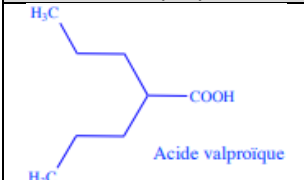
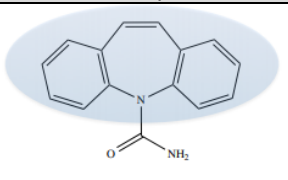
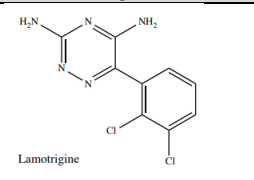
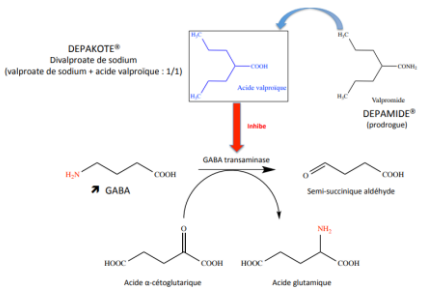
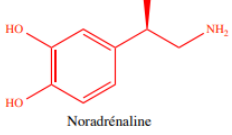
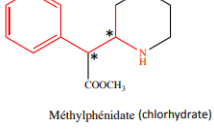
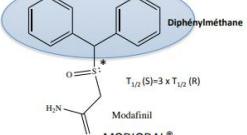
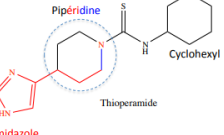
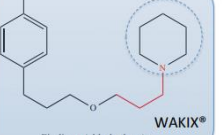


NORMOTHYMIQUES		
Généralités		
4 classes chimiques de médicaments : cations monovalents, dérivés de l'acide γ -aminobutyrique, dérivés tricycliques, triazines		
Acide valproïque	Carbamazépine	Lamotrigine
		
Cations monovalents		
Lithium : dépolarisation neuronale partielle (mime du Na^+ : entrée par les canaux voltage dépendants et perte de K^+) : Cadre de prescription : état maniaques (troubles bipolaires mais non polaires) + prévention de rechutes. Traitement des dépression sévères. Absence d'effet psychotrope chez les sujets non pathologiques. Posologie établie par mesure de la lithémie : 0,8-1,2 mM le matin (curatif) et 0,6-0,8 mM (préventif) Effets indésirables : - Neurologiques : tremblements digitaux fins (levés par β -bloquant), confusion, troubles mnésiques, coma, convulsions - Rénaux: Polyurie (inhibition de ADH, rétention de sodium, augmentation d'aldostérone $\rightarrow$ altération des tubules rénaux) - Autres : Hyperthyroïdie, déclenchement de psoriasis, sensation de goût métallique, nausées, vomissements Contre-indications : insuffisance rénale (contre-indication absolue) et régime hyposodé Interactions médicamenteuses : IEC, diurétiques, AINS, carbamazépine		Intérfère avec les mécanismes intraneuronaux de transduction $\rightarrow$ Hydrolyse des inositols phosphates $\rightarrow$ Stress oxydatif Action sur l'adénylate cyclase et la PKC $\rightarrow$ de la sensibilité des cellules nerveuses vis-à-vis de certains neurotransmetteurs Modifications du métabolisme des amines biogènes $\rightarrow$ neurotransmission DA et NMDA $\rightarrow$ turnover de la NA et de la 5-HT $\rightarrow$ neurotransmission GABAergique Rééquilibrage des différents systèmes de neurotransmetteurs
Dérivés de l'acide γ -aminobutyrique (acide dipropylacétique)		
Divalproate de sodium (Depakote®) : valproate de sodium + acide valproïque (1:1) Synthèse : <i>connaitre les réactifs +++</i>  Effets indésirables : - Neurologiques : effets sédatifs, confusion, tremblements, céphalées - Autres : troubles digestifs transitoires, hypotonie, prise de poids avec œdème, irrégularité menstruelle, aménorrhée Contre-indications : insuffisance rénale (contre-indication absolue), régime hyposodé, antécédents d'hépatite Précautions d'emploi : surveiller la NFS, surveiller de près la fonction hépatique, insuffisance rénale (baisser les doses), contraception stricte chez la femme en âge de procréer Interactions médicamenteuses : méfloquine (risque de convulsions), dépresseurs du SNC, millepertuis		
Dérivés tricycliques		
Carbamazépine (Tegretol®) : inhibition des canaux Na^+ voltage dépendants et de la propagation du potentiel d'action. Présence d'un groupement iminodibenzyle. Propriétés : normothymique, antiépileptique (temporale et grand mal), antalgique (noyau spinal du trijumeau, centre médian du thalamus, glossopharyngien). Utilisé pour les douleurs neuropathiques +++ Attention : réaction cutanées pouvant aller jusqu'à la mort, toxicité hépatique sévère Métabolisme : Absorption digestive lente, métabolisme hépatique (CYP3A3, CYP3A4), élimination urinaire, demi-vie de 8 à 24h. $\rightarrow$ Passage à travers le placenta et dans le lait maternel (50% des taux sériques) Effets indésirables : - Neurologiques : somnolence, ataxie, vertiges, diplopie, céphalées, confusion mentale, agitation, risques suicidaires - Autres : prise de poids, diarrhées, constipation, hypothyroïdie - Risques de Syndrome de Stevens-Johnson et de Lyell. - Risques de troubles sanguins. ARRÊTER IMMÉDIATEMENT LE TRAITEMENT : risques suicidaires, risques de syndrome de Stevens-Johnson et de Lyell et de troubles sanguins Contre-indications : insuffisance rénale (contre-indication absolue), bloc auriculo-ventriculaire, antécédents d'hépatite Précautions d'emploi : hypersensibilité à la carbamazépine Interactions médicamenteuses : très nombreuses car la carbamazépine est un inducteur des cytochromes CYP1A2 et CYP3A4		
Triazines		
Lamotrigine (Lamictal®) : inhibition des voies glutamatergiques et canaux Na^+ voltage dépendants Indications : épilepsie, troubles bipolaires Attention : - Adapter la posologie si prise de valproate de sodium. Demi-vie de 25 à 30h, pouvant aller jusqu'à 70h en présence de valproate. - Réactions cutanées pouvant aller jusqu'à la mort Effets indésirables : - Neurologiques : somnolence, ataxie, vertiges, diplopie, céphalées, confusion mentale, agitation, risques suicidaires - Autres: prise de poids, diarrhées, constipation, syndrome parkinsonien, arthralgie - Risques de Syndrome de Stevens-Johnson et de Lyell, œdème de Quincke dans les trois premiers mois $\rightarrow$ ARRÊTER IMMÉDIATEMENT LE TRAITEMENT Contre-indications : altération des fonctions hépatiques Précautions d'emploi : atteindre la dose requise par paliers, arrêt progressif du traitement, surveillance des paramètres hépatiques, insuffisance rénale Interactions médicamenteuses : dérivés de l'acide valproïque		
Conclusion		
Contrôle de la dépolarisation et donc de l'excitabilité neuronale Rééquilibrage de la distribution en neurotransmetteurs Rééquilibrage d'un neurotransmetteur bien défini		Lithium : entrée par les canaux sodiques voltage-dépendants et fuite de K^+ , dépolarisation neuronale partielle Dérivés du GABA : inhibition de l'entrée de Na^+ par les canaux sodiques et augmentation de l'entrée des ions Cl^- Carbamazépine : inhibition des canaux Na^+ voltage-dépendants Lamotrigine : inhibition des canaux Na^+ voltage dépendants et des voies glutamatergiques

PSYCHOSTIMULANTS (NOOANALEPTIQUES, PSYCHOANALEPTIQUES)				
Noradrénaline +++  Noradrénaline	Méthylphénidate  Méthylphénidate (chlorhydrate)	Modafinil  Modafinil MODIODAL®	Thiopéramide  Thiopéramide	Pitolisant  Pitolisant (chlorhydrate) WAKIX®

Dérivés amphétaminiques

Noradrénaline, Thyramine, Amphétamine, Ephédrine : dérivés de la phénylalanine et tyrosine, miment les effets de l'amphétamine. Augmentation de la libération de catécholamines (Na, D) et de sérotonine, inhibition de la recapture des catécholamines d'action indirecte.

Effets centraux : augmentation de l'attention, euphorie, excitation, insomnie, perte d'appétit, augmentation de locomotion

Effets périphériques : bronchodilatation, augmentation de la pression artérielle, vasoconstriction, tachycardie, diminution de la motilité intestinale

Cadre de prescription : narcolepsie (avec ou sans cataplexie) chez l'adulte, troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez l'enfant (TDAH = syndrome hyperkinétique : agitation motrice, déficit de l'attention)

Dérivés non amphétaminiques

Action par augmentation de dopamine et de noradrénaline dans la fente synaptique

Méthylphénidate (Ritaline®, Medikinet®, Concerta®, Quasym®) : mélange (R) et (S), action par augmentation de dopamine et de noradrénaline dans la fente synaptique.

La forme anti (thréo) est la plus active

Indications : TDAH par régulation des voies dopaminergiques, narcolepsie.

Attention aux pathologies cardiaques. **Ne pas utiliser avec les IMAO non sélectifs ! Risques d'hypertension et d'hyperthermie pouvant être fatales**

Cadre de prescription : médicament d'exception (prescription initiale en centre hospitalier), stupéfiant (règle des 28 jours, utilisation en deuxième intention (modafinil en première intention))



Sympathomimétique d'action centrale par action sur les récepteurs α_1 adrénergique postsynaptiques

Modafinil (Modiodal®) : mélange racémique, cpr.

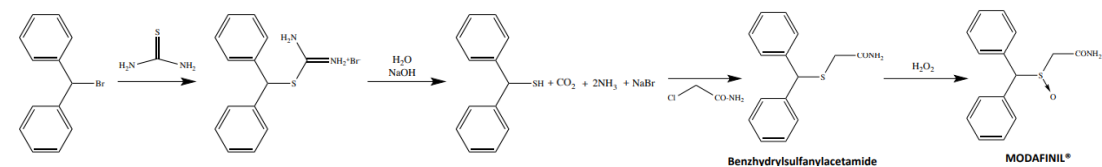
Indications : narcolepsie, hypersomnie, somnolence diurne

Attention : risques de dépendance, comportements suicidaires, inducteur du CYP3A4 et du CYP2C19

Remarque : il s'agit du métabolite actif de l'adrafenil (OLMIFON®), supprimé en 2011

Cadre de prescription : médicament d'exception (prescription initiale en centre hospitalier)

Synthèse du modafinil :



Alternative : addition directe de 2-mercaptoacétamide

Atomoxétine (Strattera®) : Gél. Utilisé dans les troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité et narcolepsie (en cas d'échec au modafinil)

Effets secondaires :

- Cardiaques : hypertension, troubles du rythme

- Neurologiques : hyperexcitabilité, agressivité, anxiété, céphalées, troubles de la vision, convulsions, psychoses et schizophrénie, dyskinésie

- Autres : réactions cutanées

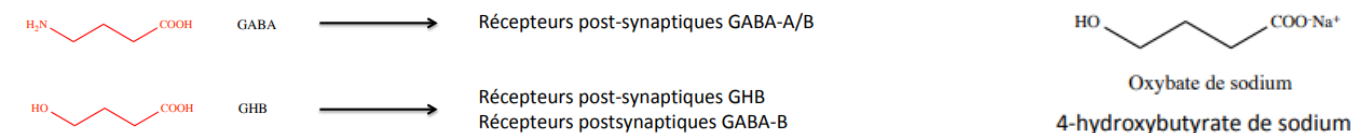
Dérivés du GABA

Oxybate de sodium, 4-hydroxybutyrate de sodium (Xyrem®) : Dépresseur du système nerveux central

Neuromodulation du GABA, dopamine, sérotonine, opioïdes

Indications : narcolepsie chez l'adulte

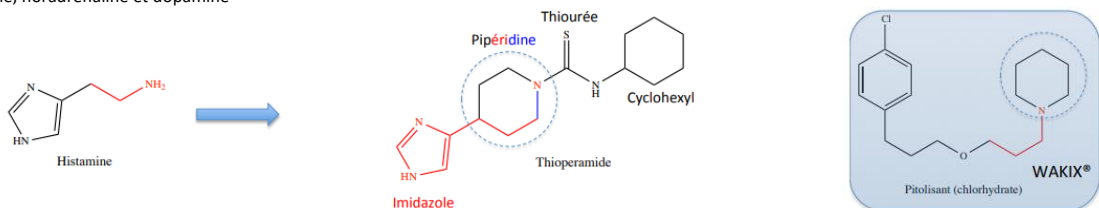
Effets indésirables : dépression respiratoire, confusion, dépression, somnambulisme, épilepsie, asthénie, fatigue, chutes, troubles du sommeil, nausées, céphalées



Dérivés pipéridiniques

Histamine, Thiopéramide, Pitolisant : agonistes inverses hautement sélectif des autorécepteurs cérébraux histaminiques H3

Augmente acétylcholine, noradrénaline et dopamine



Indications : narcolepsie chez l'adulte

Effets indésirables : dépression, insomnie, céphalés, vertiges, évanouissements

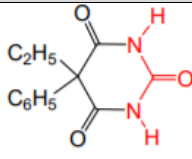
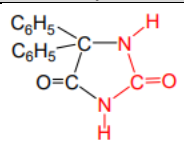
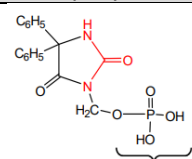
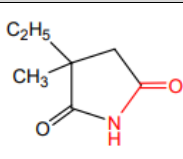
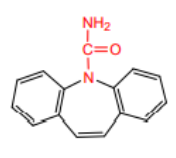
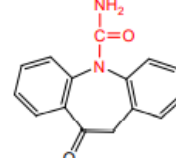
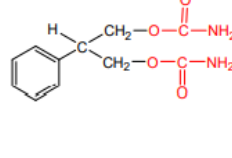
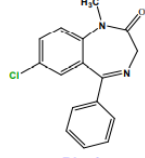
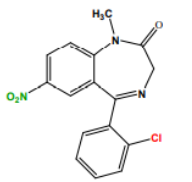
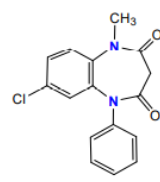
ANTIEPILEPTIQUES (ANTICONVULSANTS)

Affection neurologique se manifestant par des « **crises d'épilepsie** » :

Symptômes soudains

Hyperactivité cérébrale paroxystique pouvant se manifester par : Convulsions, Perte de conscience, Hallucinations complexes (visuelles et/ou auditives et/ou somesthésiques)

Il existe différentes formes d'épilepsie (grand mal, petit mal)...

Phénobarbital 	Phénytoïne 	Fosphénytoïne  Solubilité	Ethosuximide 
Carbamazépine 	Oxcarbazépine 	Felbamate 	Diazépam  Diazépam
Clonazépam 	Clobazam 		

Barbituriques

Phénobarbital (Gardénal®) : phényl Ethyl Malonyl, Urée (diéthyl : véronal, 1904)

Inducteur enzymatique +++

Syndrome de dépendance

Toxique +++ si surdosage

Hydantoïne et dérivés

Réduction de cycle des barbituriques

Phénytoïne, fosphénytoïne, ethosuximide

Urées et carbamates

Carbamazépine (Tégréto®), **Oxcarbazépine** (Trileptal®), **Felbamate** (Taloxa®)

Benzodiazépines

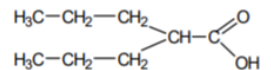
Diazépam, **Clonazépam**, **Clobazam**

Acide valproïque

Acide valproïque (Dépakine®)

Femme enceinte : malformations congénitales et troubles du développement

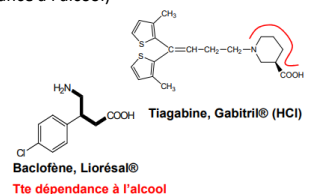
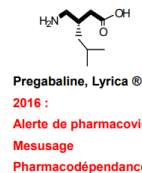
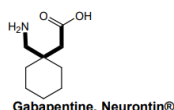
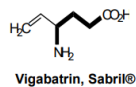
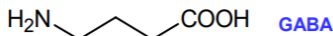
ANSM 12/06/2018 : **interdit pendant la grossesse et ne doit plus être prescrit aux filles, adolescentes et femmes en âge de procréer (sauf circonstances exceptionnelles)**



Analogues du GABA

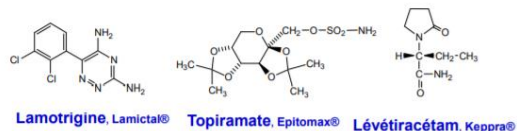
Conservation du squelette général avec substitutions et parfois inclusion dans un cycle

Prégabaline (Lyrica®), Vigabatrin (Sabril®), Gabapentine (Neurontin®), Tiagabine (Gabitril®) (HCl), Baclofène (Lioséral®, traitement de dépendance à l'alcool)



Autres produits

Lamotrigine (Lamictal®), Topiramate (Epitomax®), Lévétiracétam (Keppra®)



Crise d'épilepsie:

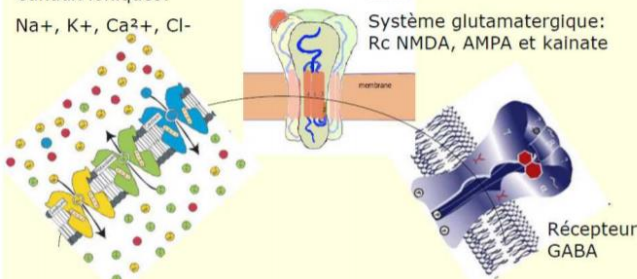
Hyperexcitation des neurones cérébraux

Causes et cibles des AE

Canaux ioniques:

Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Cl⁻

Système glutamatergique:
Rc NMDA, AMPA et kainate



Mécanismes d'action

1) Renforcement de la transmission synaptique **GABAergique, inhibitrice.**

- Activation du récepteur post-synaptique GABA_A (benzodiazépines et barbituriques)

- Prolongation de la présence du GABA dans l'espace synaptique:

- inhibition de sa recapture par les cellules (GAT1) (tiagabine),

- inhibition de l'enzyme qui catabolise le GABA, GABA transaminase (vigabatrin)

2) Atténuation de la transmission synaptique **glutamatergique, excitatrice.**

- Blocage des récepteurs de type NMDA, post-synaptiques du glutamate (felbamate)

- Blocage de récepteurs de type AMPA, post-synaptiques du glutamate (topiramate, perampamel)

3) Atténuation de l'excitabilité neuronale, en bloquant certains **canaux ioniques** du neurone:

- Blocage du canal sodique-dépendant du voltage, qui transmet le potentiel d'action le long des axones (phénytoïne, lamotrigine, carbamazépine, oxcarbazépine, eslicarbazépine, lacosamide)

- Blocage du canal calcique-dépendant du voltage, présynaptique (prégabaline, gabapentine)

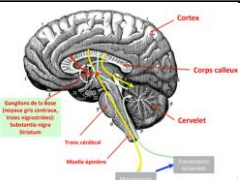
- Blocage du canal calcique-dépendant du voltage, post-synaptique (ethosuximide, zonisamide)

Pour certaines molécules, les **mécanismes semblent multiples** (valproate de sodium, topiramate, zonisamide) ce qui pourrait expliquer leur plus large spectre d'efficacité.

Pour d'autres, le mécanisme d'action n'est **pas clairement élucidé**:

- cible du lévétiracétam : la protéine SV2A (rôle dans l'exocytose des neurotransmetteurs au niveau pré-synaptique).

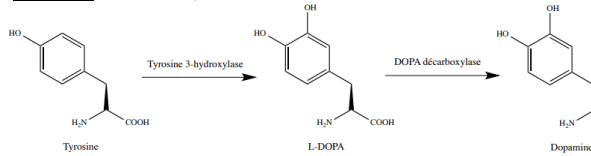
MALADIES NEURODEGENERATIVES D'ORIGINE CENTRALE : MALADIE D'ALZHEIMER						
DERIVES ANTICHOLINESTERASIQUES						
Représentants	Acétylcholine Acétylcholine	N-méthyl-D-aspartate	Rivastigmine			
	Absence de relation structure-activité					
	Efficacité discutable des médicaments actuels : • Effets sur la cognition, les activités quotidiennes, les troubles du comportement et l'apathie • Ne retardent pas l'entrée en institution • Ne retardent pas l'âge du décès					
	Utilisation d'inhibiteurs réversibles de l'acétylcholinestérase : à retenir - Non dénués de toxicité - Rapport bénéfices/risques discutables → Indication confirmée par un spécialiste - Prescription restreint : neurologues, psychiatres, gériatologues, généralistes avec une capacité en gériatrie - Instauration d'un traitement si un proche du patient peut s'assurer de l'observance de celui-ci...					
	- Rivastigmine (Exelon®) Indications : Maladie d'Alzheimer (forme modérée), démence parkinsonnienne Mécanisme : carbamylation d'une sérine de la cholinestérase - Donepezil (Aricept®, Donepezil®) : Indan-1-one (benzène accolé à un cycle à 5C) - Galantamine (Galantamine®, Reminyl®)					
Effets indésirables	Nausées, vomissements, asthénie, somnolence, vertiges, étourdissements, insomnies, agitation, agressivité, confusion, dépression, céphalées, hypertension, syndromes extrapyramidaux, perte de poids Si augmentation trop rapide des doses ou si reprise des doses d'entretien après une pause : risques de vomissements intenses avec rupture de l'œsophage . → Il faut toujours augmenter progressivement des doses					
ANTAGONISTES DES RECEPTEURS NMDA						
Adamantane		Amantadine		Mémantine		
		Maladie de Parkinson		Maladie d'Alzheimer (Ebixa®, Memantine®)		
Effets indésirables : Hypersensibilité au produit Asthénie, somnolence, vertiges, céphalées, hypertension, constipation, augmentation des transaminases						
ANTIPSYCHOTIQUE : BENZISOXAZOLE						
Risperidone (Risperidone®, Risperdal®) : utilisé contre l'agressivité chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. N'est ni un inhibiteurs de l'acétylcholine estérase, ni antagoniste des récepteurs NMDA						
Risperidone						

MALADIE DE PARKINSON (LES ANTIPARKINSONIENS)					
INTRODUCTION					
Rappels		Types de récepteurs dopaminergiques	Fonctions	Pathologies associées	
	Voies mésocorticales	D1, D2, D3, D4, D5	Concentration, mémoire, cognition	Psychoses	
	Voies mésolimbiques	D1, D2, D3, D4	Emotion, motivation, plaisir, récompense	Psychoses	
	Voies nigrostriées	D1, D2	Contrôle moteur	Parkinson	
	Voies tubéro-infundibulaires	D1, D2, D5	Contrôle de la production de prolactine	Troubles endocriniens	
Les antiparkinsoniens sont principalement des agonistes des récepteurs à sept domaines transmembranaires D1 et D2 agissant au niveau nigrostrié					
Clinique	Etiologie inconnue. 80% des neurones dopaminergiques sont atteints et diminution de 20 à 40% du taux de dopamine				
	Dyskinésie : tremblements qui disparaissent lors de mouvements volontaires → Diminution de la dextérité				
	Akinésie/akinéto-hypertonie : rigidité musculaire (syndrome de la roue dentée) → Douleurs dorsales, visage inexpressif, petit pas, parole lente				
	Hypokinésie : diminution des mouvements volontaires				
	Troubles psychiques, dépression				
	→ Atteinte progressive des muscles lisses, altération de la respiration et de la déglutition				
STRATEGIES THERAPEUTIQUES					
Déséquilibre l'équilibre dopamine/acétylcholine (>> Ach chez le patient atteint de la maladie de Parkinson → Il faut rétablir cet équilibre					
1 ^{ère} stratégie : augmenter la dopamine : Précurseurs de la dopamine, Agonistes dopaminergiques et Inhibiteurs de la COMT et de la MAOB					
2 ^{ème} stratégie : diminuer l'acétylcholine : Anticholinergiques					

1^{ère} stratégie : Augmenter la dopamine

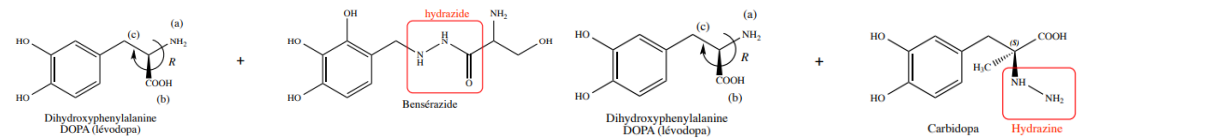
Action sur les formes akinéto-hypertoniques :

- **Tyrosine**
- **L-DOPA** : franchit la BHE, 3-8j en 3 ou 4 prises, demi-vie de 2h. Attention : D-DOPA : **toxicité hématologique**
- **Dopamine** : **ne franchit pas la BHE**



→ Association à un inhibiteur de la DOPA décarboxylase périphérique

- **Lévodopa (4) + Bensérázide (1)** (Modopar®) : chlorhydrate
- **Lévodopa (10) + Carbidopa (1)** (Sinemet®, Duodopa®) : chlorhydrate



Attention : éviter la nourriture **hypercarnée**, éviter la **vitamine B6**

Effets indésirables :

Neurologiques	Cardiaques	Autres
Psychoses graves Hallucinations Confusion Insomnies Dépression	Hypotension orthostatique Fibrillation auriculaire Tachycardie paroxystique	Nausées, vomissements Mydriase Leucopénie, thrombopénie Hyperuricémie Coloration des urines

Effets On/Off imprévisible : après une phase dite « lune de miel » (responsable de l'échappement thérapeutique)

- Effet off : résurgence des signes parkinsoniens

- Effet on : bien-être

→ Alternative : agonistes dopaminergiques

Ou dyskinésie en milieu de dose (L-DOPA élevée), akinésie en fin de dose

Agonistes D2 :

- **Bromocriptine** (mésilate, cpr., Parlodel®) : dérivé de l'ergo de seigle, attention **antibiotiques macrolides**.

Atteinte de la dose par paliers. Demi-vie = 6-8h.

- **Amantadine** (chlorhydrate, capsules, Mantadix®) : dérivé de l'adamantane. Efficace sur l'akinésie, induit la libération de DA ++

Agonistes D1, D2 :

- **Morphine**

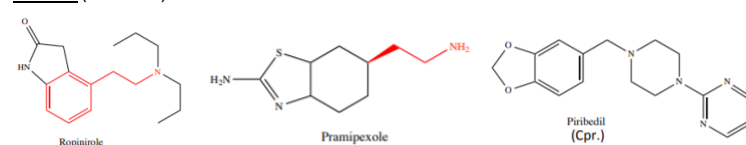
- **Apomorphine** (chlorhydrate, stylo injecteur, Apokinin®) : traitement « de choix » pour lutter contre l'effet on/off

Agonistes D2, D3 : risque de syndrome malin des neuroleptiques

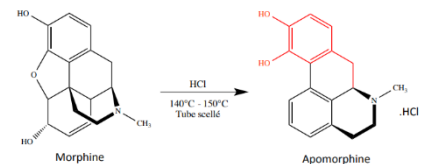
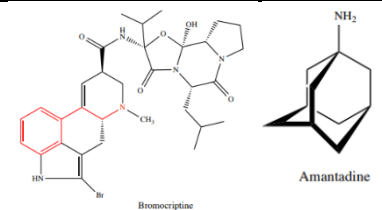
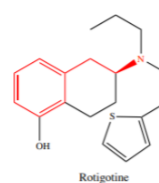
- **Ropinirole** (Requip®)

- **Pramipexole** (Oprymea®, Sifrol®) : dérivé de l'amino-3-thiazole

- **Piribédil** (Trivastal®)



Agonistes D1, D2, D3 : Rotigotine (Neupro®) : dispositif transdermique

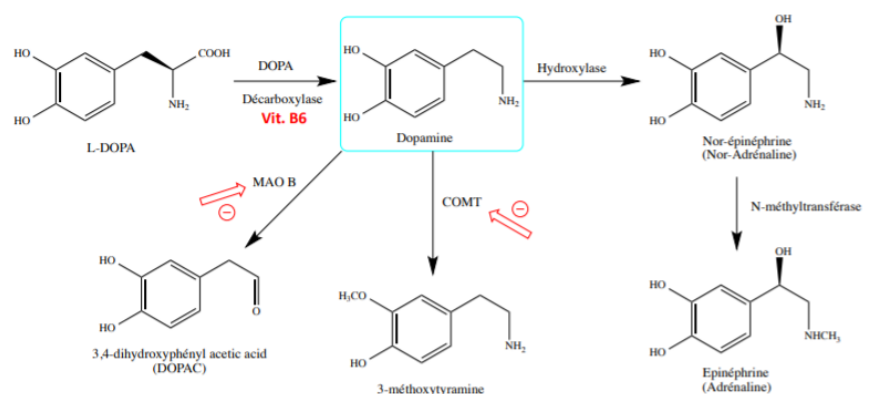


Précurseurs de la dopamine

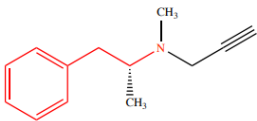
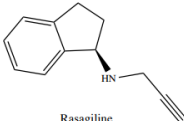
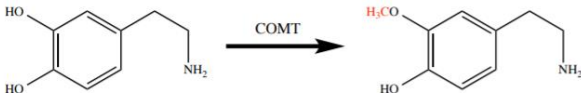
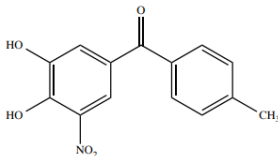
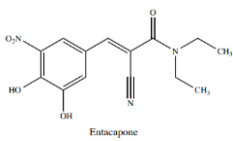
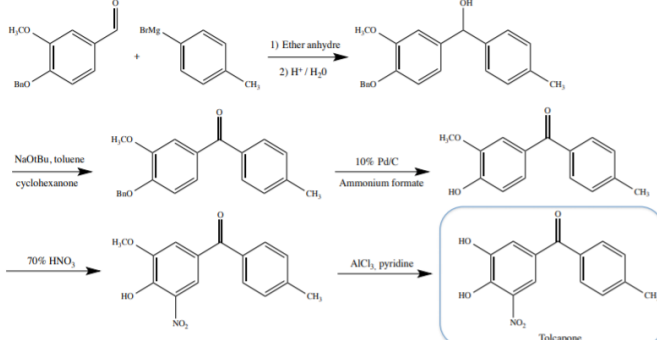
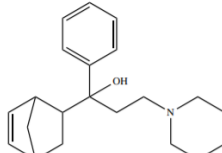
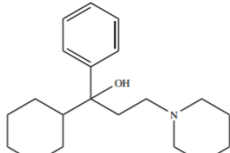
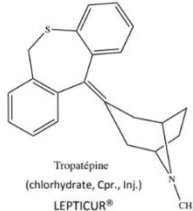
Agonistes dopaminergiques

Introduction

Ne pas donner du vitamine B6 à un patient parkinsonien car c'est un cofacteur de la DOPA décarboxylase.



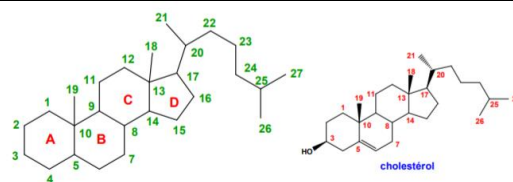
Inhibiteurs du catabolisme de la dopamine

MAO-A : se charge de l'adrénaline, la noradrénaline et la sérotonine MAO-B : se charge de la dopamine uniquement Propargylamines : seule ou en association avec Lévodopa - Sélégiline (Deprenyl®) - Rasagiline (Azylect®)  Sélégiline  Rasagiline (Cpr.)  Dopamine Effets indésirables : - Neurologiques (dose-dépendants) : crampes, mouvements anormaux, tremblements, somnolence, insomnie, confusion, dépression - Cardiaques : hypotension orthostatique, fibrillation auriculaire, tachycardie sinusale, extrasystoles ventriculaires - Autres : nausées, vomissements, hypersialorrhée, rhinorrhée, constipation, coloration des urines, leucopénie, thrombopénie, ulcérations buccales (spécifique des IMAO-B) Interactions médicamenteuses : très nombreuses	
Inhibiteurs de la COMT  Dopamine 3-méthoxytyramine  Tolcapone Tolcapone (TASMAR®) : dérivé de la benzophénone. Prescription réservée aux neurologues, en association avec Modopar® ou Sinemet®. Attention toxicité hépatique sévère parfois mortelle Synthèse de la tolcapone : 1. Réactif de Guignard dans l'éther anhydre et en milieu acide. 2. ** 3. Réaction de l'acide nitrique, donnant un benzène nitré. 4. Réaction de pyridine AlCl₃ qui déprotège H₃CO et donne un OH  Entacapone  Tolcapone - Entacapone (Comtan®) : en association avec la lévodopa (Stalevo®, Corbilita®)	
2ème stratégie : Diminution du taux d'acétylcholine (Antagonistes muscariniques, Anticholinergiques)	
Dérivés aminopropanoliques	- Bipéridène (Akineton®) - Trihexyphenidyl (Artane®, Parkinane®) Attention : - Usage détourné : effets hallucinogènes et désinhibants - Effets atropiniques  Bipéridène  Trihexyphenidyl
Dérivés dibenzothépiniques	Inspirés de certains antidépresseurs imipraminiques tricycliques (cf : prothiaden® (dosulépine)) - Tropatépine (Lepticur®) Attention : effets atropiniques  Tropatépine (chlorhydrate, Cpr., inj.) LEPTICUR®

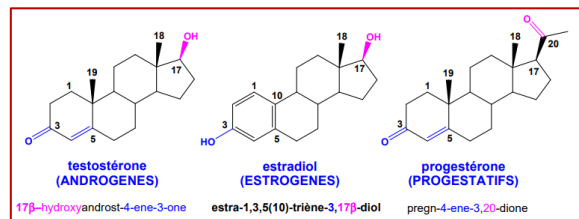
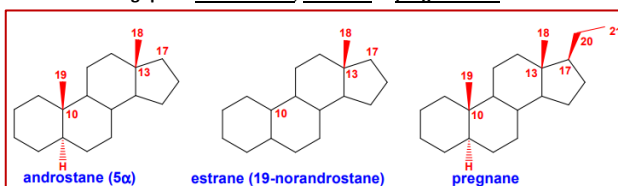
Structures

Phénanthrène

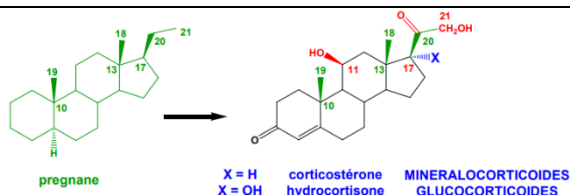
cyclopentane



Hormones sexuelles

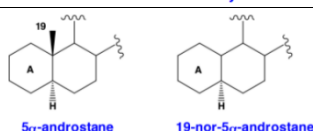


Corticoïdes



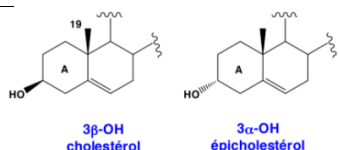
Dérivés 19-nor

- 19-nor-5 α -androstane

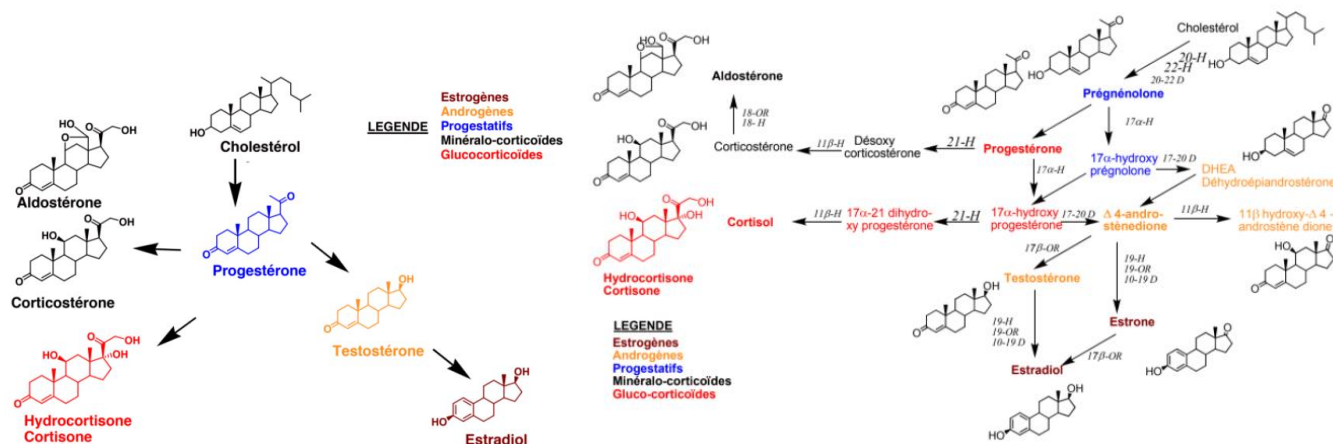


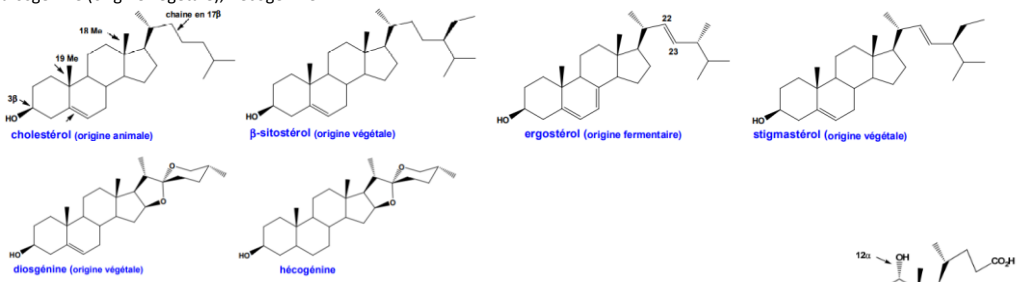
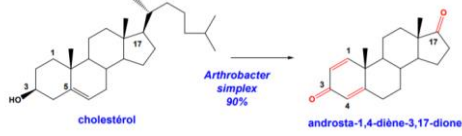
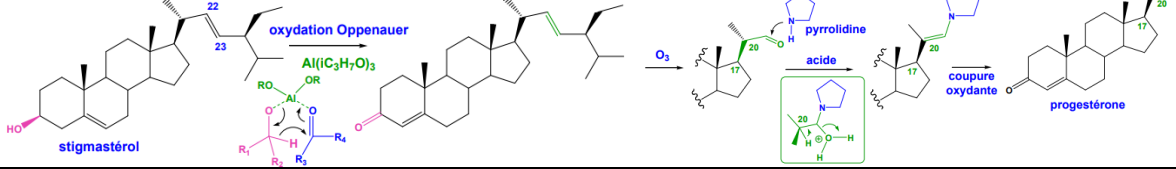
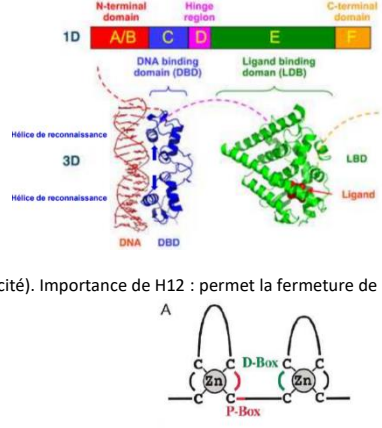
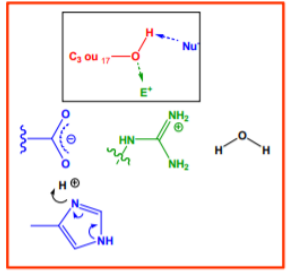
Dérivés epi

- 3 α -OH : épicholestérol



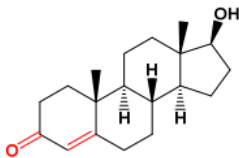
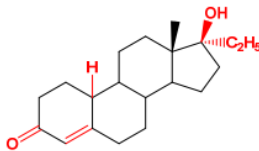
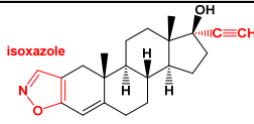
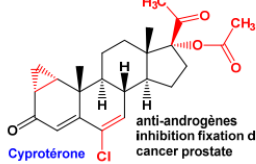
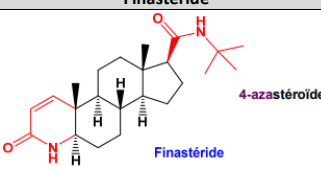
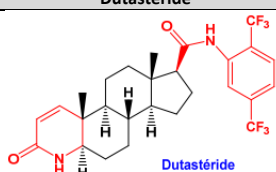
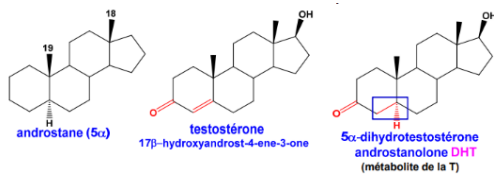
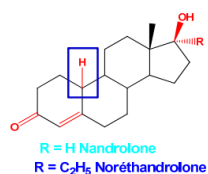
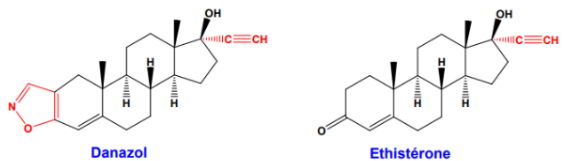
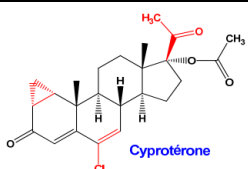
Biogenèse des stéroïdes

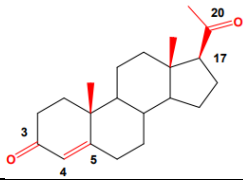
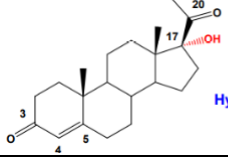
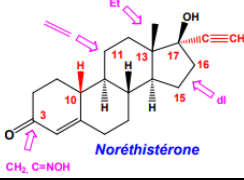
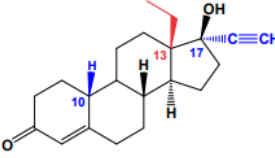
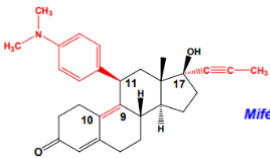


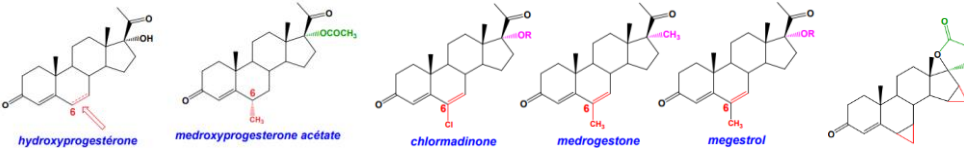
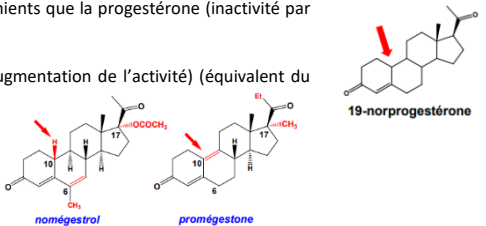
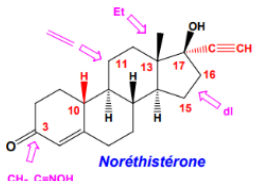
Voies d'accès	
Extraction	Pour certaines molécules naturelles. Problème : faible concentration Produits de départ de structure proche de celle des molécules que l'on veut obtenir et accessibles. Réactions chimiques ou microbiologiques (chaîne latérale) → molécules souhaitées. C'est la voie la plus empruntée
Hémisynthèse	Principales matières premières d'origine naturelle Stérols (stéroïdes avec OH en 3) : cholestérol (origine animale), β-sitostérol (origine végétale), ergostérol (origine fermentaire), stigmastérol (origine végétale), diosgénine (origine végétale), hécogénine  Acides biliaires (déchets d'abattoirs) : acide cholique (R = OH) et acide désoxycholique (R = H)  R = OH acide cholique R = H Acide désoxycholique
	Dégradation de la chaîne latérale des stérols Par dégradation enzymatique  Par dégradation chimique 
	Synthèse totale 19-nor (estrogènes) pas facilement accessibles par hémisynthèse
Mécanisme d'action	
Récepteurs nucléaires	Mécanisme d'action commun à tous les stéroïdes (sexuels ou non), vitamines A et D, hormones thyroïdiennes = Inducteurs géniques : exercent leur effet sur la transcription (ADN → ARNm) via des récepteurs nucléaires (superfamille des récepteurs nucléaires) → Synthèse de protéines effectrices en fin de processus 4 types : type I : estrogènes, androgènes, progestérone et glucocorticoïdes
Modèle mécanistique : type I	Récepteur lié à la protéine protectrice Heat Shock Protein (HSP) : rôle de maintenir dans une conformation défavorable à une liaison avec ADN 3 étapes : type I (existence de 4 types) : 1. Stéroïde liposoluble traverse par diffusion la membrane de la cellule-cible puis fixation au récepteur : libération de la HSP90 par effet allostérique puis site de fixation de l'ADN disponible – dimérisation 2. Dans le noyau : complexe stéroïde/récepteur dimère se fixe sur les sites spécifiques de l'ADN (HRE) Hormone Responsive Element (réactif, sensible à H) → Modification conformationnelle de l'ADN (certains segments accessibles à des facteurs de transcription (dérépression) et la transcription produit la synthèse d'ARNm 3. ARNm passe dans le cytoplasme pour la synthèse de protéines effectrices par les ribosomes (traduction). Les protéines effectrices responsables de l'effet biologique passent dans les tissus.
Organisation du récepteur nucléaire	Domaine A-B : partie N-terminale Domaine C responsable de liaison du récepteur à l'ADN. Riche en cystéines (comprend structure caractéristique dite à 2 doigts de zinc : 4 restes Cys en tétraèdre liés à un Zn ²⁺ , interaction charge-dipôle). Responsable de la liaison sur le segment ADN appelé Hormone Responsive Element (HRE) (réactif, sensible) et de la spécificité hormonale de reconnaissance Le premier doigt de Zn reconnaît la séquence d'un demi-site hexamérique de l'ADN (=Pbox. L'autre est reconnu par une hélice α) et le 2 ^{ème} doigt de Zn est responsable de la dimérisation et de la distance entre les deux sous-unités (=Dbox). Domaine D : charnière Domaine E : domaine de liaison spécifique à H. Cavité hydrophobe qui capture les ligands lipophiles (grande spécificité). Importance de H12 : permet la fermeture de la poche et stabilisation (liaisons de coactivateurs) Domaine F : partie C terminale Modulation par les ligands : activation ou répression des gènes cibles, activation ou blocage de la transcription Dimère : une hélice α responsable de la reconnaissance d'un demi-site hexamérique de l'ADN 
Organisation récepteur nucléaire et estradiol Era	Réseau de liaisons H : - OH phénolique : liaisons H avec CO ₂ de Glu353 (D), guanidium de Arg394 (A) et 1 mol d'eau - OH en 17 : liaison H avec imidazole de Hist524 (D) Liaisons hydrophobes : Phe, Leu... → Détermination de l'orientation de E dans LBD Estradiol et diéthylstilbestrol = Agonistes Tamoxifène et raloxifène = Antagoniste (addition d'une extension → hélice 12 en dehors de sa conformation active) 

ESTROGENES			
Structures à connaître			
Estradiol 	Monoester de l'estradiol 	Ether d'estradiol : Promestriène 	Ethinylestradiol
Diéthylstilbestrol 	Clomifène : Z et E (Cl) 	Tamoxifène 	Torémifène
Fulvestrant 	Raloxifène 		
DERIVES NATURELS ET APPARENTES			
Structure	Structure commune = noyau estrane Estradiol 17βOH : principale hormone estrogénique 2 à 5 fois plus actif que l'estrone sur les récepteurs des estrogènes Entre dans la composition de très nombreuses spécialités Si 17αOH : beaucoup moins actif Monoester de l'estradiol : 17-valérate d'estradiol (H3C-(CH2)3-CO2H) Aucune affinité pour récepteur des estrogènes Très lipophile -> accumulation dans les tissus adipeux d'où il est libéré = prodrogue : clivage in vivo → concentration max en estradiol au bout de 6h Traitement hormonal substitutif		Ether de l'estradiol : Promestriène (C3H7O en 3 et CH3 en 17) Prodrogue voie locale, au niveau des muqueuses du tractus génital féminin inférieur, dont il restaure la trophicité Ethinylestradiol : Dérivé apparenté : introduction d'un groupe acétylène : 1. Activité par VO (ralentissement du catabolisme hépatique) 2. Meilleure activité estrogénique (x10 / estradiol) 3. Dans la composition de très nombreux contraceptifs oraux 4. Pas dans le traitement hormonal substitutif THS
	Aucune matière première abondante ne possède le squelette estrane → Hémisynthèse et synthèse totale Hémisynthèse : A partir du sitostérol ou cholestérol. Problème = Mauvais rendement pour suppr Me19 → Pas utilisé en production industrielle		
Voies d'accès	Synthèse totale +++ Aldolisation : Catalyse acide : O capte H⁺ → protonation H-O⁺. Le doublet du H en alpha se rabat → énol ; Puis déshydratation → Formation cétone alpha-béta éthylenique = aldol Catalyse basique : pas d'énol mais un énolate (base vient arracher le H du O-H de l'énol) → Aldol POUR SYNTHETISER UNE CETONE α-β ETHYLENIQUE → ALDOLISATION/DESHYDRATAION Addition de Michael : Nu attaque C=O puis départ du groupe partant		
	Addition-Elimination :		
	Synthèse totale de l'Estradiol : Plusieurs procédés de synthèse de l'estradiol, réalisés avec ces 3 réactions. L'Estradiol est chiral ! Chiralité obtenue par Rhizopus arrhizus (= champignon) → OH au-dessus du plan. Puis formation d'une cétone α-β éthylenique donc réaction d'Aldolisation/déshydratation (création liaison C8-C14).		
	Pour finir B : on fait réagir Nucléophile Magnésien en 5 par Addition-Elimination (CH2 chargé (-) attaque C=O en 5). On souhaite encore obtenir une cétone α-β éthylenique → Protection de la cétone en 3 puis Aldolisation/déshydratation (on ferme le Cycle B) Pour fermer A : Aldolisation-déshydratation (on veut ENCORE obtenir une cétone α-β éthylenique)		
	Synthèse totale de l'Estrone Intérêt : Synthèse Ethinylestradiol) Différence estrone/estradiol = C=O en 17 au lieu de OH → Besoin d'oxyder OH → Méthode d'Oppenauer (complexe à 6 sommets avec C=O du cycle + Al(C3H7O)3 où le H sur le C de l'alcool → C de C=O cyclique) → C=O en 17		
	Synthèse totale de l'Ethinylestradiol Présence du Me18 en β (→ gêne stérique). NaNH2/NH3 = base qui déprotonne CH≡CH en -C≡CH qui attaque C17 C=O en α (car CH3 gêne en β) Attaque de l'anion acétylure se fait par la face α la moins encombrée		

Propriétés physico-chimiques	Propriétés physiques	17β-benzoate d'estradiol et éthinylestradiol : Poudre blanche, insoluble dans l'eau, plus soluble dans les solvants organiques (CH ₂ Cl ₂ , acétone, MeOH) Benzoate d'estradiol : polymorphisme Fonction phénol libre : soluble dans les solutions aqueuses alcalines UV – PF – [α] _D
	Propriétés chimiques	Fonction phénol en 3 → formation d'éthers, esters Stéroïdes avec OH : dans H ₂ SO ₄ concentré → réaction de Kober (halochromie, halofluorie) → Formation d'oxonium sur 17-OH puis déshydratation, transposition de Wagner-Meerwein du 18-Me et déshydrogénations → Colorations diverses et fluorescence verte Dosage : Reste éthinyle en 17 (éthinylestradiol) : réaction avec AgNO ₃ /THF → libération d'un proton dosable avec NaOH $R-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H} + 7 \text{ AgNO}_3 + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow R-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Ag}_6\text{AgNO}_3 + \text{HNO}_3$
PK	Estradiol	Transformation importante en estrone dans l'estomac et le foie Important métabolisme oxydatif au travers de l'estrone : (Hydroxylations en 2, 4, 6α et 16α), demi-vie courte (20 min), fortement lié aux protéines plasmatiques Elimination essentiellement urinaire sous forme de glucuronides ou sulfates Administration sous forme micronisée ou voie IM ou trans-cutanée , réduit cette transformation oxydative
	Ethinylestradiol	Complètement absorbé après administration par VO , Vd moyenne 45% (premier passage hépatique), demi-vie 8h
Mécanisme d'action		Récepteurs estrogéniques : Erα (utérus, vagin, sein) et Erβ (SNC, système CV, gastro-intest, immunitaire) Grande sélectivité de estradiol et éthinylestradiol pour les récepteurs estrogéniques (vs récepteurs progestérone et androstérone)
Propriétés	Action hormonale	Femme : intervention dans le cycle ovarien , le développement mammaire et de l' endomètre , dans le déclenchement de la lactation Homme : concentration importante → Mise au repos de l'activité testiculaire (traitement des cancers de la prostate)
	Action sur l'os	Diminuent la résorption du calcium de l'os
	Action sur les métabolismes	Ethinylestradiol : augmentation nette de la synthèse de triglycérides et des LDL Contre-indication quand hyperlipidémies (effet supérieur EE/E naturels)
	Action sur l'équilibre hydrominéral	Stimulation du système Rénine-Angiotensine sous estrogène → explique rétention sodique observée quand traitement → risque d'hypertension (effet supérieur EE/E naturels)
	Action sur l'hémostase	Stimulation de la synthèse hépatique de certains facteurs de la coagulation → Facilitent l'agrégation plaquettaire → état d'hypercoagulabilité Contre-indication absolue dans les maladies et troubles thrombo-emboliques Administration percutanée atténuant fortement ces effets (effet supérieur EE/E naturels)
DERIVES DE SYNTHÈSE : DERIVES DE SYNTHÈSE : Diéthylstilbestrol distillène		
Structure : composé de configuration E (composés Z moins actifs), substitution en para importante → Confirmation de la théorie des cycles potentiels. 3x plus actif que l'estradiol Propriétés physicochimiques : insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et l'éther. OH phénoliques → Facilement soluble dans les solutions d'hydroxydes alcalins, formation d'ester Pharmacocinétique : bonne résorption VO Indications : longtemps utilisé comme estrogène dans un traitement des femmes enceintes risquant un avortement spontané mais observation d'anomalies chez les sujets nés de mères traitées → Forte limitation Utilisé dans le traitement de cancer de la prostate		
ANTI-ESTROGENES		
Dérivés du triaryléthylène	Clomifène	Structure : Dérivé du triphényléthylène avec chaîne diéthylaminoéthoxy → Changement important d'activité = anti-estrogène Utilisation en thérapeutique sous forme de citrate. Mélange de 2 stéréoisomères E et Z (E le plus anti-estrogénique) Identification : UV-IR Essai : estimation de la teneur en Z (40%), recherche de substances apparentées (intermédiaires de synthèse et produits secondaires par CLHP) Dosage : titration de l'amine par HClO ₄ dans l'acide acétique potentiométrie. Pharmacocinétique : isomère E plus rapidement absorbé et plus rapidement éliminé → Importance du dosage des 2 diastéréomères 4-OH : affinité pour RE x3 Propriétés pharmacologiques : inducteur de l'ovulation, propriétés estrogénique et anti-estrogénique. Isomère E le plus anti-estrogénique (inhibition compétitive) Chez la femme : blocage des récepteurs estrogéniques situés dans l'hypothalamus → Ovulation (par opposition au rétrocontrôle négatif) Traitement de la stérilité : recommandé comme traitement de première intention Induction de l'ovulation dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation (insémination intra-utérine, FIV) Contre-indications : affections hépatiques sévères, troubles visuels, grossesse (clomifène tératogène chez l'animal)
	Tamoxifène citrate	Structure : seul l'isomère Z est anti-estrogénique (E estrogénique) Chez la femme : - Antagoniste (par inhibition compétitive) de l'estrogène avec ses récepteurs (au niveau de l'hypothalamus et tissulaires (seins)) - Propriétés agonistes sur endomètre, os et lipides sanguins Métabolite 4-OH : très haute affinité (x100) pour récepteur estrogène Synthèse : Produit formé comporte une double liaison. Procédé ++ pour former une double liaison = déshydratation (nécessite OH avant) Etape 1 : MP = Aromatique + AlCl ₃ → Acylation Friedel-Crafts pour synthèse Cétone Aromatique → (OCH ₃ = Mésonère donneur → Liaison en ortho et para, mais para ++ car encombrement stérique en ortho) Etape 2 : Base arrache H en α de C=O → énolate = Nucléophile qui va attaquer C ₂ H ₅ Br (S _N 2, ajoute C ₂ H ₅ à notre molécule) Etape 3 : OH- (NaOH ou KOH) déprotonne phénol → phénolate qui réagit sur Me ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -Cl par S _N 2 (sur C qui porte Cl) Etape 4 : C ₆ H ₅ MgBr = Organomagnésien (libère C ₆ H ₅ - qui réagit sur cétone par Addition Nucléophile) Etape 5 : Déshydratation de l'alcool (perte H ₂ O) → Tamoxifène (dérivé triaryléthylénique : 3 cycles + 1 insat) Indications : traitement du cancer mammaire hormonodépendant (+ métastases). Bonne absorption VO, demi-vie longue, liste I Contre-indication : grossesse (effet malformatif)
	Torémifène citrate	Structure : antiestrogène, liaison aux RE en compétition à l'estradiol → effets anti-estrogéniques Métabolite principal : N-deéthyl-torémifène d'activité identique Indication : traitement hormonal de première intention dans le cancer métastatique du sein hormonosensible de la femme ménopausée
Antagoniste stéroïdien	Fulvestrant	Structure : antagoniste des récepteurs estrogène, liaison aux récepteurs selon un mécanisme compétitif et affinité égale à l'estradiol Pas d'activité agoniste partielle de type E. Activité par diminution de l'expression du récepteur estrogénique. Indication : traitement du cancer du sein, voie IM Effets indésirables : bouffées de chaleur, nausées
Agoniste-antagoniste	Raloxifène	Structure : phénol + benzothiophène , modulateur sélectif de l'activation des récepteurs estrogéniques. Activités agonistes ou antagonistes sélectives sur les tissus sensibles aux estrogènes Agoniste sur l'os, partiellement sur le métabolisme du cholestérol (réduction du cholestérol total et du LDL-cholestérol) Indications : traitement et prévention de l'ostéoporose chez la femme ménopausée (VO, longue durée) (la diminution du taux d'estrogène augmente la résorption osseuse) Effets indésirables : troubles vasculaires, vasodilatation (bouffées de chaleur), accidents thromboemboliques veineux. Contre-indication : femme en âge de procréer

ANDROGENES			
Structures			
Testostérone 	Noréthandrolone 	Danazol 	
Cyprotérone  anti-androgènes inhibition fixation de la dihydroT sur R cancer prostate	Finastéride  4-azastéroïde Finastéride	Dutastéride  Dutastéride	
TESTOSTERONE ET DERIVES			
Testostérone	Structure : androstane = carbure saturé de base 5 α ou 5 β ? La DHT est un métabolite de la testostérone où la double liaison est saturée = 17- β -hydroxandrost-4-ene-3-one		
	Caractères physiques : Poudre cristalline blanche insoluble dans l'eau, soluble dans les solvants organiques UV – α D Alcool secondaire en 17 β $\rightarrow$ Esters utilisables en thérapie Cétone en 3 $\rightarrow$ Réaction de Zimmermann (meta-dinitrobenzène) $\rightarrow$ coloration Halochromie		
	Action physiologique : - Chez l'homme : activité androgène. Action sur le tractus génital (développement des testicules, prostate, stimulation de la spermatogenèse). - Développement des caractères sexuels secondaires (pilosité, voix, ... $\rightarrow$ Action virilisante qui se manifeste également chez la femme) - Chez la femme : activité anti-estrogène - Activité anabolisante puissante : mise en réserve des protéines et glucides, développement musculaire, formation de la trame protéique de l'os = effet favorable sur l'ossification		
	Indications thérapeutiques (théoriquement possibles) : androgène (chez l'homme), anti-estrogène chez la femme (dans les états hyperfollinuciniques, cancer du sein, fibromes, ...), anabolisant protéique, aplasie médullaire		
	Formes d'emploi : inactivation par VO car métabolisme hépatique, fugacité d'action par voie parentérale, hypogonadisme masculin par déficit en testostérone affirmé par voie locale (transcutanée) $\rightarrow$ Utilisation d'esters en 17		
 androstane (5α) testostérone 17β-hydroxyandrost-4-ene-3-one 5α-dihydrotestostérone androstano-1-one DHT (métabolite de la T)			
ANABOLISANTS			
Action virilisante de la testostérone devenant gênante quand on veut utiliser uniquement son effet anti-estrogène ou son effet anabolisant protéique $\rightarrow$ Différentes modifications structurales pour diminuer l'effet anabolisant protéique ou effet androgénique = activité myotrophique M/A $\rightarrow$ Plusieurs produits synthétisés dont l'usage est maintenant interdit.			
Structure : Dérivés de la testostérone sans Me en 19 $\rightarrow$ Dérivés de l'estrane. Noyau A non aromatique (cf progestatifs) - Nandrolone : R = H - Noréthandrolone : R = C ₂ H ₅			
 R = H Nandrolone R = C₂H₅ Noréthandrolone			
Nandrolone : M/A = 8 (supprimé) : élimination du Me en 19 $\rightarrow$ Forte diminution de l'activité androgène, faible réduction de l'activité anabolisante, apparition d'un effet estrogénique secondaire (cycle A pouvant s'aromatiser dans l'organisme car pas de Me en 19) Noréthandrolone : M/A = 17 (VO) : Ethyle en 17 α $\rightarrow$ Activité par voie orale $\rightarrow$ Diminution de l'effet androgénique, augmentation de l'effet anabolisant, apparition d'une activité progestative. Prescription initiale hospitalière pour le traitement des aplasies médullaires Ont été utilisés comme anabolisants protéiques avec précautions d'emploi importantes puisque l'activité type testostérone est conservée $\rightarrow$ effet androgénique parfois irréversible. Produits pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors de contrôles antidopage			
ANTIDONADOTROPHINE HYPOPHYSIAIRE FSH ET LH : Danazol			
Structure : type testostérone avec acétylène en 17 α (VO) : Danazol Cycle supplémentaire en 2,3 : isoxazole de l'éthistérone			
Propriétés : - Activité androgénique et anabolisante modérée - Dénuée de propriétés estrogéniques et progestatives - Inhibe la synthèse et la libération des gonadotrophines hypophysaires (FSH et LH) $\rightarrow$ Atrophie de l'endomètre et hypoestrogénie			
Indications : endométriose avec ou sans chirurgie VO			
Effets indésirables : effets androgéniques			
 Danazol Ethistérone			
ANTI-ANDROGENE : Cyprotérone			
4 types de dérivés possédants des propriétés anti-androgéniques : estrogènes, progestérone, analogues de la gonadoréline LH RH et cyprotérone			
Structure : Progestérone + 17 α OH acétylé + double liaison 6,7 + Cl 6 + cyclopropane			
Propriétés pharmacologiques : - Le plus puissant des anti-androgènes connus, synthétisé à l'origine comme progestatif $\rightarrow$ Inhibition compétitive de la fixation de la dihydrotestostérone (métabolite de la testostérone) sur ses récepteurs, empêchant la fixation sur les organes cibles comme la prostate - Antigonadotrope : bloque la sécrétion FSH-LH au niveau hypothalamo-hypophysaire $\rightarrow$ blocage de l'ovulation chez la femme			
Indications : Chez l'homme : cancer de la prostate (traitement palliatif), puberté précoce chez le jeune garçon, réduction des pulsions sexuelles Chez la femme : hirsutisme, contraceptif, en association avec les estrogènes : acné, ménopause, ostéoporose			
 Cyprotérone			
INHIBITEUR DE LA 5 α -TESTOSTERONE REDUCTASE			
Finastéride	Structure : 4-azastéroïde (N en 4 dans le cycle A), chaîne t-butylcarboxamide en 17 Mécanisme d'action : inhibiteur compétitif spécifique de la 5 α -testostérone réductase (enzyme qui réduit la testostérone régio- et stéréosélectivement en 5 α) $\rightarrow$ Diminution des taux plasmatiques de DHT (taux de testostérone non modifié) Aucune affinité pour le récepteur androgénique Indications : traitement symptomatique de l'hypertrophie prostatique bénigne (effet non immédiat) et traitement du début d'alopécie Contre-indication : femme (absolue : malformation des organes génitaux externes si fœtus mâle)		
Dutastéride	Traitement : traitement symptomatique de l'hypertrophie prostatique bénigne.		

PROGESTATIFS		
Structures à connaître		
Progestérone 	Hydroxyprogestérone 	Noresthérone 
Norgestrel 	Mifépristone 	
DERIVES NATURELS ET ANALOGUES PROCHES		
Progestérone	Structure : Progestérone squelette pregnane comportant une chaîne éthyle en 17β) 21C – 2C=O de cétone en 3 et 20 CO en 3 est conjugué à la double liaison 4-5 Voies d'accès : Hémisynthèse à partir d'ergostérol (levure de bière), stigmastérol (huile de saoja) et diosgénine Etape 1 : Oxydation Oppenauer du OH en 3 + liaison en 4-5 (conjugaison dl 4-5 avec C=O en 3) Etape 2 : Coupure oxydante par O3 (=ozonolyse) Etape 3 : Addition Nucléophile par pyrrolidine + déshydratation. Etape 4 : Oxydation double liaison Avantage : méthode peu coûteuse (3 réactions) Caractéristiques physicochimiques : - Cristaux blancs, insoluble dans l'eau, soluble dans les solvants organiques. - Progestérone : le plus lipophile des stéroïdes naturels (pas d'OH libre) - [α]D et UV caractéristiques - 2 C=O -> bis-oxime C=NOH et bis-phénylhydrazone (F caractéristiques) - Réaction de Zimmermann possible sur C=O en 3 - Pas de réaction d'halochromie et halofluorie (pas d'OH libre) Identification : IR – F -CCM (UV) Essai : [α]D et substances apparentées CLHP Dosage : UV Propriétés pharmacologiques : - Action progestagène : pendant la 2^{ème} moitié du cycle, nécessite une imprégnation œstrogénique préalable et un rapport E/P convenable → Rôle principalement de préparer la muqueuse de l'utérus à la nidation (accueil de l'ovule fécondé) - Action gestagène en cas de grossesse : favoriser le maintien de la grossesse Indications : thérapeutique substitutive en cas de déficience absolue ou relative en progestérone, stérilité, avortement répété, troubles du cycle ovarien (aménorrhées, dysménorrhées, souvent associée aux œstrogènes), métrorragies (comme antihémorragique) Objectif : recherche de dérivés actifs par VO ou à action prolongée par voie IM compliquée car présence en 17 d'une chaîne dicarbonée et pas de possibilité de former des esters (pas d'OH) Hydroxyprogestérone : OH en 17α → Formation d'esters à action plus prolongée que la progestérone. Propriétés : peu progestagène et inactive par voie orale Estérification en 17 : augmente l'effet progestagène et la durée d'action Ester caproïque en C17 : activité inférieure à la progestérone mais plus durable : progestagène non anti-ovulatoire car non antagoniste (ne bloque pas la LH) → Dépourvu d'effet androgénique, utilisation chez la femme enceinte Voie IM uniquement Indications : troubles du cycle ovarien (menace d'avortement, grossesse à risques) Structure : - Rétro-stéroïdes = isomères des stéroïdes naturels - Inversion de configuration du méthyle 19 sur C10 (→ α) et de l'H en 9 (→ β) → Fusion cis des cycles B et C Dydrogesterone : 6-déhydro-rétroprogestérone. Propriétés : - Action progestative intense par voie orale supérieure à la progestérone par voie IM - Effet progestagène et gestagène - Faible effet antagoniste : ne bloque pas l'ovulation aux doses thérapeutiques - Absence d'activité androgénique : utilisable chez la femme enceinte Indications : troubles du cycle ovarien, stérilité et ménopause (VO), très bonne tolérance digestive DERIVES SYNTHETIQUES	

Dérivés du pregnane	Structure : dérivés de substitution de l'hydroxyprogestérone - Introduction d'un substituant en 6 : augmentation du pouvoir progestagène (+++ avec Me, + avec Cl) et produits actifs par VO - Introduction d'une double liaison supplémentaire en 6,7 : renforce encore plus ces 2 avantages Clormadinone : R17 = OCOCH₃ et R6 = Cl Médrogestone : R17 = CH₃ et R6 = CH₃ Mégesterol : R17 = OCOCH₃ et R6 = CH₃ Drospirénone : 2 cyclopropyles – 1C spiro (γ lactone)  Propriétés physiologiques : effet progestagène puissant (VO possible), effet antigonadotrope modéré (anti-ovulatoire à doses élevées), effet anti-estrogène, effet androgène faible (par rapport à la 19-nortestostérone) Indications thérapeutiques : pour la médroxyprogesterone, indications différentes selon les doses utilisées - Contraceptif : propriétés progestagène + antigonadotrope à dose élevée (si d'autres méthodes de contraception sont impossibles) - Troubles liés à la ménopause : propriétés progestatives, + estrogène (car propriétés anti-estrogène) - Cancérologie : adénocarcinome du sein ou de l'endomètre hormonodépendant (utilisation de l'effet anti-estrogène)
Dérivés du 19-nor	Série 19-norprogestérone : promégestone, nomégestrol Activité progestagène de la 19-norprogestérone connue mais synthèse délicate, mêmes inconvénients que la progestérone (inactivité par VO, fugacité d'action par voie parentérale) → Introduction du OH ou alkyle en 17α Normegestrol acétate : 19-norprogestérone Structure : 17α-hydroxy-19-norprogestérone. Méthyle en 6 (voie orale) et double liaison 6,7 (augmentation de l'activité) (équivalent du mégesterol) Propriétés pharmacologiques : - Activité progestagène intense et complète (progestagène et gestagène) - Activité antigonadotrope modérée : effet anti-ovulatoire faible aux doses usuelles - Absence d'effet androgène Indications : troubles gynécologiques dus à une insuffisance en progestérone VO  Série 19-noréthistérone : noréthistérone, norgestrel, levonorgestrel, norgestimate, norgestromine, lynestrénol, gestodène, désogestrel, étonogestrel, ... Dérivés de la 19-nortestostérone = anabolisants protéiques et dérivés de la 19-nortestostérone alkylés en 17α = activité progestagène → Dérivés de la 19-nortestostérone substitués en 17α par un groupe éthinyle : Noresthistérone Actifs par VO et activité x4 ou x5 par rapport à la progestérone 1^{ère} génération : Noréthistérone : 17α-éthynyl-19-nortestostérone (OH ou acétate) = dérivé initial de 1^{ère} génération Indications : contraceptif quand autres contraceptifs contre-indiqués, troubles de l'insuffisance en progestérone (préménopause, hémorragies, endométriose) et cancérologie (traitement du cancer du sein ou de l'endomètre hormonodépendant) Activité progestatif supérieure à l'éthistérone mais encore androgène : nombreuses modifications pour diminuer l'activité androgène ou augmenter la tolérance digestive 2^{ème} génération : Ethyle en 13 Norgestrel : mélange racémique (+/-) et remplacement CH₃ en 13 par Et Levonorgestrel : (-) plus actif, doses plus faibles 3^{ème} et 4^{ème} génération : toutes Et en 13 Désogestrel, Etonogestrel, Gestodène, Norgestimate, Norelgestromine, Dienogest  Voies d'accès de synthèse : Synthèse Totale du Norgestrel : (Même procédé que EE, seules les dernières étapes sont différentes. Pas d'hémisynthèse car pas de Me19 !) 1. Michael (formation carbanion C13) 2. Aldolisation-Déshydratation 3. Addition-Elimination 4 et 5. Aldolisation-Déshydratation (Synthèse totale quand Et en 13) Rhizopus permet de créer une chiralité. Réaction d'Oxydation à connaître : Oppenauer (Cétone → Alcool, Alcool → Cétone) Caractères généraux : poudres insolubles dans l'eau, solubles dans les solvants organique – UV, halochromie et halofluorie Dosage : UV, acétylénique $R \equiv C-H + 7 AgNO_3 \longrightarrow R \equiv C-Ag + 7 AgNO_2 + HNO_3$ Propriétés pharmacologiques : - Activités principales : Activité progestagène VO intense et Activité antigonadotrope marquée (→ Forte activité anti-ovulatoire) - Activités secondaires : activité androgène certes réduite mais utilisée pour l'acné et hirsutisme, activité anabolisante (prise de poids), activité mammatrope (effet progestagène reproduisant un effet de début de grossesse = tension et douleur mammaire) Contre-indication : grossesse et antécédents hépatiques Intérêt et inconvénients des progestagènes de 3^{ème} et 4^{ème} génération : Affinité plus importante pour le récepteur de Progestérone (VO++), Activité antigonadotrope plus marquée, affinité réduite pour récepteur de Testostérone → réduction des doses → Disparition des effets secondaires gênants (acné, prise de poids, pilosité=androgène) MAIS RISQUE THROMBOTIQUE ASSOCIE (ANSM : Privilégier 1^{ère} et 2^e gen. 3 et 4 = Exception, pas la règle !)
Emplois des différents types de progestagènes	- Action progestative - Hormonothérapie substitutive - Contraception : Progestatif seuls ou Estroprogestatifs Contraception d'urgence : Utilisation du Levonorgestrel (VO) : Blocage et/ou retarder l'ovulation par la suppression du pic de l'hormone lutéinisante (LH) Actif que pendant la période qui précède la fixation de l'ovule fécondé sur l'utérus (72 heures après le rapport sexuel) → N'est pas une méthode d'interruption de grossesse. Le mode d'action exact est inconnu : blocage possible de l'ovulation (empêchant la fécondation si le rapport sexuel a lieu dans les heures ou jours précédant l'ovulation) et empêchement possible de l'implantation. En revanche, inefficace dès lors que le processus d'implantation a commencé
ANTI-PROGESTATIFS : Mifépristone Structure : Dérivé de la 17α-éthynyl-19-nortestostérone, CH₃ sur acétylénique en 17, double liaison 9-10. Substitué en 11 par p-diméthylaminophényle en β Activité physiologique : - Action antiprogestative par inhibition compétitive de la fixation de la P au niveau de ses récepteurs en particulier au niveau de l'endomètre → interruption de la gestation avec expulsion de l'œuf par sensibilisation du myomètre à la stimulation des contractions par les PG - Utilisation séquentielle avec un analogue synthétique d'une PG permet d'augmenter le succès et d'accélérer l'expulsion de l'œuf Indications : alternative à l'interruption de grossesse Effets indésirables : hémorragies après expulsion Contre-indications : grossesse non confirmée, grossesse de plus de 50 jours d'aménorrhées, suspicion de grossesse extra-utérine, troubles de l'hémostase, anémies	

RECEPTEUR A LA PROGESTERONE (PR)

2 isoformes = **PR-A** et **PR-B** avec des effets Physio non identiques (PR-B = 164 AA en +)

Superposition des conformères dans PR-A et PR-B :

Progesterone et Noréthistérone : pas de grande différence (0,071 et 0,096). Différence ++ avec Levonorgestrel (qui n'interagit donc pas de la même manière avec PR-A et PR-B)
NET et LNG → Différence ++ car chaîne éthyne en 13 du LNG (c'est cette chaîne qui donne une configuration différente selon le récepteur)

Interactions Rc à P = PR / Progesterone :

PR-A : C=O en 3 → Réseau de liaison Hydrogènes avec Q=Gln725 et R=Arg766.

Glutamine : Possède Groupement Carbonyl + Amine → Interaction avec H₂O

Arginine : Possède groupement Guanidine (NH₂-C=NH₂⁺) → Liaison avec H₂O)

PR-B :

Arginine : même type d'interaction

Glutamine : C=O → liaison H avec H₂O et NH₂ → liaison H avec C=O (C3)

Conclusion : Conformation différente de Gln725 selon PR-A et PR-B

Interaction PR/LNG : même réseau le liaison H en C3 avec C=O. Alcool 17β → Liaisons H (avec H₂O et Asn719)

Interactions PR/Progesterone/NET/LNG : toujours réseau de liaison H en C3

Hélice 3 : liaison hydrogène Asn719/OH17β de la P

Hélice 5 : Met759 lié au Me19 (mais de contact mais la Methionine est proche)

Hélice 12 : Met909 en contact avec Me18 de la P (Pas possible avec LNG car présence Ethyle en C13 !)

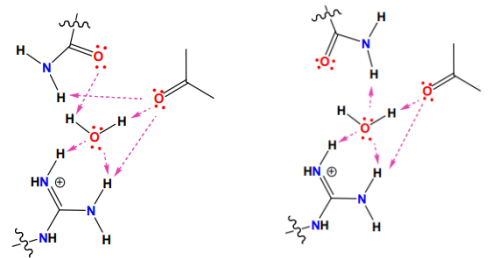
INTERACTIONS IMPORTANTES A RETENIR :

- Réseau de liaison H au niveau de C=O en C3

- OH17β → Liaison H à travers H₂O + Asn (N)

- Methionine 909 Hélice 12 s'écarte plus ou moins en fct du greement Méthyle/Ethyle sur C13 (ou aromatique en C11) → Modification de l'activité des molécules !

(L'hélice 12 s'écarte ++ avec RU 486 = Mifépristone d'où activité ANTI-Progestatif= Antagoniste des PR)



CORTICOÏDES

GENERALITES SUR LES CORTICOÏDES

Corticoïdes : Hormone de structure stéroïdique isolées de la zone corticale des glandes surrénales (corticosurrénale)

- Minéralocorticoïdes : **zone glomérulée**

- Glucocorticoïdes : **zone fasciculée**

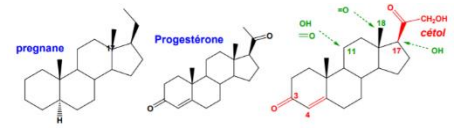
Classification physiologique :

- Minéralocorticoïdes : métabolisme de l'eau et des électrolytes

- Glucocorticoïdes : métabolisme glucido-protidique

Structure des corticostéroïdes :

Caractères communs	Caractères différentiels
- Sur le cycle A : C=O en 3 et double liaison en 4,5	- Sur C11 : présence souvent d'un groupe oxygéné cétone ou alcool II
- Sur la chaîne latérale : C=O en 20 et alcool I en 21 (chaîne cétoI β)	- Sur C17 : présence souvent en plus du cétoI d'un alcool IIIα
	- C18 : CH ₃ ou CH=O



MINERALOCORTICOÏDES

Produits naturels : Corticostérone, Désoxycortone

- Elaborés par la zone glomérulée de la corticosurrénale, intervention dans le métabolisme de l'eau et des électrolytes

- 2H : désoxycorticostérone (désoxycortone) et aldostérone

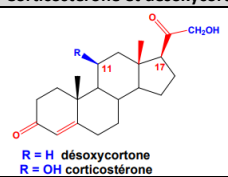
- rôle physiologique : contrôle au niveau du tube contourné distal la réabsorption du Na⁺ par échange contre K⁺ ou H⁺ → Rétention de NaCl → Rétention d'eau (qui suit de façon passive les électrolytes et Excrétion de K⁺)

Désoxycortone 30 à 100 fois moins minéralocorticoïdes que l'aldostérone

Antialdostérone (Diurétiques) : Spironolactone, Eplérénone, Canrénoate de potassium

Emplois : Maladie d'Addison (insuffisance surrénale chronique) → Acétate de désoxycortone soluté huileux voie IM

Corticostérone et désoxycortone

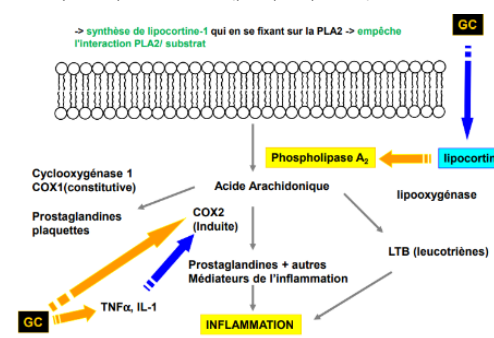
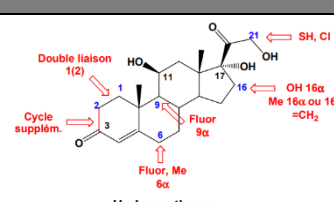


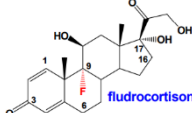
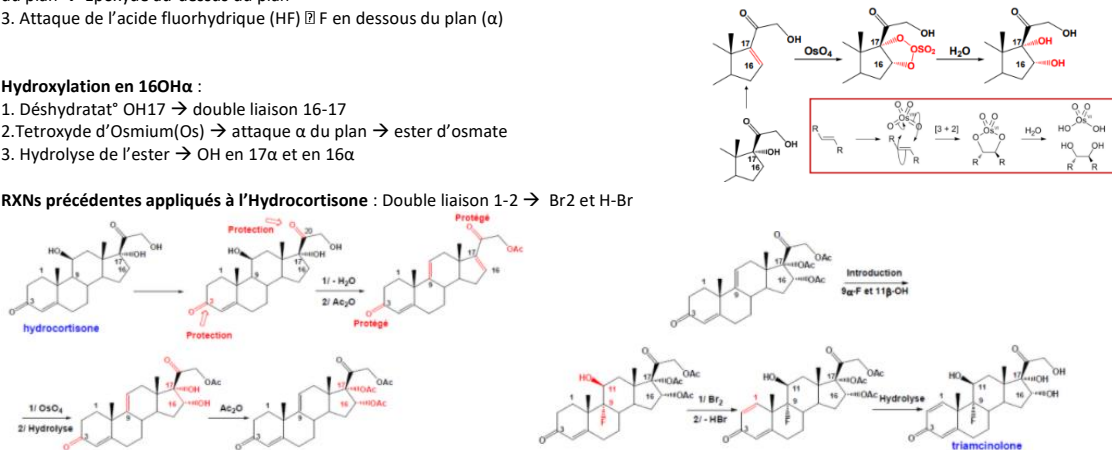
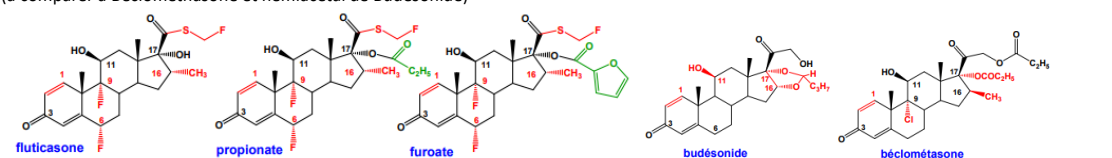
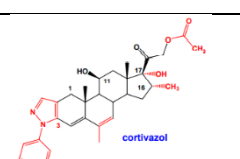
GLUCOCORTICOÏDES

Structure à connaître

Cortisone	Hydrocortisone	Prednisone
Prednisolone	Désonide	Budésonide
Triamcinolone	Déxaméthasone	Bétaméthasone
Béclométhasone	Fluticasone	

PRODUITS NATURELS

Définition et structure	Hormones élaborées par la zone fasciculée des corticosurrénales, Intervention dans le métabolisme glucido-protidique Tous possèdent une fonction oxygénée en 11. Principaux glucocorticoïdes naturels avec même type d'activité dans l'organisme Seuls les composés hydroxylés en 17α (cortisone et hydrocortisone) possèdent un effet anti-inflammatoire très développé Hydrocortisone : hormone naturelle ; cortisone : métabolite																																																																						
Préparation	Hémisynthèse de dérivés prégnanes avec COCH ₃ en 17 et groupe fonctionnel oxygéné en 3																																																																						
Caractères	Poudres blanches très peu solubles dans l'eau Pouvoir rotatoire, halochromie, halofluorie, caractère réducteur du céto																																																																						
Essai	Pouvoir rotatoire, CLHP (stéroïdes étrangers : prednisolone par exemple)																																																																						
Identification	IR, CCM, halochromie, halofluorie, réactions colorées																																																																						
Dosage	UV																																																																						
Activité	Activité glucocorticoïde : effet sur les métabolismes (glucidique, protidique, lipidique, électrolytes), effet sur l'hypophyse (action frénatrice antéhypophysaire), effet sur le SNC (surexcitation avec euphorie et troubles du sommeil) et effet immunodépresseur Activité anti-inflammatoire : entrave la formation ou la libération des facteurs de l'inflammation, réduction de la perméabilité capillaire et réduction de la prolifération des fibroblastes																																																																						
Mécanisme d'action +++	Dans la cascade de l'acide arachidonique, les anti-inflammatoires agissent à 2 niveaux selon leur famille : 1. Se fixent sur les récepteurs de l'hormone naturelle → Inhibition de synthèse d'une forme cytosolique de PLA2 (phospholipaseA2) et de la COX2 (CycloOxygénase=Prostaglandine synthétase) 2. Induisent la synthèse de lipocortine-1 → Pas d'interaction PLA2/Substrat + Inhibition de la synthèse d'eicosanoïdes (= médiateurs de l'inflammation) <i>membrane phospholipidique</i> ↓ PLA2 (inhibition par corticoïdes) ACIDE ARACHIDONIQUE ↓ COX (inhibition par AINS) → prostaglandines ↓ Lipo-oxygénase → leucotriènes Les minéralocorticoïdes ne se fixent que sur les récepteurs minéralocorticoïdes et les glucocorticoïdes se fixent sur les récepteurs glucocorticoïdes ET minéralocorticoïdes (→ Effets indésirables +++) Interactions AA du GR/Hydrocortisone : apprendre la structure des AA C3 → Réseau de liaisons H avec Arg611 et Gln570 OH 11β → Donneur liaison H avec C=O Asn564 OH21 → Accepteur liaison H avec NH2 Asn564 + Donneur H Thr739 C=O 20 → Accepteur liaison H avec Thr739 OH17α → Donneur liaison H avec C=O Gln642 OH21/C=O 20 : Faible liaison H intramoléculaire 																																																																						
Emplois	Indications thérapeutiques	- Hormonothérapie substitutive : traitement des insuffisances surrénaliennes - Freineur : Hypercorticismes congénitaux - Anti-inflammatoire et immunodépresseur : traitement palliatif - En rhumatologie : formes aiguës et chroniques → Intérêt limité car effets indésirables - En immunoallergie : état aigu du mal asthmatique, rhinites et dermatoses allergiques, maladies du collagène cutanées (lupus érythémateux disséminé) et musculaires																																																																					
	Incidents de la corticothérapie	- Surtout si traitement prolongé à forte dose (++ VO ou parentérale) - Effet minéralocorticoïde (rétention H2O) - Effets Métaboliques (glucidiques et protidiques) - Effet Ulcérogène - Effet sur Hypophyse (repos de corticosurrénale) - Effet Pro-Infectieux - Effet sur SNC (Euphorie, Insomnie)																																																																					
	Contre-indications	Ulcère Gastro-duodénal, Diabète (surtout insulino-dépendant), HTA, états psychotiques ou épileptiques, tuberculose évolutives et certaines infections virales(herpès cornéen, zona)																																																																					
	PRODUITS DE SYNTHÈSE																																																																						
Généralités	Action anti-inflammatoire des glucocorticoïdes naturels, associée à des effets indésirables → Augmentation de l'effet anti-inflammatoire → Diminuer l'activité minéralocorticoïdes Addition d'un substituant : modification de toutes les activités mais chacune de façon différente Les modifications d'activité apportées par chaque substituant s'additionnent de façon sensiblement algébrique																																																																						
	Relation Structure-Activité +++ - Introduction d'un F en 9α ou en 6α : augmentation de l'activité anti-inflammatoire et minéralocorticoïde - Introduction d'une double liaison en 1,2 : multiplie l'action anti-inflammatoire x4-5 - Substitution en 16 par un OH ou en CH₃ : supprime l'effet minéralocorticoïde engendré par la 9α-F ou 6α-F (+++ si CH₃) 																																																																						
	<table><tr><th>nature</th><th>effet AI</th><th>effet MC</th></tr><tr><td>9αF</td><td>x 10 - 20</td><td>x 300</td></tr><tr><td>Δ1,2</td><td>x 4 - 5</td><td>peu modifié</td></tr><tr><td>6α-CH₃</td><td>x 2</td><td>x 0,5</td></tr><tr><td>16α-OH</td><td>diminué</td><td>diminué (supprime l'effet 9α-F)</td></tr><tr><td>16-CH₃</td><td>x 10 - 20</td><td>diminué (supprime l'effet 9α-F)</td></tr></table>	nature	effet AI	effet MC	9αF	x 10 - 20	x 300	Δ1,2	x 4 - 5	peu modifié	6α-CH ₃	x 2	x 0,5	16α-OH	diminué	diminué (supprime l'effet 9α-F)	16-CH ₃	x 10 - 20	diminué (supprime l'effet 9α-F)	<table><tr><th>corticoïdes</th><th>Modifications</th><th>effet AI</th><th>effet MC</th><th>vo/24hrs</th></tr><tr><td>cortisone</td><td></td><td>0,8</td><td>1</td><td>150 mg</td></tr><tr><td>hydrocortisone</td><td></td><td>1</td><td>1</td><td>120 mg</td></tr><tr><td>prednisone</td><td>Δ1,2</td><td>3-4</td><td>0,8</td><td>40 mg</td></tr><tr><td>prednisolone</td><td>Δ1,2</td><td>3-4</td><td>0,8</td><td>40 mg</td></tr><tr><td>méthylprednisolone</td><td>Δ1,2 6α-CH₃</td><td>5</td><td>0</td><td>25 mg</td></tr><tr><td>triamcinolone</td><td>Δ1,2 9αF 16α-OH</td><td>5</td><td>0</td><td>20 mg</td></tr><tr><td>dexaméthasone</td><td>Δ1,2 9αF 16α-CH₃</td><td>30</td><td>0</td><td>4 mg</td></tr><tr><td>betaméthasone</td><td>Δ1,2 9αF 16β-CH₃</td><td>30</td><td>0</td><td>4 mg</td></tr><tr><td>cortivazol</td><td></td><td>60</td><td>0</td><td>2 mg</td></tr></table>	corticoïdes	Modifications	effet AI	effet MC	vo/24hrs	cortisone		0,8	1	150 mg	hydrocortisone		1	1	120 mg	prednisone	Δ1,2	3-4	0,8	40 mg	prednisolone	Δ1,2	3-4	0,8	40 mg	méthylprednisolone	Δ1,2 6α-CH ₃	5	0	25 mg	triamcinolone	Δ1,2 9αF 16α-OH	5	0	20 mg	dexaméthasone	Δ1,2 9αF 16α-CH ₃	30	0	4 mg	betaméthasone	Δ1,2 9αF 16β-CH ₃	30	0	4 mg	cortivazol		60	0	2 mg	
nature	effet AI	effet MC																																																																					
9αF	x 10 - 20	x 300																																																																					
Δ1,2	x 4 - 5	peu modifié																																																																					
6α-CH ₃	x 2	x 0,5																																																																					
16α-OH	diminué	diminué (supprime l'effet 9α-F)																																																																					
16-CH ₃	x 10 - 20	diminué (supprime l'effet 9α-F)																																																																					
corticoïdes	Modifications	effet AI	effet MC	vo/24hrs																																																																			
cortisone		0,8	1	150 mg																																																																			
hydrocortisone		1	1	120 mg																																																																			
prednisone	Δ1,2	3-4	0,8	40 mg																																																																			
prednisolone	Δ1,2	3-4	0,8	40 mg																																																																			
méthylprednisolone	Δ1,2 6α-CH ₃	5	0	25 mg																																																																			
triamcinolone	Δ1,2 9αF 16α-OH	5	0	20 mg																																																																			
dexaméthasone	Δ1,2 9αF 16α-CH ₃	30	0	4 mg																																																																			
betaméthasone	Δ1,2 9αF 16β-CH ₃	30	0	4 mg																																																																			
cortivazol		60	0	2 mg																																																																			
Modifications structurales des dermocorticoïdes : activité dermacorticoïdes augmente lorsque la lipophilie augmente → Esters en 17 et 21 + esters possibles en OH 16)																																																																							
Prednisone et prednisolone	Différence avec la cortisone = Double liaison 1-2 → ↗ activité anti-Inflammatoire x3-4 Différence entre ces 2 molécules = C11 Prednisone (C=O) et Prednisolone (C-OH) OH libre en 11 → Esters, sels (VO, Voie locale) + Sels en 21 (Susp intra-articulaire, voie locale) <i>Savoir proposer un mode d'administration en fonction de « l'habillage » (= groupements suppl)</i> Méthylprednisone : Ajout Me 6α → ↗ Anti-Inflammatoire x2 par rapport à la prednisolone (forme estérifiée par acide succinique utilisée dans corticothérapie IV d'Urgence ; forme Sel en 21 → Voie intra-articulaire ou IM). Désônide : OH16α → Acétonide avec 17αOH (Dermocorticoïdes III, suppo hémorroïdes...) Budésônide : OH16α → Condensation avec Butanal (4C) ((→ Ajout 1C*) Ex : Rhinocort (Nasale) Pulmicort, Symbicort (Aérosol inhalation buccale : Asthme), Entocort (VO cible entérique : Maladie de Crohn)) Budésônide : Asthme (Traitement de fond) <i>Savoir reconnaître ces 2 molécules</i>																																																																						
Dérivés halogénés	Fluorés en 9																																																																						

	Fludrocortisone F en 9α sur hc : activité anti-inflammatoire x10 et activité minéralocorticoïde x300 (trop important donc voie externe comme dermocorticoïde ou VO utilisation comme minéralocorticoïde) 
	Triamcinolone Chef de file : Triamcinolone (par cœur) S'il y a un GC à l'examen, il faut pouvoir le reconnaître ET citer le chef de file = Triamcinolone OH16α → Suppression de l'activité minéralocorticoïde (toujours double liaison 1-2) Synthèse : S'il y a une RXN de Synthèse à l'examen, on prend le produit final et on regarde ce qu'on doit enlever/ajouter pour l'obtenir (vs réactif) → Ici : Double liaison 1-2, F9α et OH16α Fluoruration 9α : - Déshydratation - Bromation (pas en 13 car Me18) car formation Epoxyle pas possible directement au-dessus du plan → Formation ion Br⁺ (bromonium) en dessous du plan → Epoxyle au-dessus du plan - Attaque de l'acide fluorhydrique (HF) → F en dessous du plan (α) Hydroxylation en 16OHα : - Déshydratation OH17 → double liaison 16-17 - Tetroxyde d'Osmium(Os) → attaque α du plan → ester d'osmate - Hydrolyse de l'ester → OH en 17α et en 16α  RXNs précédentes appliqués à l'Hydrocortisone : Double liaison 1-2 → Br₂ et H-Br Propriétés physicochimiques : insoluble dans l'eau, soluble dans les solvants organiques, polymorphisme Identification : IR-CCM (dexaméthasone) Essai : pouvoir rotatoire, CLHP (stéroïdes étrangers : 1,2-dihydro, diacétates) Dosage : UV Activité pharmacologique : anti-inflammatoire 5 fois plus actif que l'hydrocortisone, pas d'activité minéralocorticoïde (peut être utilisé chez les hypertendus)
	Dexaméthasone Structure : CH₃ en 16α → augmentation importante de l'activité anti-inflammatoire et action plus prolongée Activité : anti-inflammatoire 30 fois plus actif que l'hydrocortisone et pas d'activité minéralocorticoïde Effets indésirables : troubles gastriques et psychiques usuels, action diabétogène inférieure aux autres dérivés, freination hypophysaire intense (risque d'aplasie des surrénales x100/cortisone), augmentation du poids et de l'appétit et risque d'ostéoporose accru Indications : OH libre → collyre ; Esters en 21 → suspension si acétate, sel diNa soluble dans l'eau si IV et iM = corticoïde d'urgence Différences entre interaction dexaméthasone/hydrocortisone avec le récepteur glucocorticoïde : Dexaméthasone possède F9α et Me16α qui vont avoir des interactions hydrophobes avec différents acides aminés (phénylalanine, tyrosine, chaîne aliphatique glutamine)
	Bétaméthasone Structure : CH₃ en 16β Activité : anti-inflammatoire 30 fois plus actif que l'hydrocortisone et pas d'activité minéralocorticoïde. Meilleure tolérance gastrique que la dexaméthasone
	Chloré en 9
	Béclométasone Structure : identique à la bétaméthasone avec 9α-Cl Emploi : Dipropionate en 17 et 21 - Aérosol : traitement de fond de l'asthme (prodrogue nécessitant une hydrolyse de la fonction ester en 21) → Effet au bout de 4 à 7 jours. - Pulvérisation nasale : rhinites allergiques
	Mométasone Structure : 9α-Cl - furoate en 17α - CH₂OH → CH₂Cl Emploi : rhinites allergiques
	Fluorés en 6 et 9
	Fluticasone Structure : 6 et 9α-F - 16α-CH₃ - thioester de S-fluorométhyle + Thioester de S-Fluorométhyle en 20 → ↑++ Lipophilie (à comparer à Béclométasone et hémicétal de Budésonide)  Emploi : Traitement de fond de l'Asthme (propionate et furoate) ↑ Lipophilie → ↑ Pénétration bronchique : 3x + lipo que béclo - Affinité supérieure aux récepteurs bronchiques (x2 que Budésonide) ↑ Vitesse de formation complexe avec Rc + Vitesse dissociation + lente ET faible passage systémique car destruction hépatique rapide, quasiment pas d'effets indésirables → ++ en 1ère Intention dans TRAITEMENT DE L'ASTHME
	Dérivés pyrazolo Structure : Cortivazol CH₃-16α, CH₃-6, double liaison 6-7. Ajout Cycle pyrazole (Cycle Aromat à 5 dont 2 N) sur Cycle A (↘ Catabolisme= Réduction C=O en 3 et double liaison 4-5) Emploi : - Anti-inflammatoire x60 que l'Hydrocortisone et x2 que la dexaméthasone. - Effet diabétogène et MC ↘ - Acétate (insoluble dans H₂O) → Intra et péri articulaire, Inj partie molle et épidurale 
	Relations structure-activité Point de départ = cortisone Différentes modifications → produits de + en + actifs comme AI et MC = 0 Par contre, autres effets secondaires +/- gênants demeurent → surveillance médicale stricte Certaines intolérances / corticoïde donné ne le sont pas / autre → changement de produit

ANTALGIQUES NON OPIACES ANTIPYRETIQUES

INTRODUCTION

Les médicaments capables de soulager la douleur sont très divers : certains attaquent la cause de la douleur (antispasmodiques, antitumoraux, anti-infectieux) et certains sont symptomatiques (action que transitoire : analgésiques ou antalgiques).

Ce sont des médicaments capables de diminuer (antalgiques) ou d'abolir (analgésiques) la perception des sensations douloureuses sans entraîner de perte de conscience

Deux catégories : Certains analgésiques centraux ont une activité périphérique et vice-versa

- Analgésiques morphiniques ou centraux souvent toxicomanogènes, réservés aux douleurs intenses

- Analgésiques non morphiniques ou périphériques pour soulager les douleurs mineures (céphalées, douleurs dentaires, ...) : ce sont des médicaments qui sont analgésiques purs, analgésiques antipyrétiques ou des analgésiques anti-inflammatoires et antipyrétiques (AINS)

Les antipyrétiques n'abaissent pas la température en absence de fièvre.

Classement des analgésiques : en 3 paliers selon la puissance (OMS) :

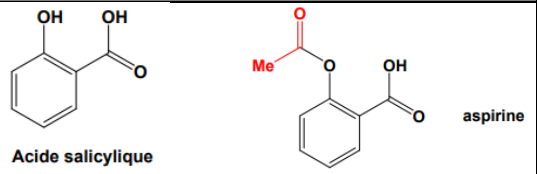
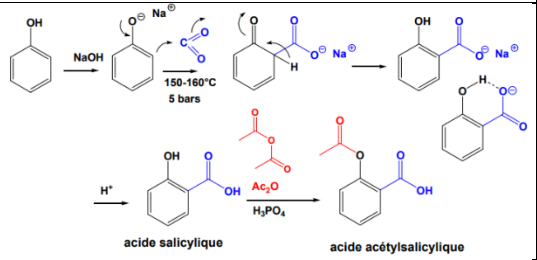
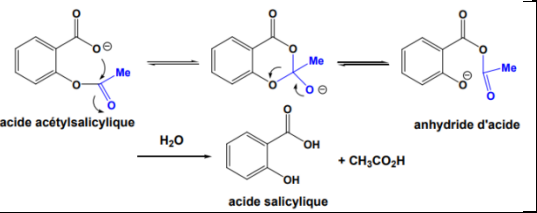
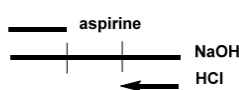
- Palier 1 : douleurs légères à modérées : aspirine, paracétamol et AINS (ibuprofène)

- Palier 2 : douleurs plus importantes : codéine, dihydrocodéine, tramadol, néfopam

- Palier 3 : douleurs très intenses : morphine, fentanyl, péthidine, hydromorphone, oxycodone, buprénorphine

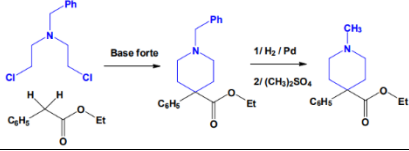
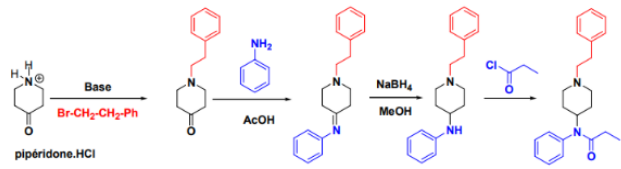
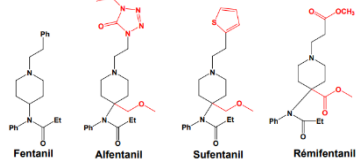
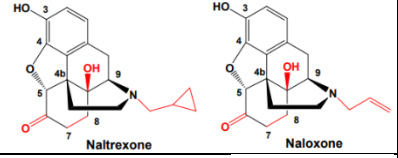
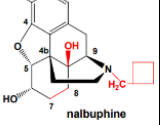
ANTALGIQUES NON OPIACES – ANTIPYRETIQUES

DERIVES SALICYLES : ACIDES (ACIDE ACÉTYLSALICYLIQUE)

Structure	Acide salicylique = Phénol + Acide carboxylique en ortho Acide acétylsalicylique = acide avec fonction acétate sur fonction OH phénolique.  Acide salicylique
Synthèse	Carboxylation – Kolbe-Schmitt 1. Matière première = Phénol. Devient phénolate de Na⁺ (en présence de NaOH : OH- arrache un H). 2. Substitution Electrophile du Phénolate sur CO₂ → Obtention d'une molécule stabilisée par liaison H intramoléculaire (OH du phénol et Carboxylate=COO⁻) 3. En milieu Acide, on régénère Acide salicylique (AS) 4. Addition-Elimination en présence d'un anhydride acétique en milieu acide → acide acétylsalicylique (AAS) 
Caractères physicochimiques	Cristaux blancs saveur acide, comprimés sans excipient. Peu soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool éther et chloroforme Très grande facilité d'hydrolyse en acide salicylique (> aux esters usuels). Rapide en solution aqueuse même en milieu neutre (pH 4 à 8) : catalyse intramoléculaire (addition-élimination intramoléculaire suivie d'une hydrolyse) 
Contrôle	Identification : IR, caractérisation de l'acide salicylique après hydrolyse NaOH dilué puis acidification par H₂SO₄ → Précipité PF caractéristique Essai : substances apparentées (phénol), CLHP Dosage : Saponification et saponification par NaOH en excès. Titrage de l'excès par HCl (1 mole Aspirine = 2 mol de NaOH) Dans une fiole à bouchon rodé, dissolvez 1,000 g d'acide acétylsalicylique dans 10 mL d'éthanol à 96 pour cent R. Ajoutez 50,0 mL d'hydroxyde de sodium 0,5 M et fermez la fiole. Laissez reposer pendant 1 h. Tirez par l'acide chlorhydrique 0,5 M en présence de 0,2 mL de solution de phénolphthaléine R. Effectuez un titrage à blanc. 1 mL d'hydroxyde de sodium 0,5 M correspond à 45,04 mg de C₉H₈O₄ M, 180,2 
Mécanisme d'action	Voir AINS
Propriétés pharmacologiques	Effet analgésique : dû au dérivé acylé et acide salicylique 1-2,5g/j Effet antipyrétique : marqué mêmes doses Effet anti-inflammatoire : à doses plus élevées (3, 4 ou 5g/jour) (doses proches des doses toxiques). Effet plus net sur les phénomènes précoces de l'inflammation Effet sur l'hémostase : à faibles doses (dès 150mg/jour) → Diminution de l'agrégation plaquettaire → Allongement du temps de saignement
Pharmacocinétique	Absorption : complète et rapide par VO. Facteur limitante = dissolution du comprimé → Formes hydrosolubles plus facilement résorbées. Absorption majoritaire dans l'intestin grêle. Hydrolyse partielle en Acide Salicylique (métabolite également actif) au cours du passage de la paroi intestinale Demi-vie plasmatique : 15-20 min pour Acide Acétylsalicylique, 2-4h pour Acide Salicylique Distribution : AAS et AS diffusent rapidement dans tous les tissus, AS est en grande partie lié aux protéines du plasma (90%) Métabolisation : AAS est fortement métabolisé au niveau hépatique Excrétion : AAS principalement par voie urinaire sous forme d'AS et de conjugué
Indications thérapeutiques	Analgésiques et antipyrétiques : Céphalées, état fébriles, grippe... (VO) douleurs importantes (Voie parentérale : action plus rapide et plus intense). Anti-inflammatoires (VO doses plus fortes) : Rhumatismes chroniques (efficacité égale à AS de sodium mais mieux toléré) Anti-agrégant plaquettaire : Prévention des accidents thromboemboliques (séquelles d'IDM, pathologie ischémique cérébrale)
Effets indésirables	Troubles gastrointestinaux : fréquents (dépendant de la dose) : - Action locale : érosion de l'épithélium gastrique - Action systémique : diminution de la synthèse des PG (PGE₂ : rôle cytoprotecteur et inhibent la sécrétion gastrique) Troubles anaphylactiques : = Allergie. Chez les sujets prédisposés, indépendants de la dose Troubles neuro-sensoriels : à doses très élevées : céphalées, bourdonnements d'oreille (acouphènes), vertige Syndrome de Reye : atteinte neurologique et hépatique chez les nourrissons et enfants < 12 ans, très rares mais très graves (plus fréquent dans les pays anglo-saxons). Symptômes : hépatomégalie, encéphalopathie (→ Mort). Dans certains pays, l'aspirine est contre-indiquée pour les < 12ans (utilisation du paracétamol)
Formes d'administration	Formes à LP : comprimés dont l'enrobage est attaqué que dans l'intestin : Rhumatologie (salicylémie efficace maintenue) Formes hydrosolubles et tamponnées : augmentation de la vitesse d'absorption - Tamponné par de la glycine et additionnée de bicarbonate pour solubiliser - Acétylsalicylate de sodium addition de bicarbonate (Catalgine®) - Acétylsalicylate de lysine (Aspégic®) → Pas de sodium introduit, hydrosoluble (voie IM et voie IV), effet analgésique important quasi-immédiat et prolongé
Interactions médicamenteuses	AAS et AS caractères acide : affinité importante pour les protéines plasmatiques → déplacement d'autres médicaments - Anticoagulants antivitamine K, sulfamides hypoglycémiant - Autres antiagrégants plaquettaires : AINS, ...
Contre-indications	Ulcères gastro-duodénaux, Hypersensibilité antérieure aux salicylés, Maladies hémorragiques Pas d'effet tératogène mais prolonge gestation de 1 semaine et augmente la durée du travail

ANILIDES (PARACETAMOL)	
Structure	Aniline : propriétés antipyrétiques mais trop toxique dû à l'amine primaire libre → acylation de $\text{CH}_3\text{-C=O N=}$ Anilide Acétanilide : abandon car toxicité hématologique Anilides : dérivés du p-aminophénol Etude du métabolisme de l'aniline et de certains anilides a permis la mise au point du Paracétamol : Métab de l'aniline → Phénylhydroxylamine (fixation OH sur amine). → Diminution de la toxicité tout en conservant l'activité en acylant le groupe amino (en N) et étherifiant l'OH → Phénacétine (p-éthoxyacétanilide) Problème : toujours des métabolites toxiques dans le métabolisme de la phénacétine = Arylamines Toxiques (méthémoglobinisantes = entraîne la formation de Fe^{3+} dans Hb, qui ne fixe pas O_2) Phénacétine → 85% de Paracétamol (non toxique) et 0,2-0,5% de métabolites toxiques (idem acétanilide) → On utilise donc le Paracétamol = Acétyl p-aminophénol
Synthèse	1. Nitration sur Phénol ($\text{HNO}_3 = \text{Ac. Nitrique}$, dilué à froid). Obtention Ortho et Para (++) 2. Réduction Nitro (NO_2) en Amine par Fe/HCl 3. Acétylation (ajout $\text{CH}_3\text{-C=O}$) Sur Azote (beaucoup plus nucléophile que OH) → NH_2 attaque C=O
Contrôle	Identification : IR-PF Essai : rechercher d'impuretés apparentées par CLHP, recherche du PAP libre (p-aminophénol) Dosage : cérimétrie du PAP libéré par hydrolyse HCl à chaud. → PRP oxydé en p-iminobenzoquinone par Ce^{4+} en présence d'un indicateur redox (ferroïne) Dissolvez 0,300 g de paracétamol dans un mélange de 10 mL d'eau R et de 30 mL d'acide sulfurique dilué R. Chauffez à reflux pendant 1 h et, après refroidissement, complétez à 100,0 mL avec de l'eau R. A 20,0 mL de solution, ajoutez 40 mL d'eau R, 40 g de glace, 15 mL d'acide chlorhydrique dilué R et 0,1 mL de ferroïne R. Titrerez par le sulfate de cérium 0,1 M jusqu'à coloration jaune-vert. Effectuez un titrage à blanc. 1 mL de sulfate de cérium 0,1 M correspond à 7,56 mg de $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2$. M_f 151,2
Métabolisme	Doses thérapeutiques : Phénacétine → Métabolites toxiques (sang et rein) ET du Paracétamol. Paracétamol → Glucuronides et Sulfates → Excrétion Doses toxiques : Cytochromes P450 → Oxydation du Paracétamol en NAPQI (N-acétyl-p-benzo-quinone-imine) qui est toxique (= molécule qui se lie par liaisons covalentes à des protéines nucléophiles basiques). Détoxification par le GSH (glutathion) MAIS peut être en quantité limitée (donc saturé aux doses toxiques) → Toxicité hépatique du NAPQI (et du paracétamol) → Cytolyse hépatique
Indications	Analgésique antipyrétique d'efficacité comparable à l'aspirine → N'EST PAS UN ANTI-INFLAMMATOIRE Très utilisé par VO 1-2 g/jour. Pas de néphrotoxicité (différence avec la phénacétine). Hépatotoxicité si surdosage massif avec induction de cytolyses hépatiques
Effets indésirables	Beaucoup moins fréquents qu'avec l'aspirine. Très peu d'effets indésirables aux doses thérapeutiques Réactions allergiques exceptionnelles : éruption, urticaire, fièvre Peut aggraver une pathologie hépatique pré-existante (contre-indication) Principal danger : intoxication aigue. Pas de lésions de la muqueuse gastrique, n'interfère pas avec l'agrégation plaquettaire, ne modifie pas l'équilibre acido-basique ni l'excrétion d'acide urique
Mécanisme d'action	Pas bien expliqué : inhibition de la COX (COX 1, COX 2, COX 3 ?), pas d'inhibiteur de la formation de thromboxanes, pas d'inhibition des COX dans les tissus périphériques (??) → Pas d'effet anti-inflammatoire périphérique Au niveau du site peroxydase : réduction du fer de l'hème → Pas de formation de Tyr385 radical et empêche la cascade arachidonique Présence de métabolites actifs du paracétamol isolé dans le SNC : - Activateur du récepteur TRPV1 : Métabolite AM404, produit de transamidification du paracétamol avec l'acide arachidonique → intervient dans les mécanismes nociceptifs et s'active en réponse à une stimulus thermique - Activation du récepteur TRPA1 : N-acétyl-para-benzo-quinone imine (NAPQI), activation du récepteur canal de l'isothiocyanate d'allyle présent dans la moelle épinière au niveau du premier relais de transmission du signal douloureux En résumé : NAPQI se fixe sur TRPA1 → Blocage de Nociception = Effet Antinociceptif Δ^9-tetrahydrocannabinol (métabolite du cannabis) → Activation de TRPA1 → Action analgésique identique au paracétamol, sans ses effets secondaires néfastes sur foie !

ANALGESIQUES MORPHINIQUES ET AUTRES DERIVES ACTIFS SUR LES RECEPTEURS OPIACES : ANALGESIQUES CENTRAUX				
INTRODUCTION				
Dérivés des 2 molécules : phénanthrène et tyramine. Squelette de base de morphine = morphinane				
Simplifications de structure → Perte de cycle (Benzomorphone en perd 1, Péthidine en perd 2 mais conserve pipéridine)				
Ouverture de Cycle : Méthadone (possède Pipéridine ouverte)				
N (azote) important chez morphiniques (il confère nature basique car toutes ces molécules sont protonées au pH physio) → Interactions ioniques ++ avec Rc				
Morphine	Péthidine	Fentanyl	Alfentanyl	
Sufentanyl	Rémifentanyl	Méthadone	Naltrexone	
Lopéramide	Racécadotril			
ANALGESIQUES MAJEURS				
Dérivés de la morphine				
Structure	Alcaloïdes de l'opium : latex épais de Papaver Somniferum Album contient 20-25% d'alcaloïdes totaux Morphine est le + important des alcaloïdes Structure de la Morphine : phénol (OH en 3), pont éther (C4 et C5), fonction alcool allylique (C6).			
Emploi et propriétés pharmacologiques	Action sur SNC	Action biphasique : à faible doses stimulations, à doses plus fortes dépression caractéristique - Centres corticaux et diencephaliques, tronc cérébral, moelle épinière : effet déprimeur sur axe cérébro-spinal → analgésie puis sommeil = prototype des hypno-analgésiques - Centre respiratoire bulbaire : Dépression respiratoire - Centre de la toux : Dépression → Effet antitussif - Centre du vomissement : d'abord stimulé (nausées, vomissements) puis dépression		
	Action sur le tube digestif	- Sur l'intestin : Ralentissement du péristaltisme intestinal → effet constipant que si administration VO - Sur estomac : Doses faibles → stimulation de la motilité gastrique → nausées, vomissements - Sur les sécrétions : Réduites sauf sécrétion sudorale → précautions si insuffisance rénale		
Indications	Hypnoanalgésique dans les états de douleur intense. Meilleure action sur les douleurs chroniques que les aiguës			
Effets indésirables	Risque de toxicomanie , Nausées, vomissements, rétentions urinaires, Dépression respiratoire (antagonisée par naloxone)			
Contre-indications	Insuffisance respiratoire, asthme, insuffisance rénale, insuffisance hépatique grave			
Mécanisme d'action	Action sur récepteurs spécifiques dont trois principaux récepteurs μ (Mu), δ (Delta) et κ (Kappa) Ce sont des récepteurs couplés aux protéines G avec même structure générale : une région extra-cellulaire possédant un N-terminal, sept domaines transmembranaires et une région intracellulaire possédant un C-terminal Pour chacun des 3 types de récepteurs, il existe plusieurs sous-types Enképhalines = pentapeptides d'origine naturelle des récepteurs opioïdes qui sont constitués des AA suivants : Tyr-Gly-Gly-Phe-Met . Tyr très importante car possède une analogie de structure avec tyramine (Tyramine = « message », reste de la molécule = « adresse ») Enképhalinas : Hydrolyse du peptide à 5 AA entre Gly et Phe . Au moment de l'interaction Rc/Morphine : c'est le phénol présent dans la morphine qui va être impliqué dans l'interaction avec le Rc (OH → liaison H et phényl → interactions hydrophobes type Van Der Waals)			
Relation structure-activité	LogP de morphine = 0,6 (très peu hydrophobe) → Faible passage de la BHE (mais suffisant pour son action) pKa = 8,2 (autant de formes ionisées que non ionisées à pH physio). Forme ionisée (ammonium) → Fixation sur les récepteurs ; Forme NON ionisée (hydrophobe) → Passage BHE Me sur N : Δ polarité ($\nearrow$ passage BHE). B-FNA = agonistes spécifiques des récepteurs μ AA impliqués dans Interaction Rc/Morphine : interaction ionique Ammonium (NH+) / Aspartate (COO-) + liaison H phénol → Histidine. Au niveau de « l'adresse » de la molécule : liaison ionique avec Lys 5e position, addition Michael Résidus jaunes : interactions hydrophobes Violet : liaison hydrogène avec Tyr Y148 III			
Dérivés de la morphine	Oxycodone HCl : activité et puissance égales à la morphine Nalbuphine HCl LI : puissance égale à la morphine, antagoniste pour le récepteur μ et agoniste pour le récepteur κ Hydromorphone HCl LS : agoniste opioïde sélectif des récepteurs μ , rapport de puissance analgésique, par voie orale, de l'hydromorphone par rapport à la morphine = 7,5			
Dérivés de l'étorphine : Buprénorphine				
Activité	x30 à la morphine et durée d'action plus prolongée (7-8h → 4-5h pour la morphine)			
Propriétés de type agoniste-antagoniste morphinique se fixant au niveau des récepteurs cérébraux μ et κ				
Emplois :				
Temgesic : voie souslinguale, parentérale : antalgique majeur				
Subutex : voie souslinguale : traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés				

Pipéridines : Péthidine, Phénopéridine, Fentanyl, Alfentanyl, Sufentanyl, Rémifentanyl	
Structure	Pipéridine-4-carboxylates (-éridine) Péthidine : spasmolytique issue de travaux orientés vers l'obtention d'antispasmodiques - Dérivé de la structure atropine : activité liée à la structure ester phénylacétique et alcool pipéridinique - Par rapport à la morphine : pipéridine substituée en 4 par un phényl
Synthèse	Phénylacétate d'éthyle disodé 
Activités pharmacologiques	Analgésique central : moins actif que la morphine mais mieux toléré : dépression respiratoire, nausées, vomissements inférieures à la morphine Spasmolytique de type musculotrope sur les bronches, utérus, intestins et vaisseaux Hypnotique : inférieur à la morphine
Indications thérapeutiques	Douleurs intenses spécialement : spasmes (coliques hépatiques, coliques néphrétiques, douleurs post-opératoires, douleurs du cancer) Analgésie obstétricale
Dérivés	Anilides (-fentanil) : Fentanyl = chef de file Conservation du cycle pipéridine et la présence de la fonction amide, phényl et méthyle Toujours même interaction avec Rc morphinique = Asp du Rc avec Ammonium du Fentanyl Synthèse : à partir de la pipéridone - SN2 - Formation imine : cétone + amine - déshydratation - Réduction imine : par un hydrure H ⁻ - Amidification : addition-élimination 
Caractères	pKa = 8,6 ; logP = 4,05 ; Pharmacopée : base – citrate ; Caractère basique (monovalent) : dosage par HClO ₄ /AcOH
Emploi	Agoniste morphinomimétique pur, agit essentiellement sur les récepteurs morphiniques μ . Substrat P-gp (efflux) +/- et transporteur d'influx Activité analgésique très puissante (x50 par rapport à la morphine), d'action très rapide et brève (action en 2min, effet durant 45 min) Effet déprimeur respiratoire très marqué : peut être antagonisé par la naloxone Non hypnotique Utilisation : anesthésiologie IV (enstésologie potentialisé et neuroleptanalgie), traitement des accès douloureux paroxystiques (= exacerbation passagère d'une douleur chronique par ailleurs contrôlée par un traitement de fond, administration par voie orale transmuqueuse) et traitement des douleurs chroniques sévères (patch)
Liaisons	Interaction ionique avec Asp III :08 Liaison H avec Thr II :16 Autres : Ile VI :16, Leu VII :09 et Ser III :15
Analogues au Fentanyl	Alfentanyl : activité réduite par rapport au fentanyl, analgésique central réservé à l'anesthésie, action rapide et de courte durée Sulfentanyl : tiophène 5 à 10 fois plus actif que le fentanyl, analgésique réservé à l'anesthésie et réanimation Rémifentanyl : agent analgésique, analgésie des patients ventilés en unité de soins intensifs 
MORPHINOMIMETIQUES DE SUBSTITUTION : Méthadone	
Structure : Méthadone Issu de la série de la péthidine avec deux modifications : - Ouverture du cycle pipéridinique → Cycle potentiel, diphenyle, énantiomère R actif, substrat racémique de la P-gp - Présence d'ester et d'aromatique Agoniste des récepteurs opiacés μ : antagoniste NMDA (acide N-méthyl-D-aspartique) et inhibiteur de la recapture de la sérotonine. Propriétés analgésiques et antitussives. Propriétés euphorisantes faibles (faible risque d'addiction) Propriétés pharmacologiques : Effets analgésique un peu plus puissant que la morphine mais plus toxique → Dépression respiratoire, nausées et vomissements intermédiaires entre péthidine et morphine Effet spasmolytique inférieur à la péthidine. Pas d'effet hypnotique Emplois : - Sirop : traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique - Gélule : en relais de la forme sirop chez des patients traités par la forme sirop depuis au moins 1 an et stabilisés Effets indésirables : - Les plus sévères : dépression respiratoire, hypotension sévère, arrêt respiratoire, choc, arrêt cardiaque - En phase d'entretien : hypersudation, nausées, constipation	
ANALGESIQUES MINEURS (OPIACEES FAIBLES)	
Codéine, Dihydrocodéine, Tramadol : analgésiques opioïde à action centrale, agoniste avec une affinité plus élevée pour les récepteurs μ . Autres mécanismes : effet monoaminergique central (contrôle de la transmission nociceptive centrale)	
ANTAGONISTES MORPHINIQUES	
Antagonistes purs	Naloxone : antagoniste de la morphine très puissant (récepteur μ ++, δ , κ), utilisation comme antidote spécifique contre la dépression respiratoire induite par la morphine et les morphinomimétiques Naltrexone : antagoniste pur plus puissant que la naloxone Pharmacophore : Naltrexone : - « Message » tyramine : interaction ionique avec Asp III :08, liaison H avec His VI :17 - Résidu aromatique qui tabilissent la partie hydrophobe Trpv :10, Phe V13 et Trp VI :13 
Analgésiques opioïdes mixtes	Nalbuphine : antagoniste pour le récepteur μ et agoniste pour le récepteur κ . Utilisé pour les douleurs intenses et rebelles aux antalgiques non morphiniques. 
ANTIDIARRHEIQUES : Lopéramide et Racécadotril	
Lopéramide (Imodium®) : voir orale, effet local uniquement. Analogue structural des opiacés des récepteurs μ . Peu résorbé par voie digestive, métabolisme hépatique (+ élimination par la bile), élimination dans les fèces. Effet local uniquement → Antisécrétoire intestinal pur (diminution de l'hypersécrétion intestinale d'eau et électrolytes), ralentissement du transit colique. Effet rapide et durable. Racécadotril (Tiorfan®) : inhibiteur des enképhalinas intestinales. Prodrogue. Désacétylation de sa fonction active.	

MEDICAMENTS ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROÏDIENS (AINS)

GENERALITES

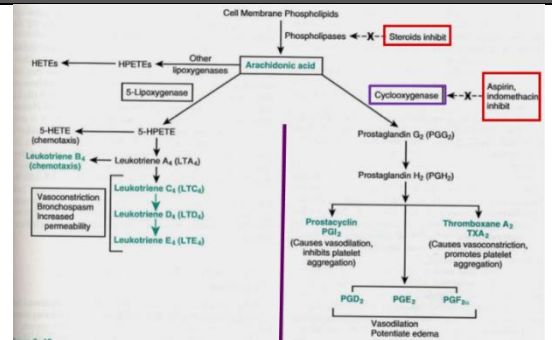
Développement des AINS : éviter les nombreux effets indésirables des anti-inflammatoires stéroïdiens

Propriétés communes des AINS

- Diminution de la réaction inflammatoire au stade aigu et chronique
- Effet pharmacologique triple : anti-inflammatoire, antipyrétique, analgésique
- AINS dénués d'action stéroïdienne (glucocorticoïde)
- Inhibition de la synthèse des prostaglandines

Mode d'action : bloquent la biosynthèse des PG par inhibition des cyclo-oxygénases COX-1 et COX-2 (Action sur COX-2 → anti-inflammatoire ; Action sur COX-1 → effets indésirables)

Médiateurs locaux : médiateurs lipidiques



Introduction

Aspirine	Diclofénac	Indométacine	
Ibuprofène	Acide niflumique	Piroxicam	Célécoxib

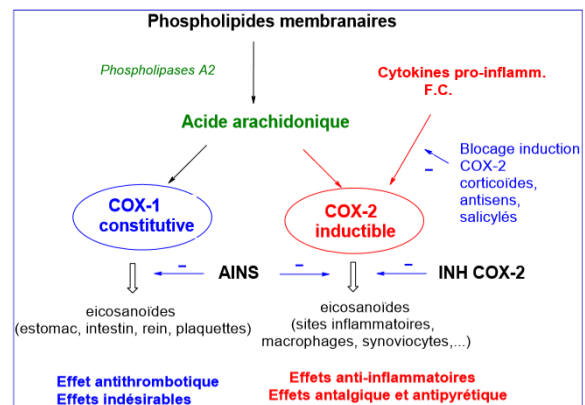
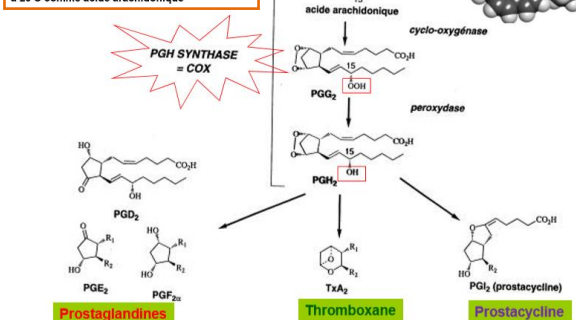
Les CycloOxygénases (COX) favorisent la transformation de l'Acide Arachidonique en PGG2. Les PGG2 deviennent ensuite du PGH2 qui peuvent donner :

- Des prostaglandines (PGE2, PDD2, PGF2α) : vasodilatation et oedème (= inflammation)
- Du thromboxane A2 (TXA2) : vasoconstriction et augmentation de l'agrégation plaquettaire
- Des prostacyclines (PGI2) : vasodilatation et diminution de l'agrégation plaquettaire

Phase d'amplification : médiateurs locaux = médiateurs lipidiques

Cascade arachidonique : COX et peroxydase

Eicosanoïdes (grec ancien *εἴκοσι* « vingt ») = dérivés d'oxydation d'acides gras polyinsaturés à 20 C comme acide arachidonique



Inhibition de COX1 : **antithrombotique**

Inhibition de COX2 : **anti-inflammatoire + antipyrétique**. Problème : inhibiteurs sélectifs de la COX-2 réduisent la formation de prostacycline PGI2, sans altérer l'inhibition du thromboxane plaquettaire → **risques de survenue de maladies cardio-vasculaires et risque accru d'incidents cardiovasculaires**

Inflammation, COX

- COX-1 permet de synthétiser préférentiellement les prostaglandines participant à la protection de la muqueuse gastro-duodénale et à l'agrégation plaquettaire (effet pro-agrégant)
- COX-2 permet de synthétiser préférentiellement les prostaglandines impliquées dans la réaction inflammatoire et dans l'agrégation plaquettaire (effet anti-agrégant)
- la COX-1 et la COX-2 sont aussi responsables de la synthèse de prostaglandines qui contribuent à la régulation de l'hémodynamique intra rénale, dans le but de maintenir la perfusion glomérulaire.

Structure des COX : protéines membranaires formées de 2 monomères identiques avec 3 domaines (EGF-like, domaine de liaison membranaire et pôle catalytique (site peroxydase héminique))

Acides aminés essentiels : ⚠

- Arg120 (Guanidium → liaison ionique avec COOH de l'acide arachidonique)
- Glu524 (maintien ionisation Arg120)
- Ser 530 (Aspirine va acétyler cet AA sur CH2-OH → empêche acide arachidonique d'accéder au site catalytique)
- Tyr 385 (site actif des COX : Tyr transformée en radicale → Transformation de l'acide arachidonique en PG)
- Tyr 355 (maintien rétrécissement du canal + liaison H avec l'acide arachidonique)

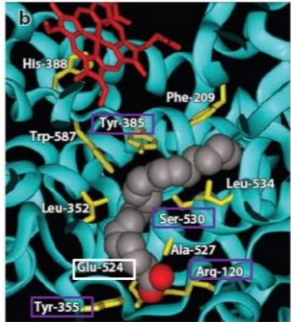
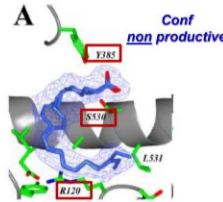
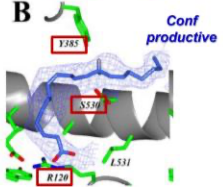
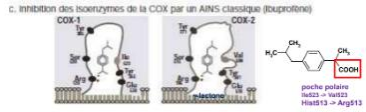
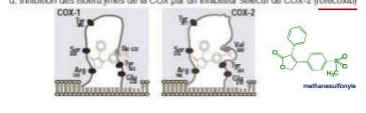
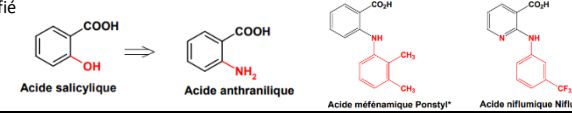
Différence entre COX 1 et 2 :

- Ile 523 dans COX1 → Val 523 dans COX2 (Démasque une poche polaire pour COX2)
- His 513 dans COX1 → Arg 513 dans COX 2
- COX2 est plus large (poche polaire découverte)

Présence d'un long canal long, étroit (à l'entrée) et hydrophobe dans chaque dimère (Ser530 acétylée bloque ce canal)

Ligand des CycloOxygénase = Acide Arachidonique (20 C)

COX-1	COX-2
Gène Acides aminés Régulation	Chromosome 9, 22 kb 599 Expression constitutive X 2-4 (vasopressine, thrombine)
Spécificité cellulaire Glucocorticoïdes	Expression inducible X10-100 cytokines, Facteurs de croissance, LH, FSH tissus inflammatoires Follicules ovariens
Rôles proposés	enzyme de ménage produit prostaglandines pour maintien de la physiologie normale + première phase inflammation
	enzyme d'adaptation et de différenciation produit prostaglandines pour amplification réaction inflammatoire + ovulation et mitose

Interactions COX - AA	Présence d'un long canal long, étroit (à l'entrée) et hydrophobe par lequel rentrent AINS et AA , (Ser530 acétylée bloque ce canal)	
	 COX1 + acide arachidonique AA placé dans le site actif de l'enzyme avec la tête polaire située vers le bas Arg 120 (liaison ionique avec COOH de l'AA) Glu 524 (maintien de l'ionisation de Arg 120) Ser 530 (cible de l'aspirine qui va l'acétyler) Tyr 385 (site actif : tyrosine catalytique , à l'origine de l'oxydation de l'AA) Tyr 355 (liaison H avec acide arachidonique et rétrécissement du canal) AA hydrophobes	COX2 + Acide Arachidonique RX : AA ds conformations différentes ds les 2 monomères • Conf catalytiquement productive B • Conf non productive A liaison AA inverse ds le canal CO₂ interact avec Tyr 385 et Ser 530 et extrémité hydrophobe à l'ouverture du canal R Arg 120 (l ionique avec COOH) S Ser 530 (CH₂OH → acétylation de AAS) Y Tyr 385 (site actif) Y Tyr 355 (liaison H avec acide et rétrécissement du canal) AA hydrophobes  
Mécanisme d'action	INHIBITION COX 1 et 2 Structure des AINS similaire à celle de l'acide arachidonique (= 1 pôle acide qui mime la fonction acide carboxylique, 1 pôle hydrophobe qui mime la chaîne carbonée hydrophobe). Ex : Flurbiprofène dans canal COX Mécanisme d'action de l'Aspirine : Acétylation de Ser530 (Acide arachidonique ne peut plus rentrer dans canal), interactions covalentes (transfert de l'acétyle de l'aspirine sur la Ser530 qui sera donc acétylée) Inhibition des COX 1 et 2 par AINS : Rofécocib = possède groupement sulfone en plus, ce qui lui confère sa spécificité pour COX2 La partie sulfone va se loger dans poche polaire (idem Célécoxib)  	
DERIVES SALICYLES : Acide acétylsalicylique		
Aspirine : mécanisme d'action différent des AINS : acétylation de la Ser530 du site actif		
DERIVES ANTHRANILIQUES (FENAMATES) : Acide niflumique		
Structures	Analogie entre l'acide salicylique et l'acide anthranilique : azote arylé, acide libre ou estérifié Acide niflumique (Nifluril®) : chef de file Remplacement de OH de l'AS par NH₂ → Acide anthranilique Pharmacomodulation → Acide méfénamique + Acide Niflumique (Nifluril®) 	
Caractères	Polymorphisme, soluble dans l'éthanol, pK=7,5 et fluorescence	
Contrôle analytique	Identification : F °C, UV, IR, chauffage dans H₂SO₄ (bleue) Essai : substances apparentées (CLHP), phosphates, trifluorométhylaniline Dosage : par NaOH (car COOH)	
Indications	Traitement symptomatique des polyarthrites rhumatoïdes, certaines arthroses douloureuses et invalidantes et des rhumatismes abarticulaires (tendinites)	
Effets indésirables	Analgésique au cours des manifestations inflammatoires dans les domaines ORL et stomatologique	
Effets indésirables	Effets gastrointestinaux : nausées, diarrhées, vomissements, ulcères, perforations, ... d'autant plus fréquents que la posologie utilisée est élevée et la durée de traitement prolongé Réactions d'hypersensibilité : dermatologiques (rash, urticaires, syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell rares), respiratoires (crises d'asthmes chez certains sujets, notamment allergiques à l'aspirine et aux autres AINS) et générales (malaise général) Cas de l'acide méfénamique : troubles hématologiques si traitement de longue durée	
ACIDES ARYLCANOÏQUES		
Acides arylacétiques		
Structures	Diclofénac : dérivés de l'acide homoanthranilique. La fonction acide est séparée du benzène par un CH₂ (Voltarène®, Xenid®, Voldal®) Un des AINS le plus vendu en France. Eloignement du COOH du benzène par un CH₂ → Activité anti-inflammatoire +++ Acéclofenac : pas promédicament, plus efficace, meilleure tolérance, demi-vie plus longue, plus actif sur COX2 que COX1	
PK	Bonne absorption, Demi-vie plasmatique : 2h. Oxydation sur le noyau aromatique	
Indications	Rhumatismes inflammatoires chroniques, rhumatisme inflammatoire chronique infantile, sciaticque et lombalgie aiguës, rhumatisme inflammatoire en poussée aiguë	
Effets indésirables	Mêmes que les AINS	
Emploi	Convulsions, irritabilité, colites	
Emploi	Comprimés gastro-résistants, LP	
Acides indol-alcanoïques et analogues non indoliques		
Structure	Indométacine : AINS le + actif (et le plus toxique !) Synthèse : noyau indole par réaction de Fischer et azote indolique benzoylé L'objectif est tjr de séparer COOH de la partie aromatique (par CH₂). Introduction d'un Indole (car sérotonine en possède un et rôle présumé de sérotonine dans inflammation) Indométacine a servi de base pour développement d'AINS avec MOINS d'EI et + Analgésique → -profènes	
Caractères	Insoluble dans l'eau, plus ou moins soluble dans les solvants organiques. pKa = 4,5 → caractère acide mais formation de sel impossible (base NaOH, KOH → hydrolyse immédiate)	
Contrôles analytiques	Identification : F (polymorphisme), IR, UV, réactions colorées Essai et dosage : recherche des substances apparentées par CCM. Fonction acide : dosage par NaOH dans l'acétone sous azote (à froid pour protéger l'amide)	
Indications	Traitement symptomatique au long cours de rhumatismes inflammatoires chroniques certaines arthroses invalidantes et douloureuses Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des rhumatismes abarticulaires, des arthrites microcristallines, des radiculalgies sévères et arthroses Activités analgésiques et antipyrétique supérieures à celle de l'aspirine.	
Effets indésirables	Retrouvés dans 35-50 % des cas. Troubles classiques des AINS avec : - Troubles neuropsychiques et neuro-sensoriels (troubles de la vigilance, sommeil) - Troubles oculaires ("brouillard visuel") - Accidents rénaux (néphrite), hépatiques (rares) et sanguins - Accidents allergiques : cutanés, éruptions cutanées (syndrome de Lyell)	

Acides arylpropioniques (-profènes) : Ibuprofène

Acide Arylpropionique : Aryl = Aromatique, Prop = 3 carbones, ique = COOH

Ibuprofène : Acide-2-(4-isobutyl-phenyl)-propionique

Structure des Profènes : Aromatique = partie lipophile, un C entre aromatique et COOH, un Me en plus → C* en plus.

Clométacine : Suppression de l'Amide (→ Analgésique seulement)

Simplification de la structure → Séparation Anti-inflammatoire/Analgésique

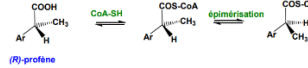
Bio isostérie : Conservation du Noyau aromatique + Cétone

Issu de Pharmacomodulation de l'Indométacine (Indocid®)

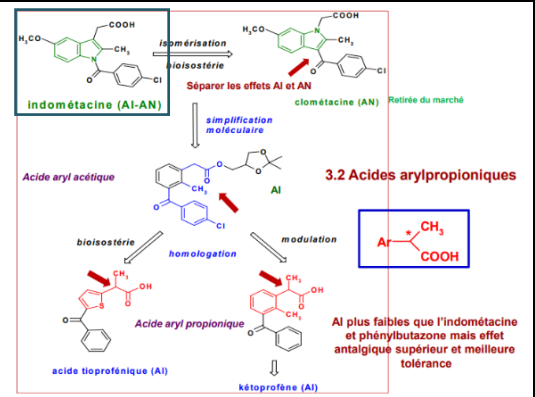
Obtention d'anti-inflammatoires plus faibles que l'Indométacine, mais avec effet antalgique PLUS FORT et MEILLEURE TOLERANCE.

Autre intérêt : bonne absorption VO

Les profènes possèdent un carbone asymétrique : **seul l'énantiomère S est actif**. Mais commercialisation du racémique (car épimérisation du R → S in vivo = tautomérie céto-énolique)

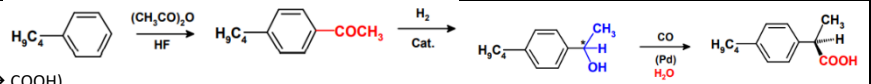


(R)-profène



Synthèse

1. Acylation avec Ac2O (anhydride acétique)
2. Hydrogénation Catalytique (avec H2)
3. Réaction d'insertion avec Pd = Carbonylation (on enlève OH du C* et on Ajoute C=O puis H2O sur C=O → COOH)



Caractères

pKa = 4,4-5,2. Insoluble dans l'eau, soluble dans CH2Cl2 et milieu basique

Contrôles analytiques

Identification : UV, IR, CCM

Essai : aspect de la solution basique, pouvoir rotatoire, substances apparentées (CLHP)

Dosage : NaOH

PK

Demi-vie plasmatique : 2h, élimination complète en 24h

Emploi

AINS et antalgique d'intensité modérée (200mg)

Affections chroniques dans le système ostéo-articulaire inflammatoire et surtout arthroses (400mg)

Effets indésirables et autres profènes

Précautions d'emploi générales aux AINS. Indications identiques des autres AINS. Effets indésirables : accident grave d'agrégation plaquettaire, accidents digestifs

Flurbiprofène : affections ORL - dysménorrhées ; réservé à adulte

Kétoprofène : AINS et antalgique réservé aux adultes

Acide tiaprofénique : effets indésirables : malaise général avec hypotension

Naproxène : (sel de Na) t½ vie plasm : 13 à 14 h → troubles neurologiques chez les enfants (p> 25 kg)

OXICAMS

A rencontré un large succès mais **accidents sévères** (notamment **cutanés** : syndrome de Lyell)

→ Retrait du marché de deux spécialités.

Piroxicam (Feldène®, Brexin®) : chef de file.

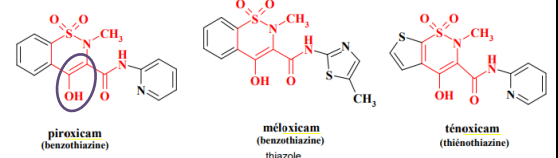
Structure = Benzothiazine (Cycle à 6 avec 1 S et 1 N) + **énol** (avec H acide : pKa=6,3).

Demi-vie = 50-70H

Complexe Piroxicam-Cyclodextrine dans l'organisme, rapidement dissocié dans tube digestif.

Ténoxycam (Tilcotil®) : bioisostère

Méloxicam (Mobic®) : thiazole. Différence = **Action inhibitrice préférentielle sur la COX-2** (meilleure efficacité et EI ↘)



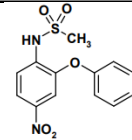
COXIBS

1ère génération

Nimésulide : chef de file. Premier produit utilisé en thérapeutique mais peu sélectif in vivo.

Possède un groupement sulfonamide (S liée à NH et 2 doubles liaisons avec O).

Toxicité hépatique. Utilisé que dans les douleurs aiguës et dysménorrhées primaires en seconde intention.



nimésulide Nexen®

2ème génération : Célexcoxib (chef de file)

Structure

Rofécoxib retiré du marché aujourd'hui

Toujours un groupement sulfonamide sur **célexcoxib**, relié à grpement aromatique + pyrazole + trifluorométhyle = CF3 + autre aromatique

Parécoxib : N-propionyl-benzènesulfonamide. **Prodrogue de Valdécoxib**. **Premier AINS anti-COX2 injectable** (plus récemment : etoricoxib)

Traitement à court terme des douleurs post-opératoires

On a vu que COX2 avait poche + large avec un site polaire : c'est le groupement sulfonamide qui va s'y fixer.

Intérêt

Inhibiteur préférentiel de COX-2 (synthèse des prostaglandines) et n'inhibent pas COX1 → Risque d'ulcères gastroduodéaux moindre !

Indications

Soulagement des symptômes dans le traitement de l'arthrose ou de la polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante.

Réservé à l'adulte de plus de 16 ans

Absence d'effets antiplaquettaires → ne peuvent se substituer à l'acide acétylsalicylique dans la prévention des maladies cardiovasculaires thromboemboliques

Effets indésirables

- Risques de survenue de maladies cardio-vasculaires et risque accru d'incidents cardiovasculaires → Les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 réduisent la formation de prostacycline, sans altérer le thromboxane plaquettaire.

- Effets gastro-intestinaux : réactions dermatologiques, respiratoires (crises d'asthme), céphalées, vertiges, somnolence

Contre-indications

Classiques : allergie, ulcère gastro-duodéal, insuffisances hépatiques, dernier trimestre de grossesse, allaitement

Association déconseillée : autres AINS, anticoagulants oraux ou injectables, stérilet, Lithium, méthotrexate à fortes doses

Indications pour le nimésulide : réservé au traitement douleur aiguë et dysménorrhées primaires, en seconde intention.

COMPARAISON DES ACTIVITES ET CONCLUSION

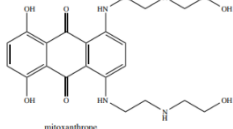
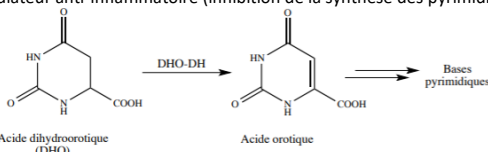
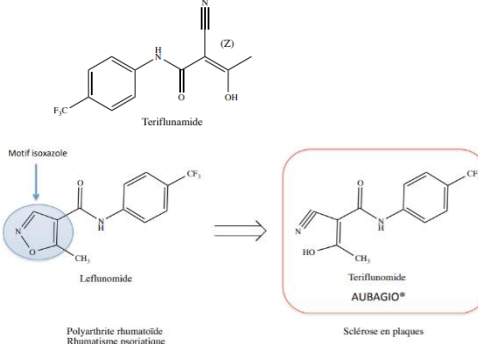
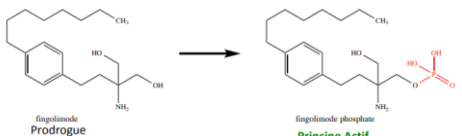
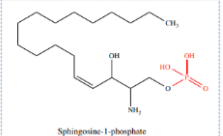
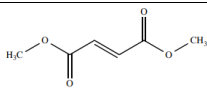
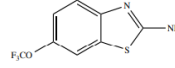
Analgésique/Antipyrétique/Anti-inflammatoire

Conclusion AINS :

- Médicaments symptomatiques qui possèdent grande diversité chimique
- Inhibent TOUS la COX2 (isoenzyme 2 de cyclooxygénase)
- Possèdent tous 3 activités : Analgésique, Antipyrétique, Anti-inflammatoire
- Possèdent de Fréquents EI, pour la plupart bénins
- MAIS ils peuvent avoir des complications graves, en partie évitables (surdosage ++)

si on suit quelques règles simples

AINS	Sélectivité COX2	Série	Exemple	AN	AP	AI
Flurbiprofène	< 5 fois	Salicylés	aspirine	++	++	++
Kétoprofène	< 5 fois	Acides fénamiques	acides niflumique	++	++	++
Indométacine	< 5 fois	acides arylacétiques	diclofénac	++	++	+++
Aspirine	< 5 fois	acides arylpropioniques	ibuprofène	++	++	++
Naproxène	< 5 fois		flurbiprofène	++	++	++
Ibuprofène	< 5 fois		kétoprofène	++	++	++
acide niflumique	< 5 fois		acide tiaprofénique	++	++	++
piroxicam	< 5 fois		naproxène	+++	++	++
diclofénac	< 5 fois					
nimésulide	5 - 50 fois	acides indolalcanoïques	indométacine	++	++	++++
célexcoxib	5 - 50 fois		sulindac	++	++	++
méloxicam	5 - 50 fois	Pyrazoles	phénylbutazone	+	++	++++
étodolac	5 - 50 fois	Oxicams	piroxicam	++	++	++++
Rofécoxib	> 50 fois					
Etoricoxib	> 50 fois					

TRAITEMENTS DE LA SCLEROSE EN PLAQUE ET SCLEROSE LATÉRALE MAYOTROPHIQUE	
INTRODUCTION	
Sclérose en plaques (SEP) Environ 100 000 personnes en France, entre 25 et 40 ans (+ 700 enfants) Touche majoritairement les femmes (75%) Maladie auto-immune (inflammation de la myéline) → Lésions inflammatoires avec démyélinisation = Plaques	Sclérose latérale amyotrophique (SLA) : Maladie de Charcot ou de Lou Gehrig Environ 10 000 personnes en France. Entre 50 et 70 ans Touche majoritairement les hommes Maladie non auto-immune (malgré une composante inflammatoire) → Mort des motoneurones → Décès du patient dans les 2 ans
SCLEROSE EN PLAQUES (SEP)	
GENERALITES	
Forme rémittente avec poussées (rémittente-récurrente) : 80% des cas, évolution par poussées (les symptômes peuvent disparaître), évolution imprévisible Forme progressive d'emblée (ou progressive primaire) : 20% des cas, après 40 et même 50 ans, évolution irréversible Forme secondairement progressive : forme rémittente qui « s'éteint » avec le temps, laisse place à une forme progressive, évolution irréversible Forme tardive : s'apparente aux formes progressives primaires, après 60 ans	
MEDICAMENTS DE LA SCLEROSE EN PLAQUES	
Immunomodulateurs	
Inhibiteurs de la topoisomérase II : Anthracyclines	Mitoxanthrone (Elsep®) : inhibiteur de la topoisomérase II = contrôle de la topologie de l'ADN. Traitement des formes de SEP agressives à haut risque évolutif. En deuxième intention (après l'interféron) car forte toxicité. Prescription réservée aux neurologues. Assurer une contraception Effets indésirables : nausées, vomissements, diarrhées, hémorragies gastrointestinales, fièvre, fatigue, toxicité médullaire (diminution des plaquettes et des globules blancs après chaque injection, leucémies potentiellement mortelles 4 à 5 ans après l'arrêt du traitement), insuffisance cardiaque, risque de stérilité masculine et féminine (après 35 ans), coloration bleu vert des urines, infections Administration en perfusion (IV) limitée à 6 perfusions. Doses définies en fonction de la surface corporelle. Dose maximale = 20mg 
Inhibiteurs de la DHO-DH ; Azides	Teriflunamide (Aubagio®) : indiqué pour les formes rémittentes. Inhibiteur sélectif de la dihydroorotate déshydrogénase (DHO-dH). Immunomodulateur anti-inflammatoire (inhibition de la synthèse des pyrimidines)  → Inhibition de la prolifération des lymphocytes B et T. Très tératogène : assurer une contraception Principe actif du leflunomide :  Effets indésirables : nausées, vomissements, diarrhées, amaigrissement, douleurs abdominales, douleurs articulaires et musculaires, hypertension artérielle, infections, toxicité médullaire (anémie, baisse des globules blancs). Tératogène jusqu'à deux ans après l'arrêt du traitement ! Incompatible avec l'allaitement
Modulateurs des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate : Sphingosines	Fingolimod (Gilenya®) : antagoniste des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate S1P1, S1P3 et S1P4. Rétention des lymphocytes dans le thymus et dans les ganglions lymphatiques. Réservé aux formes très actives (traitement de fond, monothérapie) Contre-indication : avec les pathologies cardiaques  Effets indésirables : maux de tête, toux, mal de dos, HTA, vertiges, essoufflement, amaigrissement, troubles de la NFS, fatigue, eczéma, infections. Le début du traitement s'accompagne d'une bradycardie parfois associée à un BAV 
Activateurs de la voie de transcription du facteur NRF2 : Fumarates	Fumarate de diméthyl (Tecfidera®) : activation des voies de transcription NRF2. Propriétés antioxydantes, immunomodulatrices et anti-inflammatoires Actif sur les formes rémittentes – récurrentes (SEP-RR) (traitement de fond, monothérapie) Effets indésirables : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, rougeurs, brûlures d'estomac, digestion difficile, baisse des globules blancs, infections, risques d'altération du fonctionnement du foie et des reins 
Interférons	Immunomodulateurs, Anti-inflammatoires Interféron beta-1a glycosylé : Avonex®, Rebif®, Plegridy® Interféron beta-1b non glycosylé : Betaferon®, Extavia® Administration par voie IM ou SC. Prescription réservée aux neurologues Obtenus par génie génétique. Réservé à SEP rémittente à haut risque évolutif. Diminution de 30% la sévérité des poussées Effets indésirables : syndrome grippal, nausées, vomissements, diarrhées, amaigrissement, anorexie, rougeurs, douleurs articulaires et musculaires, troubles du rythme, troubles hépatiques, dépression, confusion, anxiété, idées suicidaires, urticaire, œdème de Quincke (après injection), signes évocateurs d'hépatite, troubles de la NFS
Inhibiteurs des protéines d'adhésion : Anticorps	Inhibiteurs des protéines d'adhésions. Prescription réservée aux neurologues Natalizumab (Tysabri®) : anticorps anti-α4 intégrine, immunosuppresseur (s'oppose aux protéines d'adhésion) Alentuzumab (Lemtrada®) : anticorps anti-CD52, immunosuppresseur se liant au CD52 = antigène exprimé à la surface des cellules immunocompétentes. Hautement toxique = utilisation restreinte à la SEP-RR Ocrelizumab (Ocrevus®) : anticorps anti-CD20, immunosuppresseur (CD20 : antigène exprimé à la surface des lymphocytes B) Effets indésirables : maux de tête, vertiges, fièvre, diarrhées, fatigue, vomissements, douleurs articulaires, choc anaphylactique, troubles hépatiques, infections (zona, toux persistante, LEMP, herpès, ...) Risques de leucoencéphalite multifocale progressive (LEMP), complications graves pouvant être mortelles, surveillance de l'entourage Si apparition d'anticorps anti-natalizumab → Arrêter le traitement Les patients sous anticorps reçoivent une carte d'alerte
Autres stratégies	
Aminopyridines	Fampridine (Fampyra®) : inhibiteur des canaux potassiques, amélioration de la propagation du potentiel d'action le long des axones démyélinisés, amélioration de la marche Attention : risque de choc anaphylactique grave, infections urinaires, nausées, vomissement, vertiges, insomnies, anxiété... 
Acides aminés	Glutiramère (Copaxone®) : acide L-glutamique, L-alanine, L-lysine, L-tyrosine. Actif sur les formes rémittentes à haut risque évolutif Prescription réservée aux neurologues
SCLEROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE (SLA)	
Amino-2-benzothiazoles	Riluzole (Rilutek®, Teglutik®) : inhibition de la transmission glutamatergique, retarde le recours à la ventilation assistée, allonge la survie en moyenne de 3 mois = bénéfice très limité Prescription réservée aux neurologues Effets indésirables : asthénie, nausées, céphalées, étourdissements, anémie, neutropénie, réactions anaphylactiques 

ANTIVIRAUX

GENERALITES

Cycle de multiplication intracellulaire des virus et cibles de la chimiothérapie antivirale :

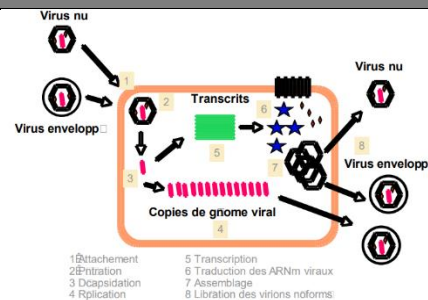
1. Attachement
2. Pénétration
3. Décapsidation
4. Réplication
5. Transcription
6. Traduction des ARNm viraux
7. Assemblage
8. Libération des virions néoformés

Buts d'un traitement antiviral :

- Traitement prophylactique : Pour éviter la réactivation d'un virus (HSV, CMV, VHB), Préexposition pour éviter l'infection d'un sujet, pris avant l'exposition (VIH), Post-exposition pour éviter l'infection d'un sujet après l'exposition (VIH)
- Traitement pré-emptif : Pour éviter l'expression clinique de la multiplication d'un virus (HSV, CMV, EBV)
- Traitement curatif : Pour éliminer un virus de l'organisme (grippe, VHC), Pour réduire les symptômes associés à l'infection (grippe), Pour retarder l'évolution d'une infection chronique (VIH, VHB)

Stratégies thérapeutiques :

- Monothérapie : Virus à ADN, génétiquement stable (HSV, VZV, CMV), Virus à l'origine d'infection aiguë (grippe)
- Associations thérapeutiques : Virus génétiquement très variables (VIH, VHC), Virus à l'origine d'infections chroniques (VIH, VHC) (→ Cibler différentes étapes du cycle de multiplication et Bloquer au maximum une des étapes)
- Eviter l'émergence de virus résistants



VIRUS DE LA GRIPPE

Inhibiteur de la pompe M2 : Amantadine

Structure : Amantadine (Mantadix®) : 1-aminoadamantane, VO

- Partie hydrophobe
- Amine : base forte (pKa = 10,7) → Formation de sel soluble dans l'eau

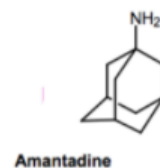
Mécanisme d'action : Inhibition de la pompe à protons de la protéine M2 → Inhibition de la **décapsidation**

Indications : Molécule administrée à titre préventif contre le virus de la grippe de type A chez les nourrissons vaccinés & les sujets à risque.

- Effet curatif controversé
- Traitement administré par VO & qui peut durer 10 jours à 5-6 semaines selon le contexte.

Effets indésirables :

- Effets neurologiques (céphalées, vertiges)
- Tératogène (donc contre-indiqué chez la femme enceinte)
- Effet antabuse avec l'alcool (l'alcool est contre-indiqué pendant le traitement)



Inhibiteurs de la neuraminidase

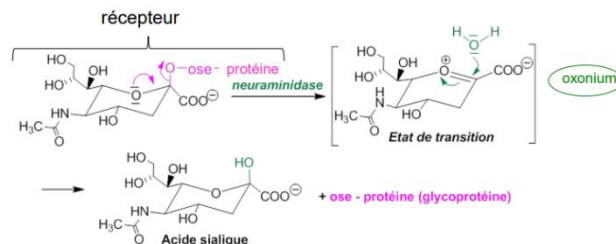
Ces inhibiteurs agissent sur le stade tardif du cycle de développement du virion, lors de la libération du virion néo-formé ; Celui-ci reste attaché à la cellule via son hémagglutinine qui se fixe sur son Rc (sur la cellule hôte) contenant de l'acide sialique. Le virion est normalement libéré par la neuraminidase qui clive la liaison virion-cellule pour qu'il puisse aller contaminer d'autres cellules.

De cette façon, en inhibant la neuraminidase on empêche la libération du virion & la propagation du virus. L'avantage de ces inhibiteurs c'est que leur cible reste stable et présente peu de mutations.

Au niveau moléculaire :

- Substrat naturel de la neuraminidase = Acide sialique à 6C ; En C2 un ose & un acide carboxylique qui se déprotonne au pH physiologique (COO⁻), en C4 un hydroxyle OH, en C6 un polyol (le glycerol) & un C5 un acetamide → Compose le Rc de la cellule hôte & se lie à la l'HA du virion par une liaison ose-ose en position 2.

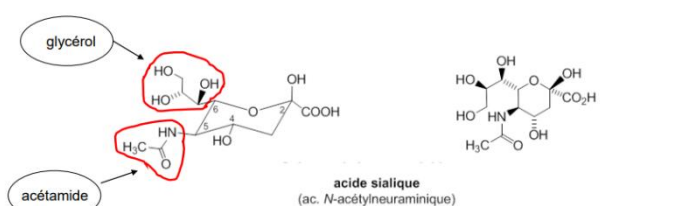
La neuraminidase clive cette liaison en libérant une molécule d'H₂ ; Ce qui se passe c'est que l'oxygène par effet mésomère donneur coupe la liaison C-O-Ose, ce qui permet de libérer l'ose-protéine. On obtient une molécule de transition, l'ion oxonium qui est très réactif à cause de la charge + que l'oxygène, ce qui le rend sensible à l'attaque d'H₂O en 2, et permet la libération de l'acide sialique.



Les différents sites catalytiques :

- Site 1 : Carboxylate interagit avec 3 arginines par liaisons ioniques
- Poche 1 : Le glycerol interagit avec un acide glutamique par des liaisons hydrogènes.
- Poche 2 : L'acetamide interagit par une liaison hydrophobe (methyl) & une liaison hydrogène (carboxyle).

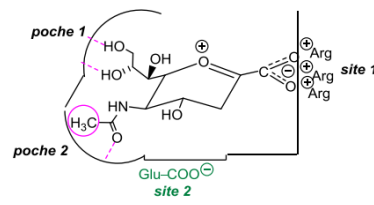
Les inhibiteurs de neuraminidase ont été obtenus par modélisation moléculaire pour avoir une structure analogue à la molécule de transition de l'acide sialique (pour empêcher la liaison acide sialique-NA). On a donc cherché des molécules qui interagissent de la même façon dans le site catalytique et qui ont une structure en livre avec des C sp².



Zanamivir (Relenza®) : 1ère molécule découverte avec toujours la fonction carboxyle en 2, le glycérol et l'acétamide. Par contre, remplacement de l'hydroxyle en 4 par un groupement guanidine qui se protone au pH physiologique et qui est donc capable d'établir des interactions avec l'acide glutamique par des liaisons ioniques.

Indications : Antineuraminidase, système pour inhalations, traitement curatif de 5 jours. C'est le 1er traitement curatif de la grippe ; Diminue la durée et les symptômes de 20 à 40%. Le TT doit être pris le plus tôt possible, dans les 2 jours après l'apparition des symptômes. Par contre, attention, c'est une molécule qui ne peut pas être prise par VO de par sa biodisponibilité trop faible → Voie Buccale sous forme de poudre à inhaler.

Effets indésirables : De par la forme (inhalation de poudre), il existe un risque de bronchospasme chez les asthmatiques ou les patients atteints de BCPD → C'est pourquoi on peut donner un bronchodilatateur d'action rapide en complément du traitement.



Oseltamivir (Tamiflu®) : Remplacement du glycerol en C6 par un ether de pentyle (isostère donc même encombrement stérique), & de l'hydroxyle en C4 par une amine tertiaire. Au pH physiologique le métabolite actif sera donc sous forme zwitterion après activation par les estérases plasmatiques (= prodrogue) ; Plus actif & moins d'EI que le ZANAMIVIR, d'où son utilisation préférentielle.

Indications : Antineuraminidase, gélules, traitement curatif de 5 jours.

Utilisé à titres préventif & curatif sur les virus A & B, le virus H1N2 chez les adultes et les nourrissons à partir d'1 an. En prévention son efficacité est de 90% s'il est utilisé assez tôt après le contact viral. En curatif il permet de diminuer la durée & les symptômes de la grippe, en particulier le portage nasal, et donc la source de contamination de l'entourage.

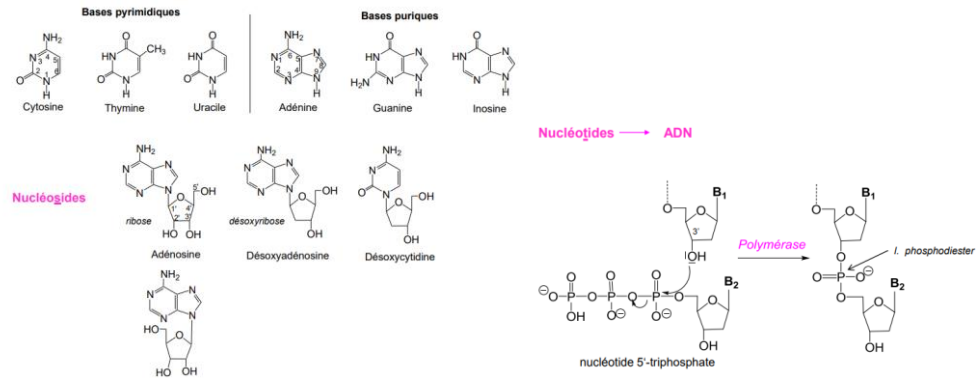
Chez les sujets ayant des facteurs de risque ayant été en contact avec un sujet ayant une grippe avérée : atteints de maladies pulmonaires ou cardiovasculaires, diabétiques, immunodéprimés

VIRUS HERPETIQUES

Introduction

Les nucléosides sont constitués d'une base pyrimidique ou d'une base purique ET d'un sucre. Les nucléotides sont des nucléosides phosphorylés. Ils constituent l'ADN en formant des chaînes de nucléotides reliés entre eux en 3' & 5' de leur sucre par un phosphate.

Rappel sur les bases de l'ADN



Généralités sur le mécanisme d'action : analogues nucléosidiques

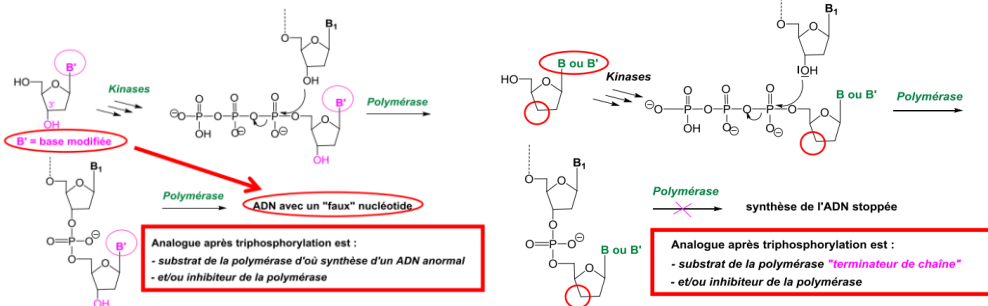
Le but de ces antiviraux est d'inhiber la polymérisation de l'ADN viral, et il en existe 2 concepts, les analogues **AVEC** ou **SANS OH en 3'**.

Analogues de nucléosides avec OH en 3' : Ici l'analogue est un nucléoside avec une base modifiée en 4' & un OH en 3'. Le nucléoside est phosphorylé sur le OH en 5' par une kinase, ainsi il y a une attaque nucléophile de l'oxygène d'un autre nucléoside formant une liaison phosphodiester permettant la polymérisation de l'ADN (processus normal), mais avec un faux nucléotide, d'où la synthèse d'un ADN anormal.

Analogues nucléosidiques sans OH en 3' : Dans ce cas la base sur le nucléotide est normale & la phosphorylation par une kinase en 5' est toujours possible car on a toujours un OH en 5' ; Par contre, la chaîne de polymérisation est stoppée car il n'y a pas d'OH en 3' & donc pas d'attaque nucléophile possible sur les nucléotides, ce qui stoppe la synthèse de l'ADN. On appelle ces molécules les terminateurs d'ADN.

1. Analogues avec un OH en 3'

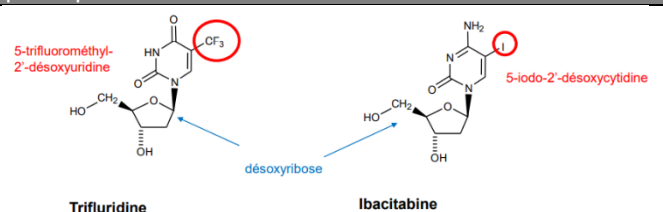
2. Analogues sans OH en 3' (le cycle peut être ouvert)



Analogues de nucléosides utilisés uniquement par voie locale

Trifluridine (Virophtha®) : 5-trifluorométhyl-2'-désoxyuridine. Indiqué dans la kératite herpétique. Autre indication : antitumoral en association avec Tipiracil

Ibicitabine (Cuterpès®, gel) : 5-iodo-2'-désoxycytidine. Indiqué dans l'herpès labial récidivant.



Analogues de nucléosides ou de nucléotides utilisés également par voie générale

Analogues de la guanosine

Structures :

- **Aciclovir** (Zovirax®, Activir®, ...)
- **Ganciclovir** (Cymévan®, Virgan®)

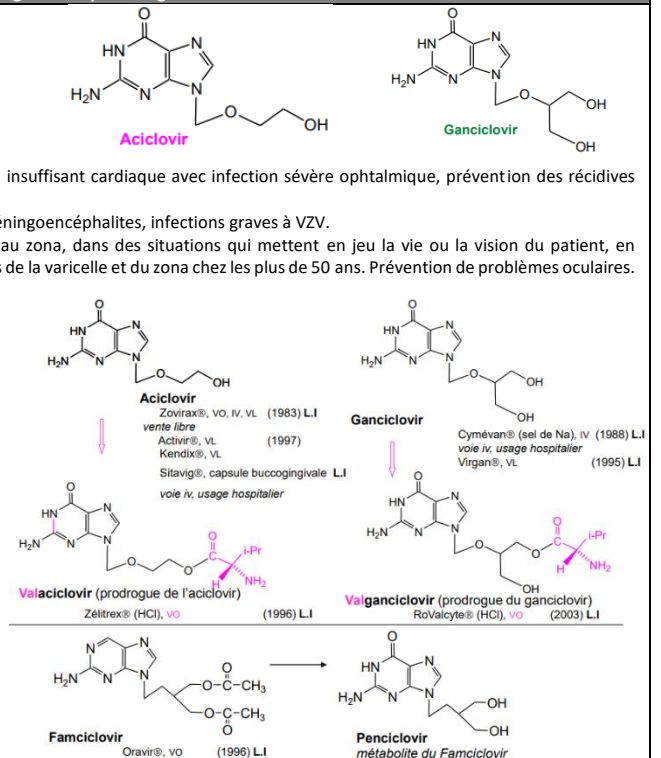
Indications :

- **Aciclovir** : premier antiviral dans le traitement de l'herpès labial. Par voie cutanée : herpès labial (crème) Par voie orale : prévention pour les HSV pour les adultes immunodéficients, insuffisant cardiaque avec infection sévère ophtalmique, prévention des récurrences oculaires, herpès génital récurrent (> 6 fois par an) Par voie IV : réservé à l'usage hospitalier pour des infections graves) HSV, méningoencéphalites, infections graves à VZV.
- **Ganciclovir** : en général le plus actif. Prévention des douleurs associées au zona, dans des situations qui mettent en jeu la vie ou la vision du patient, en particulier chez les immunodéprimés (SIDA, transplantés). Traitement du virus de la varicelle et du zona chez les plus de 50 ans. Prévention de problèmes oculaires. Prévention d'HSV chez les immunodéprimés

Prodrogues :

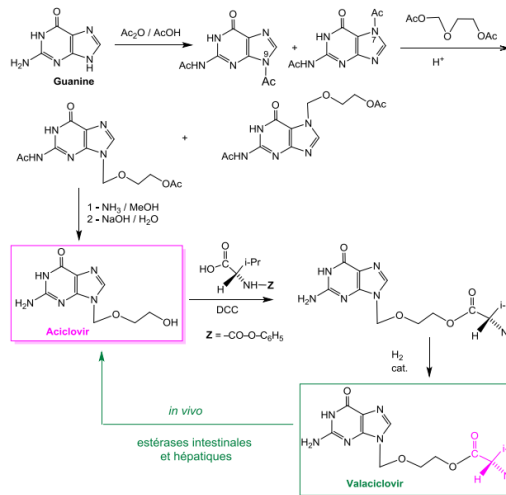
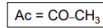
- **Valaciclovir** : prodrogue de l'aciclovir
- **Valganciclovir** : prodrogue du ganciclovir

Introduction d'un ester de valine (d'où le suffixe -VAL), ce qui a permis d'augmenter la lipophilie et donc d'améliorer le passage de la molécule dans la cellule. Ces prodrogues ne sont administrables que par VO, car elles ont besoin des estérases intestinales et hépatiques pour libérer la forme active.



Synthèse de l'aciclovir et du valaciclovir :

Synthèse de l'aciclovir et du valaciclovir



Propriétés physicochimiques :

- Guanine : base monovalente → Dosage par $\text{HClO}_4/\text{AcOH}$
- Absorption UV : détection après HPLC
- Aciclovir : Solubilité dans l'eau
- Valaciclovir : plus lipophile → forme chlorhydrate pour le rendre soluble dans l'eau

Biotransformations de l'aciclovir

L'aciclovir subit une mono puis une biphosphorylation (c'est un terminateur de chaîne car on n'a pas d'OH en 3', donc c'est un inhibiteur ADN dépendant) :

- 1ère phosphorylation par une kinase du virus
 - Les 2ème et 3ème phosphorylations se font par une kinase de la cellule hôte
- C'est ce qui va expliquer la sélectivité de l'aciclovir : L'aciclovir ne s'active que s'il y a la kinase virale, et il n'agit pas sur les cellules saines ; Cependant certains virus présentent une kinase mutée qui ne pourra pas agir sur ces médicaments.

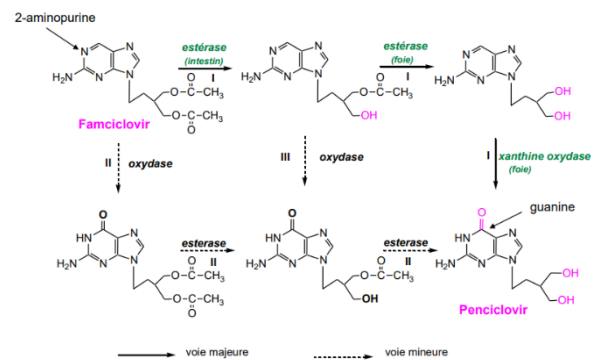
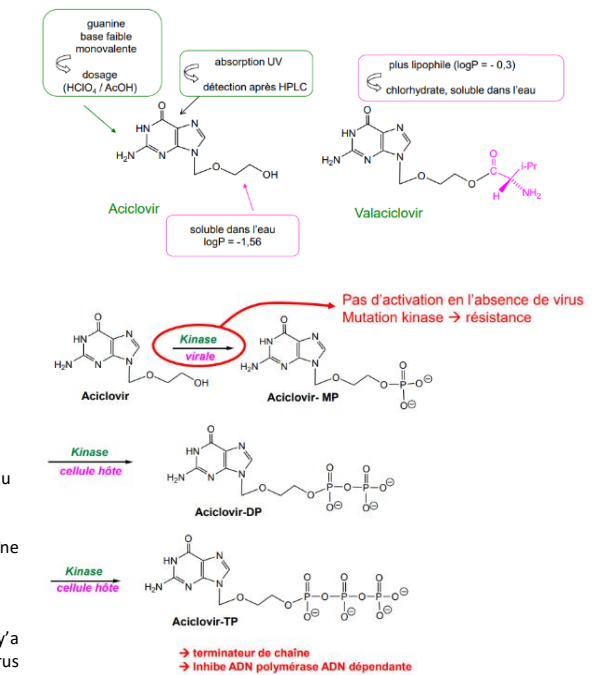
Biotransformations du famciclovir :

Il existe une 3ème molécule que l'on utilise sous forme de pro-drogue : Le famciclovir

Dans l'organisme, cette molécule subit 3 transformations pour donner la guanine :

1. Hydrolyse d'une fonction ester par des estérases hépatiques
2. 2ème hydrolyse par des estérases hépatiques
3. Oxygénation de la molécule par la xanthine oxydase hépatique, ce qui permet d'obtenir la guanine. Les propriétés du FAMCICLOVIR sont sa très bonne biodisponibilité et sa 1/2 vie très longue (jusqu'à 20H).

Il est indiqué dans le traitement du virus de la varicelle (VZV), Epstein Barr et dans la prévention des douleurs associées au zona chez les personnes de + de 65 ans.



Analogues de la cytidine

Cidofovir : Cytosine avec un sucre ouvert non phosphorylé et phosphonate (P lié à un CH2 et 3O différents d'un phosphate, c'est à dire d'un P lié à 4O). ATU, métabolite actif = cidofovir diphosphate..

Brincidofovir : prodrogue. Héxadécyloxypropyl-cidofovir.



Autre dérivé : Foscarnet

Mécanisme d'action : C'est un analogue du pyrophosphate dans lequel on remplace un des esters phosphoriques par un ester carboxylique.

On obtient une molécule trichargée utilisée sous forme trisodique. Cette molécule se fixe sur le site actif de la polymérase ADN dépendante, au même niveau que le pyrophosphate.

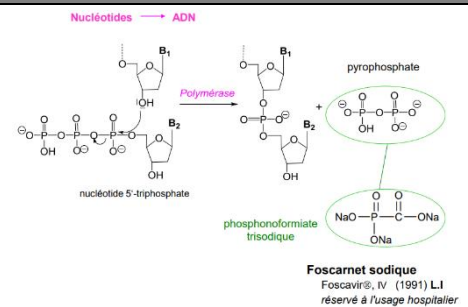
Indications : Molécule à large spectre sur les virus Herpes (HSV, VZV, EBV, CMV) et qui a aussi une activité sur l'hépatite B et le VIH (mais pas utilisée dans ces indications).

→ N'a pas besoin d'être phosphorylé donc intéressant pour les virus ayant une kinase mutée

→ Utilisé par voie IV dans les infections disséminées à CMV au cours du SIDA, ou lors d'une infection oculaire particulièrement importante, ou dans les encéphalites, ou alors éventuellement dans les TT d'attaque HSV lorsqu'on a une souche résistante aux autres TT.

Fixation non compétitive, sélective et réversible sur le site de liaison du résidu pyrophosphate présent sur l'ADN polymérase

Effets indésirables : IR irréversible → Réservé à l'usage hospitalier



Rappels sur l'efficacité clinique de la chimiothérapie anti-herpétique

	HSV	VZV	CMV	HHV-6
Aciclovir	+	+	(+)	-
Ganciclovir	-	-	+	+
Cidofovir	(+)	-	+	+
Foscarnet	(+)	(+)	+	+

VIH

Introduction : rappels

Voies de transmission :

- Transmission sexuelle : voie principale dans le monde. Rapport vaginaux, anaux, fellation
- Transmission par voie sanguine : toxicomanes par voie IV (partage de seringues et prostitution), sujets polytransfusés et hémophiles (recherche des Ac anti-VIH, Agp24 et ARN viral dans les dons du sang, facteurs produits par génie génétique), personnel médical ou paramédical par piqûre ou blessure accidentelle
- Transmission materno-fœtale : par échange de sang mère-fœtus pendant la grossesse et à l'accouchement ou par allaitement (risque à environ 20%)

Cycle de multiplication du virus

Le virus s'introduit dans la cellule en se fixant sur un Rc (D4). Comme c'est un rétrovirus, l'ARN viral est transcrit sous l'action de la transcriptase inverse.

Ensuite, l'ADN viral s'intègre au génome de la cellule hôte grâce à l'intégrase.

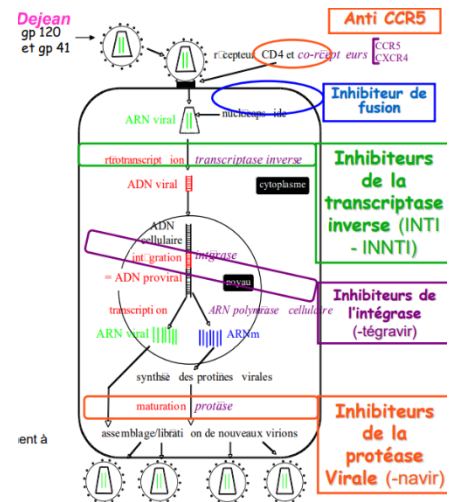
A ce stade, le virus peut rester quiescent pendant plusieurs multiplications de cellules sans se manifester jusqu'à un moment où sous l'influence de différents stimuli il va faire de la transcription du génome en ARN viral, la traduction de protéines virales, & maturation sous l'influence de protéase.

Puis production d'un nouveau virion et réinfection d'une autre cellule.

→ Découlent de ce cycle les ≠ cibles des antiviraux et leurs mécanismes d'action :

- Empêcher la fixation du virus sur la membrane de la cellule hôte
- Inhiber la fusion
- Inhiber la transcription
- Empêcher l'intégration
- Inhiber la maturation

Les antiviruses correspondants sont utilisés en polychimiothérapie pour agir à différents niveaux du cycle.



Sensibilité du VIH aux agents physicochimiques :

- Détruit par :
 - La chaleur à 56°C en 30 min
 - L'hypochlorite de sodium à 0,2% en 5 min, à 0,1% en 60min
 - L'éthanol à 20% en 10min, à 70% en 1min
 - Le glutaraldéhyde à 1% en 1h
- Résistant au froid, aux rayons UV, aux rayons X et gamma

Inhibiteurs de la transcriptase inverse

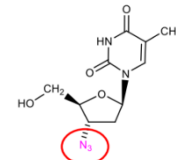
Analogues nucléosidiques (INTI)

Zidovudine (Rétrovir®, AZT (azidothymidine)) : en association avec Lamivudine +/- Abacavir

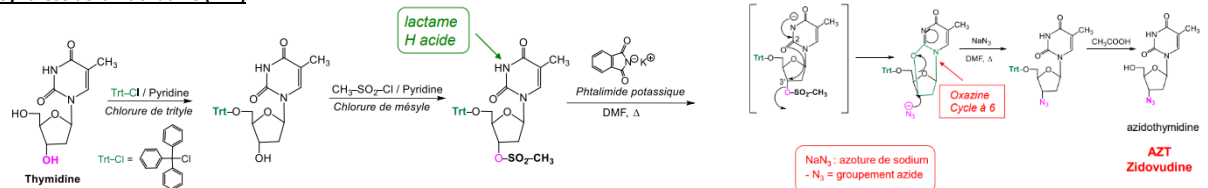
NaN₃ : azoture de sodium

-N₃ : groupement azide

Retenir sur l'AZT et pas le reste



Synthèse de la zidovudine (AZT) :



On part de la thymidine avec comme objectif de remplacer le OH en 3' par le groupement azide. Mais on rencontre 3 difficultés :

→ Présence d'un autre groupement en 5', qu'il va donc falloir protéger.

→ On pourrait, pour remplacer le OH en 3' par le groupement azide, faire une substitution nucléophile au niveau du C3', sauf qu'on veut que le OH soit au-dessus du plan (alpha), donc on ne peut pas faire une SN2, on obtiendrait le mauvais isomère et on ne peut pas faire une SN1 car on aurait un mélange de formes alpha et beta.

→ Le OH n'est pas un bon groupement partant, d'autant + qu'il est dans un sucre et que la chimie des sucres est compliquée.

- Donc on protège l'OH en 5' avec un groupement volumineux (le chlorure de Trityle) ; Ensuite on transforme l'OH en 3' en un meilleur groupement partant, càd en mesylate en faisant réagir dessus un chlore de mesyle. Dans ces 2 étapes on utilise de la pyridine pour récupérer les protons libérés.

- A ce stade, le problème de la stéréochimie n'est pas réglé → On a une pyrimidine dione avec une fonction lactame, et comme dans toute fonction lactame, le H est mobile, et il est d'autant plus mobile qu'il est entre 2 carbonyles, donc on va pouvoir l'arracher par une base, le phthalimide potassique.

- On forme un anion qui va pouvoir se délocaliser sur le O ; L'O- se trouve en bonne position pour réagir sur le C3' évitant ainsi la SN, et en se faisant obligatoirement sur le dessus du plan. Cette réaction se fait facilement car on crée de façon intermédiaire un cycle à 6 sommets qui est l'oxazine, et cette oxazine est particulièrement faible et va se rouvrir sous l'action de l'azoture de sodium.

- On obtient donc le groupement azide à la place du OH, et il suffit d'hydroxyler le groupement protecteur au niveau du OH en position 5' pour donner l'AZT.

Impuretés :

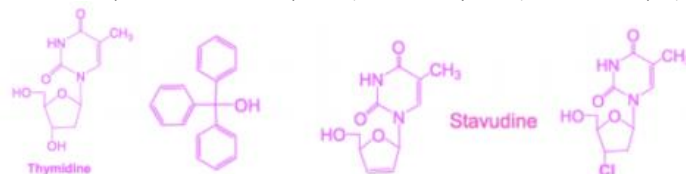
1^{er} composé : recherche de la **thymidine** car molécule naturelle qui va s'incorporer dans l'ADN et donc va diminuer l'efficacité du médicament.

2^{ème} composé (1^{er} à droite) : molécule hydrolysée

3^{ème} composé : réaction d'élimination. O-SO₂-CH₃ est un très bon groupe partant → Attaque de H sur le C voisin, puis départ du groupe partant.

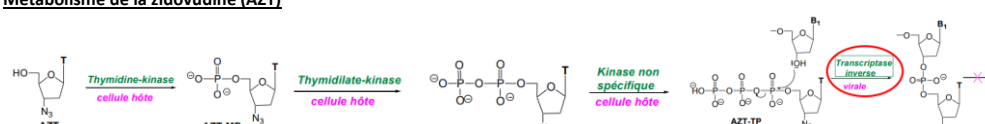
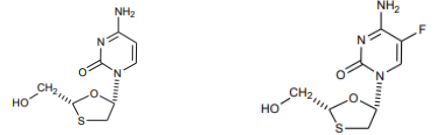
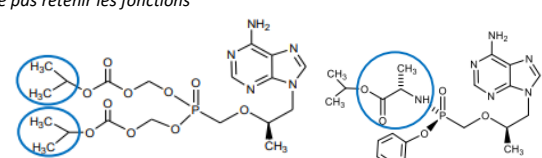
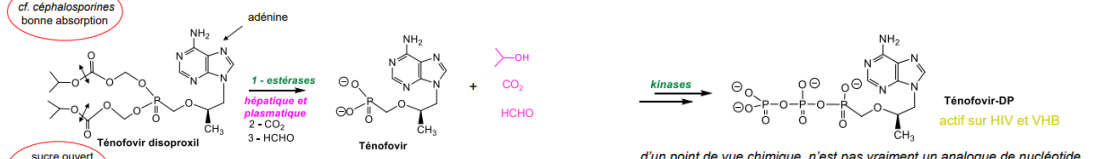
4^{ème} composé : reste de Cl dans le milieu réactionnel apr le chlorure de trityle → Réaction de substitution nucléophile

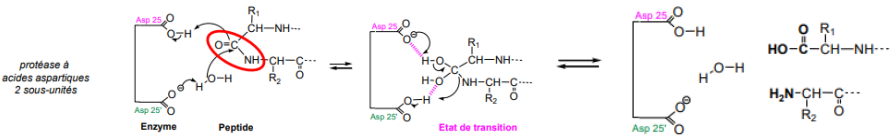
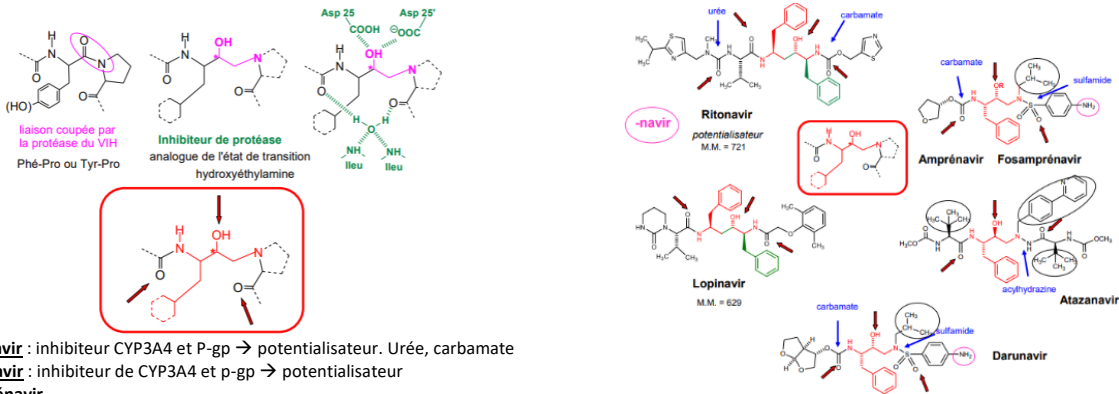
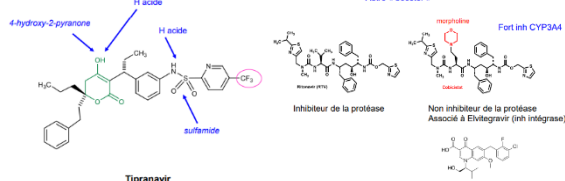
Recherche d'impuretés : avant-dernier produit (avant azidothymidine), NaN₃ très toxique (donc recherché)



Propriétés physicochimiques :

- Soluble dans l'eau (nucléoside : O et N forment des liaisons avec H₂O)
- Noyau aromatique donc spectre UV pour les dosages et séparation HPLC
- Carbones chiraux donc pouvoir rotatoire

	Métabolisme de la zidovudine (AZT)  Trois phosphorylations par des kinases de la cellule hôte (2 kinases spécifiques, et une non-spécifique) Puis introduction dans l'ADN sous l'action du polymérase, la transcriptase inverse du VIH Pas d'OH en 3', donc c'est un terminateur de chaîne Différences avec les antiherpétiques : La différence majeure est que la kinase qui fait la 1ère phosphorylation est ici une kinase de la cellule hôte ; Il y a tout de même une sélectivité d'action au niveau des cellules infectées car il n'y a pas de transcriptase inverse dans les cellules saines (il y a une différence suffisamment grande entre la polymérase humaine et la transcriptase inverse pour que les molécules n'agissent pas dans les cellules saines et pour que la molécule ne soit pas trop tox). L'AZT a une affinité 100 fois plus élevée pour la transcriptase inverse que pour la polymérase humaine. <i>C'est un terminateur de chimie. S'il y avait de la thymidine, on aurait une molécule qui s'incorpore (OH au lieu de N₃)</i> Cible : Inhibiteur de la transcriptase inverse Pharmacocinétique : - Administration par VO avec une bonne résorption (60-70%) - Bonne diffusion, même dans le LCR - Métabolisme au niveau de la fonction azide ; On soupçonne les métabolites de toxicité, en particulier au niveau de l'ADN mitochondrial - Elimination rénale ; demi-vie d'1h qui impose des prises répétées. Indications Avant, en monothérapie, mais on a observé une perte d'efficacité liée au développement de résistance des virus, qui peut être due à une modification de la transcriptase inverse. Actuellement en polychimiothérapie, ou chez la femme enceinte séropositive, ou chez le nourrisson (lorsque la charge virale de la mère est bien contrôlée, on peut donner de l'AZT seul au nourrisson). Il existe une forme IV réservée à des traitements à court terme, dans des cas particulièrement graves. Effets indésirables Ils sont fréquents et graves → Toxicité hématologique qui entraîne une anémie importante nécessitant de nombreuses transfusions, myalgies fréquentes, quelques cas d'hépatite et de pancréatite, & des problèmes de nausées, vomissements, anorexie & insomnies. → Rendent cette molécule intolérable pour un traitement à vie. En plus de ces effets indésirables, ne pas oublier que ce traitement fait partie de polychimiothérapies, et qu'il y a les effets cumulatifs des autres composés.
Autres analogues nucléosidiques	Structures Lamivudine : (2TC) : moins toxique, actif sur HIV et VHB, de série L Emtricitabine : en prophylaxie pré-exposition  Prodrogues d'inhibiteurs nucléosidiques de la TI (INTI) Abacavir (Ziagen®) : association avec Lamivudine +/- Zidovudine Ténofovir Disoproxil (Viread®) : VIH et VHB. <i>Fonctions diesters de l'acide carbonique couplé à une fonction ester de l'acide phosphorique.</i> En prophylaxie pré-exposition Ténofovir Alafénamide (Fumarate). <i>Analogue d'un amide d'un acide phosphorique clivé par des peptidases</i> <i>Ne pas retenir les fonctions</i>  Métabolisme du ténofovir disoproxil (prodrogue) <i>cf. céphalosporines bonne absorption</i>  <i>sucre ouvert fct phosphonate cf. didovir</i> Ténofovir-DP actif sur HIV et VHB <i>d'un point de vue chimique, n'est pas vraiment un analogue de nucléotide</i> Ténofovir-DiP avec 3 P car le Tenofovir à lui seul possède déjà un P.
Inhibiteurs non nucléosidiques (INNTI) <i>Ne pas retenir les structures</i> 2^{ème} génération : molécules plus étalées que la 1^{ère} génération, on cherche à avoir des interactions et augmenter l'affinité. Interactions DAPY – transcriptase inverse du VIH Tyr318 avec phényle : interaction aromatique-aromatique. Interaction soit parallèle (pi-pi en décalé) ou interaction en perpendiculaire → Pourtour du cycle plus pauvre en électrons que le noyau. Lys101 : soit liaison H avec NH, soit interaction pi-cations (lysine chargée +) Leu100 avec phényle : liaison hydrophobe	

Inhibiteurs de protéase	
Mécanismes de l'hydrolyse par la protéase du VIH	protéase à acides aspartiques 2 sous-unités  Réactions par catalyse générale. - On passe par un intermédiaire de molécule d'eau : l'aspartate va lier par liaison hydrogène le substrat. Si l'aspartate est lié négativement, en formant une liaison H, la charge négative va capter un H⁺ d'une molécule d'eau dans le site actif. En captant le H⁺, on transforme l'aspartate (base faible) en base forte avec un OH⁻ in situ. OH⁻ va faire une réaction d'addition-élimination. - On passe d'un C sp² à un C sp³. On a inversé : en bas une aspartate et en haut un acide aspartique NH⁻ est nucléophile et est une base forte : plus on doit éliminer une base forte, moins la réaction se fera. - Coupeure de liaison peptidique, 1 molécule H₂O, retour de l'acide aspartique et aspartate de l'enzyme.
Conception et structures	Inhibiteur de protéase : analogue de l'état de transition hydroxyéthylamine → (- Navir) La fonction amide va être transformée en éthylamine (sp² → sp³). C est lié à un OH et à un C sp³, cela va donner des liaisons hydrogènes par OH.  Ritonavir : inhibiteur CYP3A4 et P-gp → potentialisateur. Urée, carbamate Lopinavir : inhibiteur de CYP3A4 et p-gp → potentialisateur Amprénavir Fosampénavir Atazanavir Darunavir
Inhibiteur non peptidique de la protéase	Tipranavir (Aptivus®) : groupement 4-hydroxy-2-pyranone et sulfamide avec CF₃,  Autre « booster » : 