risque particulier chez la femme enceinte ou allaitant
	Interactions médicamenteuses	AINS, aspirine, corticoïdes, autres anticoagulants (problème du relais)
	Effets indésirables	Hémorragies **Thrombopénies immuno-allergiques à l'héparine**: précoces (avant le 5ème jour) ou tardives (après le 6ème jour, les plus graves). Agrégation plaquettaire , thromboses veineuses et artérielles ont un risque de séquelles (amputation) avec une mortalité de 30% → **Arrêt du traitement** : relais par les AVK ou administration d'antithrombine (ex : les dérivés de l'hirudine ou le danaparoïde)

Héparines de bas poids moléculaire (« HBPM »)

Définition	HBPM : sels de glucosaminoglycannes dont au moins 60% de la masse totale a une MM < 8000 Da.	
Obtention	À partir de l'héparine standard : Moyenne PM 4500 - Par **dépolymérisation** ménagée (pour générer des fragments d'héparine) : voie chimique (HNO_2) ou voie enzymatique - Par **fractionnement** (générer des fractions d'héparine) : chromatographique d'exclusion ou par solvants	
Activité biologique	Activité anticoagulante faible : se fixent sur l'antithrombine mais trop courts pour se fixer sur la thrombine IIa (15-25) Fixation sur Xa (> 5) d'où **activité anti-Xa** : activité antithrombotique – « profibrinolytique » parfaitement conservées Rapport anti-Xa/Anti-UUa > 1,5 T ½ prolongée, liée à la petite taille : moins captées par la surface des vaisseaux, durée de vie augmentée d'où une diminution des injections possibles Effets secondaires réduits – moins de risque hémorragique ; risque moindre de TIH (thrombopénie induite par l'héparine) Élimination rénale très majoritaire : ne peuvent être utilisées en cas d'IR	
Contrôle	Identité RMN du ^{13}C Masse moyenne < 8000 Essais généraux : pH, teneur en cations, stérilité, endotoxines bactériennes	Rapport sulfate/carboxylate > 1,8 Rapport anti-Xa/anti-IIa > 1,5
Emplois	Voie SC **Maladie thrombo-embolique** (préventif surtout) Prophylaxie de la maladie thromboembolique Traitement curatif des thromboses veineuses profondes	**<u>Avantages</u>** : même contre-indication mais moins d'effets secondaires Moins de thrombopénies Surveillance biologique moins lourde Numération des plaquettes 2 fois par semaine Coût plus élevé à l'achat

IMMUNOMODULATEURS		
CYTOKINES		
Généralités	Molécules de nature protéique ou glycoprotéine produites en quantités infinitésimales par certaines cellules de l'organisme et qui transmettent une information à d'autres cellules. **Différentes des hormones**. Double rôle : régulation physiologique du système immunitaire (SI) et activité sur des cellules variées non impliquées dans la réponse immune. Impossible de les extraire (quantités trop faibles) → production par génie génétique en thérapeutique : interférons (INF), interleukine-2 (IL-2).	
Généralités	**Interférons de séquence humaine**	**Interleukine 2 (IL-2)**
	En faible quantité dans les tissus humains, leur teneur ↑ en cas d'infection. Famille de protéines, réparties en 3 types : - Interférons α, élaborés par les leucocytes - Interférons β, élaborés par les fibroblastes - Interférons γ, élaborés par les lymphocytes T Activités antivirales, antiproliférives et immunomodulatrices : prédominance de l'activité antivirale pour les interférons α et β et de l'activité immunomodulatrice pour les interférons γ Protéines de 165 à 172 AA (MM environ 19 000) α-2a et α-2b ne diffèrent que par la nature d'un seul AA un peu différents des interférons humains γ-1b	Glycoprotéine sécrétée par les lymphocytes T Rôle fondamental dans l'induction des réponses immunitaires
Obtention	Génie génétique (souches d'*E.coli* modifiées ou cellules de mammifères CHO)	Génie génétique (souches d'*E.coli* modifiées) : r-IL-2 = aldesleukine
Emplois	**Interféron α :** 166 AA, 2 ponts disulfures Produit par *E.coli*, ADN recombinant ou stimulation de cellules humaines spécifiques Variation selon le gène étudié : α-2a, α-2b Propriétés antitumorales, antiviral (hépatite C chronique, hépatite B) **Interféron β :✪** - β-1a : glycoprotéine de 165 AA, un pont disulfure, glycosylation identique à l'interféron humain, produite par CHO. Traitement de sclérose en plaques - β-1b : protéine de 164 AA, un pont disulfure produite par *E.coli*. Traitement sclérose en plaques (activité immunosuppressive) **Interféron γ :** - γ -1a : protéine de 146 AA, - γ-1b : protéine de 140 AA Activité immunostimulante	**PROLEUKIN®** (réservé à l'usage hospitalier) voie IV. - Indications : adénocarcinome rénal métastatique. **MACROLIN®** (ATU) - voie IV - Indications : patients infectés par le VIH, traités par une trithérapie antirétrovirale depuis au moins 6 mois
Indications thérapeutiques	**Interféron α :** Interféron α -2a humain recombinant : ROFERON-A® (voie IV, SC) Ph. Eur. Interféron α -2b humain recombinant : INTRONA® (voie IV, SC) Ph. Eur. Interférons pégylés (peginterféron) (combinaison avec du polyléthylène glycol) : α-2a, PEGASYS® T ½ vie des interférons très courte (3 inj/par semaine, forme pégylée une seule inj. par semaine) .Antinéoplasique (leucémie lymphoïde (à tricholeucocytes), leucémie myéloïde chronique….). Antiviral (Hépatite C chronique, hépatite B) **Interféron β :✪** Interféron β-1a recombinant AVONEX® (voie IM), REBIF® (voie SC) Interféron β-1a recombinant pégylé (peginterféron β-1a) PLEGRIDY®, Interféron β-1b recombinant BETAFERON® (voie SC), EXTAVIA® (voie SC) Traitement immunomodulateur de la sclérose en plaque chez les patients ambulatoires ayant présenté au moins 2 poussées. 1er médicament de la sclérose en plaque .La prescription initiale et le renouvellement réservés aux spécialistes en neurologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière durant le traitement. **Interféron γ :** Interféron γ-1b recombinant IMUKIN® (voie SC, IM, IV) - Ph. Eur. Réduction des infections dans la granulomatose septique (maladie génétique concernant une évolution d'infections bactériennes vers la constitution de granulomes) et dans l'ostéopétrose maligne (maladie génétique rare avec dérèglement de la résorption osseuse)	
Toxicité et effets indésirables	Syndrome pseudo-grippal, troubles neurologiques, troubles du comportement, troubles hématologiques, digestifs, altération de la fonction hépatique, troubles cardiovasculaire et pulmonaire... **Précautions d'emploi** : surveillance biologique, neurologique, électrocardiographique, contraception efficace chez la femme	**PROLEUKIN®** : Toxicité et effets secondaires importants : œdème pulmonaire, fièvre, érythème…
Contre-indications	Allergie aux interférons, affection cardiaque sévère, antécédents d'épilepsie, myélosuppression, grossesse...	**PROLEUKIN®** : allergie à l'interleukine-2, insuffisance cardiaque ou respiratoire, grossesse
Prescription	Prescription initiale hospitalière réservée aux spécialistes et services spécialisés. Renouvellement par médecin de ville spécialiste. Interféron β-1b : procédure de médicament d'exception, renouvellement par un neurologue.	Réservé à l'usage hospitalier

IMMUNOMODULATEURS EXOGENES ✪

Généralités

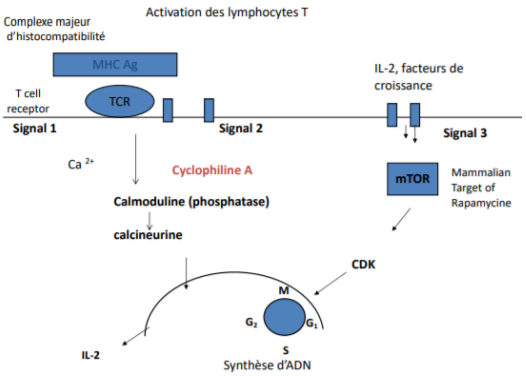
Composés immunodépresseurs destinés à contrôler la réponse immunitaire induite par les lymphocytes T
Médicaments du maintien du greffon chez un malade transplanté et maladies mettant en jeu des mécanismes immunologiques : maladies auto-immunes, maladies inflammatoires
Médicaments actuellement utilisés agissent soit sur les cytokines, soit sur la synthèse des bases puriques nécessaires à la prolifération des lymphocytes T

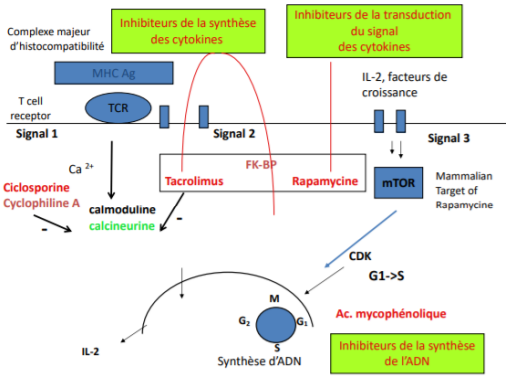
Action sur les cytokines :
- Inhibent la synthèse d'IL-2 « anti-calcineurines » : la **ciclosporine** et le **tacrolimus**
- Inhibent les effets de l'IL-2 (rc à IL-2 présents sur les LT) « anti miTOR » : le **sirolimus** ou **rapamycine**

→ Action sur lymphocytes T activés, en particulier CD4+ (auxiliaires) pas de modification de la population des lymphocytes T mémoire.
→ Action immunosuppressive rapidement réversible à l'arrêt du traitement

Action sur la synthèse des bases puriques nécessaires à la prolifération des LT : **acide mycophénolique**
En cas de greffe : associations thérapeutiques (3-4 molécules), privilégiant les combinaisons avec des mécanismes d'action différents .Inhibiteur réversible

Rappel : activation des LT en 2 étapes :
1. Voie de synthèse de l'IL-2 : présentation Ag par le CMH au TCR→ activation voie dépendante de la [Ca^{2+}]→ activation phosphatase = calmoduline à active calcineurine (phosphatase) → synthèse IL-2
2. Voie d'expansion clonale : IL-2 néoformée se fixe sur son récepteur → activation autre voie de signalisation → activation mTOR (kinase indispensable pour la progression du cycle cellulaire) → activation CDK→ régulation cycle cellulaire (passage phase décroissance à phase de réplication de l'ADN)



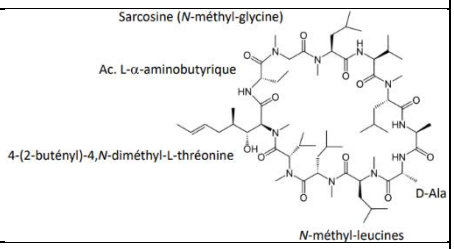


Inhibiteurs Σ IL-2 et inhibiteurs de la transduction des signaux induite de l'IL-2 : pour être actif, besoin de se lier sur des protéines de la famille des immunophilines → formation de complexes pour interagir avec leurs cibles.
Mycophénolate : inhibiteur direct agissant sur la synthèse de l'ADN

Ciclosporine

Origine et structure

Champignons telluriques des genres *Tolypocladium, Trichoderma, Cylindrosporum*
Produit par fermentation de *Tolypocladium inflatum*
Polypeptide cyclique (11 AA)



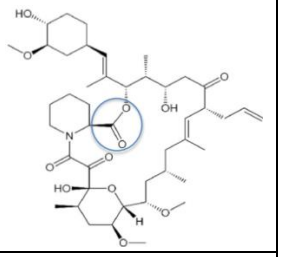
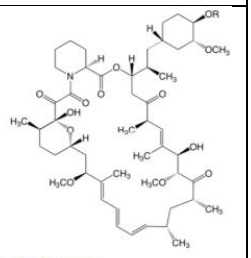
Propriétés physicochimiques

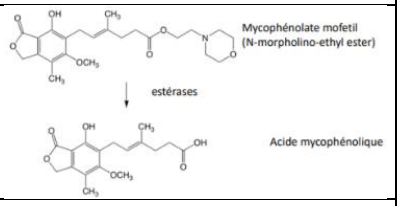
Lipophile
Insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et les huiles

Propriétés biologiques

Immunosuppresseur : inhibition sélective et réversible des LT (auxiliaires)
Ciclosporine se lie à une immunophiline : la calmoduline et va empêcher l'activation de la calcineurine et la synthèse d'IL-2.
Faiblement résorbée par le tube digestif/biodisponibilité très variable → l'administration par VO se fait exclusivement sous la forme de microémulsions
Rapidement métabolisée (hépatique : CYP3A4) / élimination biliaire +++

> La ciclosporine A est un inhibiteur de la **calcineurine** qui est une Sérine-thréonine phosphatase dont l'activité dépend de l'afflux calcique intracellulaire. La calcineurine déphosphoryle le **facteur de transcription NFAT** (*Nuclear Factor of Activated T-cells*) permettant sa translocation dans le noyau et l'activation du gène à l'IL-2.
>
> La ciclosporine A se lie à une **immunophiline**, la **cyclophiline A** = complexe inhibiteur de la calcineurine qui ne peut plus déphosphoryler le facteur de transcription NFAT.
> Inhibe la prolifération des lymphocytes T en diminuant la production d'IL-2.

	Emplois	**<u>Indications greffes</u>** : en voie IV et orale : greffes de moelle osseuse et transplantations d'organes : prévention du rejet de greffe de moelle osseuse et traitement du rejet chez des patients initialement traités par d'autres protocoles *Administration IV (sol Inj.), per os (capsules et sol° buvable). 2 prises /j - 5 à 8 mg /j/kg* *Surveillance des taux de ciclosporine* **<u>Indications hors greffe</u>** : en voie orale et collyres : formes étendues et sévères du psoriasis, traitement de seconde intention de certains syndromes néphrotiques, des formes actives et sévères de la polyarthrite rhumatoïde, uvéites non infectieuses SANDIMMUN® (NOVARTIS) – solution à diluer pour perfusion MENELRI ® (SANDOZ), NEORAL® (NOVARTIS) – forme per os (capsule molle) – **microémulsions** IKERVIS®, VERKAZIA® – collyre en émulsion
	Toxicité	Toxicité : très nombreux effets secondaires – **dose dépendants** **Néphrotoxicité ++** ,hépatotoxicité Troubles métaboliques (hyperlipidémie, hyperglycémie). Neurotoxicité (tremblements, céphalées) Risques d'infection, de développement de lymphomes et autres cancers (commun à tous les immunosuppresseurs) IM : ++, en particulier avec les inhibiteurs cytochrome P450 (érythromycine et autres antibiotiques macrolides, kétoconazole, jus de pamplemousse…), et activateurs (rifampicine, millepertuis, phénobarbital). La ciclosporine est elle-même un inhibiteur du CYP3A4…
Tacrolimus	**Origine et Structure**	Produit par fermentation de *Streptomyces tsukubaensis* **Macrolide** (ester cyclique) à 23 atomes, isolé au Japon 
	Propriétés physicochimiques	Lipophile, insoluble dans l'eau Soluble dans l'alcool et les huiles
	Propriétés biologiques *Similaires à la ciclosporine*	**<u>Mécanisme d'action</u>** : le même mais se fixe à une autre immunophiline : **FKBP 12 (FK506 Binding Protein)** **<u>Pharmacocinétique</u>** : absorption digestive faible et variable Tacrolimus fortement métabolisé par voie hépatique cytochrome P450 → CYP3A4.Elimination essentiellement biliaire Toxicité : rénale, neurologique, cardiovasculaire, hématologique, splénomégalie, hépatique
	Emplois	Voies IV, per os, locale **<u>Indications greffe</u>** : traitement du rejet rebelle, cortico-résistant après transplantation d'organe (foie, rein, cœur), agit à des doses plus faibles que la ciclosporine. **<u>Indications « hors greffe »</u>** : dermatite atopique (pommade) Tacrolimus monohydraté : ADOPORT® (SANDOZ) + spécialités génériques (formes pour voie orale) // PROGRAF® 5 mg/1 ml, solution à diluer pour perfusion PROTOPIC® 0,03-0,1 % (LEO PHARMA) pommade Tacrolimus anhydre : Tacrolimus EG® (formes pour voie orale) **<u>Effets secondaires</u>** : similaires ciclosporine. Les patients traités par voie locale peuvent présenter un risque accru de folliculite, d'acné et d'infections à herpès virus **<u>Interactions médicamenteuses</u>** : similaire ciclosporine (cf interaction CYP3A4)
Sirolimus ou rapamycine	**Origine et structure**	Inhibiteur de la transduction du signal des cytokines. Rapamycine isolée de *Streptomyces hygroscopicus* **Macrolide** à 29 atomes  R = H, Sirolimus R= CH_2-CH_2OH, Everolimus R= $C(CH_3)(CH_2OH)_2$, Temsirolimus
	Propriétés biologiques	Mécanisme distinct de la ciclosporine Fixe même immunophiline que le tacrolimus, **FKBP12** Complexe inhibiteur de **mTOR** (*mammalian Target of Rapamycine*) : SER/THR protéine kinase indispensable à la progression du cycle cellulaire Supprime l'activation des CDK (kinases cycline dépendantes), bloque le signal 3 (IL2) et le cycle en G1 Présente une bonne synergie avec la ciclosporine 1. Liaison par la partie acide pipécolique à l'immunophylline FKBP-12 : récepteur commun FKBP12, famille des immunophyllines 2. Liaison à mTOR

	Emplois	**<u>Indications dans la greffe</u>** : voie orale uniquement Sirolimus : RAPAMUNE® (PFIZER) (0,5-2 mg), comprimés enrobés, sol° buvable Evérolimus : CERTICAN® (NOVARTIS) (0,1-1 mg), cps et cps dispersibles Prévention rejet d'organe chez patients présentant un risque immunologique faible recevant une transplantation rénale (sirolimus) / rénale, hépatique ou cardiaque (évérolimus). *Sirolimus : en association avec la ciclosporine microémulsion et les corticoïdes.* *Evérolimus : en association avec la ciclosporine microémulsion et les corticoïdes ou tacrolimus + corticoïdes (transplantation hépatique)* **<u>Effets secondaires</u>** : **pas de néphrotoxicité propre**, mais majoration de celle provoquée par la ciclosporine. Modification de la formule sanguine (anémie, thrombopénie, neutropénie, leucopénie, lymphopénie), hyperlipidémies, risque d'infections, lymphomes et autres tumeurs
Mycophénolate Mofetil	**Origine et structure**	Acide mycophénolique : isolé de cultures de *Penicillium brevicompactum* (fermentation) Prodrogue (présence d'un N salifiable , ester) 
	Activité biologique	Inhibiteur spécifique et non compétitif d'une enzyme clé de la synthèse de novo des bases puriques, l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH) = enzyme clé pour les cellules en croissance rapide : inosine monophosphate → xanthoside monophosphate **Antimétabolite immunosuppresseur** → inhibition de la biosynthèse des nucléotides puriques (guanosine) Activité antiproliférative sur les lymphocytes B et T
	Pharmacocinétique	Hydrolyse de l'ester au niveau intestinal (prodrogue) Absorption per os complète Métabolisé sous forme glucuroconjuguée
	Indications	CELLCEPT ® Mycophénolate mofetil. Formes orales et IV. En association avec la ciclosporine contre les rejets de greffes rénales, cardiaques ou hépatiques MYFORTIC ® : mycophénolate sodique, forme orale gastrorésistante