

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1
FACULTE DE PHARMACIE DE LYON

PHARMACIE CHIMIQUE

GUIDE DU COURS

4ème ANNEE
1994 - 95

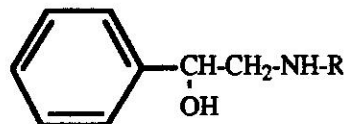
J. PARIS
N. WALCHSHOFER

Association Amicale des Etudiants en Pharmacie de Lyon
8, Avenue Rockefeller - 69373 LYON Cedex 08
Tél. : 78.74.40.37 - Fax : 78.77.71.58

MEDICAMENTS INTERFERANT AVEC LES RECEPTEURS ADRENERGIQUES

AMINO-ALCOOLS SYMPATHOMIMETIQUES

Tous ces composés possèdent la même structure de base, dérivée de la phényléthylamine :



Le noyau benzénique peut être porteur d'un ou de deux OH phénoliques.

La fonction amine est le plus souvent secondaire. La nature du substituant R influe sur la sélectivité des effets pharmacodynamiques : ainsi les dérivés où R est représenté par un radical isopropyle ou terbutyle ont un tropisme pour les récepteurs β (Ex. : Isoprénaline).

I - COMPOSES DIPHENOLIQUES

A - Adrénaline (Epinéphrine) et Nor-adrénaline

L'adrénaline est le type même des sympathomimétiques complets : sur une cellule effectrice, elle agit sur les deux types de récepteurs (α et β). Par contre la Nor-adrénaline agit surtout sur les récepteurs α .

Adrénaline sous forme d'ester pivalique (DIPIVERFRIN*)

B - Isoprénaline et dérivés

Ce sont des β -stimulants, surtout utilisés comme anti-asthmatiques :

- Isoprénaline : ISUPREL*
- Orciprénaline : ALUPENT*
- Salbutamol : VENTOLINE*, SALBUMOL* , EOLENE*, SPREOR*, Ass VENTIDE*
- Terbutaline : BRICANYL*
- Fénotérol : BEROTEC*
- Pirbutérol : MAXAIR*

II - COMPOSES MONOPHENOLIQUES

- Sympathomimétiques incomplets : 2 types

A - Dérivés métaphénoliques

- Phényléphrine : NEOSYNEPHRINE*
- Etiléfrine : EFFORTIL*

B - Dérivés paraphénoliques

- Baméthan : VASCULAT*
- Isoxsuprine : DUVADILAN*, (assoc.)
- Ritodrine : PRE-PAR*

III - COMPOSES NON PHENOLIQUES

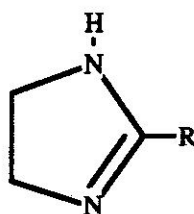
- Ephédrine :

Nombreuses associations : avec aspirine, caféine, phénobarbital, pholcodine
Formes locales : gouttes nasales, ex : RHINAMIDE*

IMIDAZOLINES ET APPARENTES INTERFERANT AVEC LES RECEPTEURS α

I - AGONISTES

Structure générale :



De la nature de R dépend le sens de l'activité :

- Si R est un substituant volumineux (> 8 à 10 atomes de carbones), on obtient des sympathomimétiques directs agissant sur le récepteur α ,

- Si R est un substituant hydrocarboné pas trop encombrant ou une arylamine, l'activité est inversée et l'on obtient des α -bloquants.

1 - Substances adrénérgiques ne passant pas la BHE

Ce sont des vasoconstricteurs :

- Tymazoline : PERNAZENE*
- Oxymétazoline : ILIADINE*, SINEX*
- Fénoxazoline en assoc DETURGYLONE*

2 - Agonistes α à action centrale

- Clonidine : CATAPRESSAN*
- Tolonidine : EUCTAN*
- Guanfacine : ESTULIC*
- Rilménidine : HYPERIUM* spécificité récepteur α_2

2 - ANTAGONISTES

- Prazosine : MINIPRESS*, ALPRESS LP*
- Alfuzosine XATRAL*

ADRENOLYTIQUES BETA - BETA BLOQUANTS

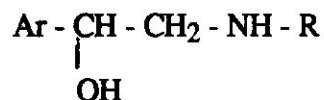
Analogues structuraux de l'isoprénaline mais antagonistes, ils se différencient de l'isoprénaline par la nature des substituants portés par le noyau aromatique.

Ce sont des amino-alcools, l'azote est substitué par une chaîne isopropyle ou tert-butyle (sélectivité vis-à-vis des récepteurs β).

Les bêta-bloquants se différencient les uns des autres par :

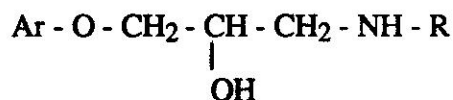
- leur cardiosélectivité, leur effet agoniste partiel,
- leur métabolisation et leur distribution dans l'organisme conditionnée par leur lipophilie.

I - PHENYL ETHANOLAMINE



- Sotalol : SOTALEX*
- Labetalol : TRANDATE* (α et β bloquants)

II - PHENOXYPROPANOLAMINES



1) Chef de file

- Propranolol : AVLOCARDYL*, AVLOCARDYL LP*, HEMIPRALON LP*

2) Dérivés benzéniques

- . Ortho-substitués
Oxprénoïol : TRASICOR*, TRASIPRESSOL* (assoc.), TRASITENSINE* (assoc.)

. Parasubstitués

Sélectivité β

Acébutolol : SECTRAL*

Metoprolol : LOPRESSOR*, SELOKEN*, LOGROTON* (assoc.)

Aténolol : TENORMINE*, BETA-ADALATE* (assoc.), TENORDATE * (assoc.)

Betaxolol : KERLONE*, BETOPTIC*

Bisoprolol : DETENSIEL*, SOPROL*

Celiprolol : CELECTOL*

3) Dérivés hétérocycliques ou polycycliques

Pindolol : VISKEN*, VISKALDIX* (assoc.)

Timolol : TIMACOR*, MODUCREN* (assoc.)

Tertatolol : ARTEX*

Nadolol : CORGARD*

III - β -BLOQUANTS UTILISES DANS LES COLLYRES

Timolol : TIMOPTOL*, GAOPTOL, DIGAOL

Métipranolol : BETANOL*

Cartéolol : CARTEOL*

Béfunolol : BENTOS*

Bétaxolol : BETOPTIC*

IV - ASSOCIATIONS

Associations-ND	β -bloquants	Autres composés
BETA-ADALATE*	Aténolol	Nifedipine
LOGROTON*	Metoprolol	Chlortalidone
MODUCREN*	Timolol	Amiloride, Hydrochlorothiazide
TENORDATE*	Atenolol	Nifedipine - LP
TRANSITENSINE*	Oxprenolol	Chlortalidone
TRASIPRESSOL*	Oxprenolol	Dihydralazine
VISKALDIX*	Pindolol	Clopamide

DCI	ND	Collyre	Lipophilie	t 1/2	β1
Acébutolol	SECTRAL		++	3-6	+
Alprenolol	APTINE		+++	2-4	0
Atenolol	TENORMINE		-	3-6	+
Befunolol	BENTOS	x	+		
Bétaxolol	KERLONE BEPTOPTIC	x	++	16-22	++
Bisoprolol	SOPROL DETENSIEL		+	10	+++
Cartéolol	CARTEOL MIKELAN	x x			0
Celiprolol	CELECTOL		-	5	+
Esmolol	BREVIBLOC		+	9 mn	+
Labetolol	TRANDATE		+	4	0
Levo-penbutolol (penbutolol)	BETAPRESSINE		+++		
Metipranolol	BETANOL	x	+++		
Metoprolol	LOPRESSOR SELOKEN		++	3-6	+
Nadolol	CORGARD		-	14-24	0
Oxprenolol	TRASICOR		++	1-3	0
Pindolol	VISKEN		+	2-4	0
Propranolol	AVLOCARDYL		+++	3-5	0
Sotalol	SOTALEX		-	5-13	0
Tertatolol	ARTEX				0
Timolol	TIMACOR TIMOPTOL	x	+	3-5	0

CHOLINERGIQUES ET INHIBITEURS DE CHOLINESTERASES

Ces deux groupes de médicaments constituent la famille des parasympathomimétiques aux nombreuses applications thérapeutiques :

- Vasodilatateur périphérique,
- Traitement des arythmies cardiaques,
- Traitement des atonies musculaires,
- Réduction de la pression intraoculaire (dans le glaucome).

I - SUBSTANCES CHOLINERGIQUES

= Parasympathomimétiques directs

Le prototype est l'acétylcholine, médiateur chimique le mieux connu et le plus important de l'organisme.

Peu utilisé comme médicament car peu stable on lui préfère des analogues synthétiques, plus stables et d'action plus spécifique.

- Acéclidine : GLAUCOSTAT*, GLAUCADRINE*

II - INHIBITEURS DE CHOLINESTERASES

A - Inhibiteurs compétitifs (carbamates)

Inspirés de l'ésérine, alcaloïde de la fève de calabar.

- Néostigmine : PROSTIGMINE*
- Pyridostigmine : MESTINON*
- Ambenonium : MYTELASE*

B - Inhibiteurs non compétitifs

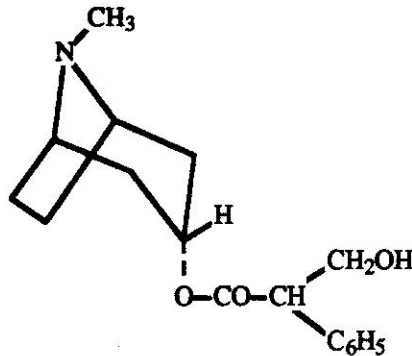
Ils sont utilisés comme pesticides en agriculture. Certains sont utilisés en médecine humaine dans le traitement du glaucome (collyres) :

- Fluorophosphate de diisopropyle (= difluorophate)
- Ecothiopate : PHOSPHOLINE IODIDE collyre*

ANTICHOLINERGIQUES

Ce sont des substances qui antagonisent les effets muscariniques de l'acétylcholine.

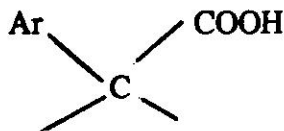
L'atropine en est le modèle naturel :



Il s'agit d'un ester d'un amino-alcool bicyclique (le tropanol) et d'un acide-alcool (l'acide tropique).

La recherche de médicaments à action plus sélective que l'atropine a été à l'origine de l'apparition de nombreux produits de synthèse ou d'hémisynthèse. On s'est écarté de plus en plus du modèle naturel en effectuant les modifications suivantes :

- Remplacement de l'acide tropique par d'autres acides, en gardant toutefois le motif suivant dans la plupart des cas :



- Simplification de l' amino-alcool, par ouverture progressive des cycles du tropanol
- Remplacement ou suppression de la fonction ester.

N.B. : Plusieurs de ces dérivés présentent une fonction ammonium quaternaire : cette particularité modifie le profil pharmacologique de la molécule en renforçant l'action spasmolytique et en supprimant les effets centraux.

I - AMMONIUMS QUATERNAIRES DERIVES DE L'ATROPINE

Dérivés semi-synthétiques : BUSCOPAN*, SULTROPONIUM* , ULIX*

II - DERIVES DE SYNTHESE A FONCTION ESTER

A - Dérivés d'amino-alcools bicycliques

- LIBRAX* (assoc.)

B - Dérivés d'amino-alcools monocycliques

1) Pipéridinols

2) Pipéridinoéthanol : SPASMODEX* (dihexyverine)

C - Dérivés d'amino-alcools non cycliques : LUOSTYL*

III - DERIVES NE COMPORTANT PAS DE FONCTION ESTER

a) Amides : IMODIUM*, BARALGINE* (assoc.)

b) Ethers

c) Amines : VISCERALGINE*, RIABAL*

ANTIPARKINSONIENS

La mise en évidence de l'aspect biochimique de la maladie de Parkinson a eu deux conséquences :

- la découverte d'une thérapeutique substitutive pour combler le déficit en dopamine,
- la justification de l'emploi des anticholinergiques.

Ainsi, les médicaments actuellement utilisés dans le traitement de la maladie de Parkinson comprennent :

- des produits à visée substitutive : Dopaminergiques,
- des anticholinergiques,
- des adjuvants destinés à combattre le syndrome dépressif éventuel.

I - DOPAMINERGIQUES

A) Dérivés de la Dopa

MODOPAR*, SINEMET*, LARODOPA*

B) Dérivés de l'Amantadine

MANTADIX*

nom du moyen:

*selon la ligne ?
parlodel*

C) Bromocriptine : PARLODEL*

II - ANTICHOLINERGIQUES

- Dérivé de la scopolamine : GENOSCOLAMINE*
- Dérivés du benzydrol : DISIPAL*
- Dérivés de phényl éthyl carbinol : ARTANE*, AKINETON*, KEMADRINE*, PAKINANE LP*
- Tropatepine : LEPTICUR*
- Procyclidine : KEMADRINE*

III - AUTRES

- Piribedil : TRIVASTAL*
- Selegiline : DEPRENYL*

MEDICAMENTS ANTAGONISTES DE L'HISTAMINE

L'histamine, présente dans de nombreux tissus, est libérée dans l'organisme par décarboxylation enzymatique d'un amino-acide : l'histidine.

On distingue deux types de récepteurs histaminergiques :

- les récepteurs H₁, localisés principalement au niveau des muscles lisses bronchiques et intestinaux. Ces récepteurs sont antagonisés par les antihistaminiques traditionnels,

- les récepteurs H₂, localisés principalement au niveau de la muqueuse gastrique. Ces récepteurs sont antagonisés par des substances de découverte récente, telles que la cimétidine.

Les indications médicales des antihistaminiques traditionnels sont celles qui résultent de la libération d'histamine : réactions anaphylactiques, urticaire, rhinites allergiques, dermatoses. Les succès dans l'asthme sont rares. La voie orale est habituelle.

La plupart des antihistaminiques de synthèse provoquent de la somnolence.

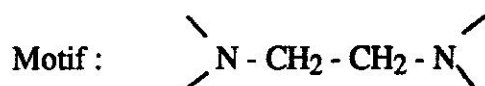
CLASSIFICATION

- Antihistaminiques non phénothiaziniques*
- Antihistaminiques phénothiaziniques et apparentés.*

ANTI-HISTAMINIQUES NON PHENOTHIAZINIQUES

Ils se subdivisent en plusieurs familles Ils sont nés des travaux de Fourneau et Bovet (1933), puis de Halpern (1942).

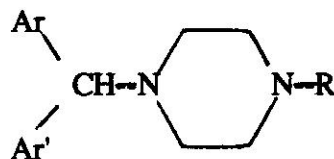
I - SERIE DE L'ETHYLENE-DIAMINE



A) Dérivés de la benzylaniline :

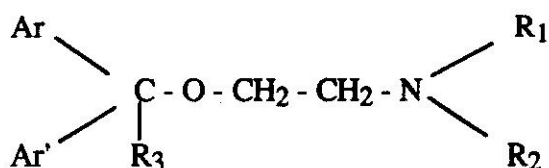
- Mépyramine TRIAMINIC

B) Dérivés de la pipérazine



Ar	Ar'	R	D.C.	N.D.
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	$-(CH_2)_3-N$	Oxatomide	TINSET*
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	$-CH_2-CH=CH-C_6H_5$	Cinnarizine	SUREPTIL*
p.ClC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	$-CH_2-$	Buclizine	APHILAN*
p.ClC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	$-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2OH$	Hydroxyzine	ATARAX* (tranquillisant)
p.ClC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	$-(CH_2-CH_2-O-CH_2-COOH)$	Cétirizine	VIRLIX* ZYRTEC*

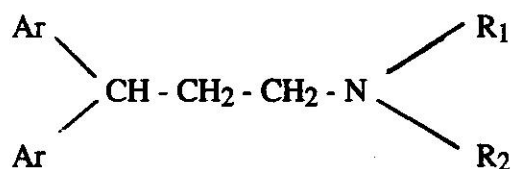
II - SERIE DE L'AMINOETHANOL



Ces produits sont souvent fortement sédatifs et parfois utilisés dans le mal des transports.

Ar	Ar'	R ₁	R ₂	R ₃	D.C.	N.D.
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	H	Diphénhydramine	NAUTAMINE*
					Dimenhydrinate	DRAMAMINE*
p.ClC ₆ H ₄	Pyridine	CH ₃	CH ₃	H	Carbinoxamine	ALLERGEFON*
C ₆ H ₅	Pyridine	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Doxylamine	MEREPRINE*
p.ClC ₆ H ₄	C ₆ H ₅			CH ₃	Clémastine	TAVEGYL*

III - SERIE DE LA PROPYLAMINE



Ar	Ar'	R ₁	R ₂	D.C.	N.D.
C ₆ H ₅	Pyridine	CH ₃	CH ₃	Phéniramine	TRIAMINIC*
P.ClC ₆ H ₄	"	"	"	Dexchlorphéniramine	POLARAMINE*
p.BrC ₆ H ₄	"	"	"	Bromphéniramine	DIMEGAN*

IV - DERIVE DE LA BUTYLAMINE

Terfenadine : TELDANE*

V - DERIVE DU BENZIMIDAZOLE

Astémizole : HISMANAL*

ANTIHISTAMINIQUES PHENOTHIAZINIQUES

Ils ont pour origine les recherches effectuées sur les antihistaminiques de la série de l'éthylène-diamine : la jonction de 2 cycles benzéniques par un hétéroatome s'est révélée bénéfique dans le cas du soufre, donnant ainsi naissance à un ensemble tricyclique : celui de la Phénothiazine.

Les phénothiazines antihistaminiques comportent le plus souvent une chaîne en C₂ du type β-diméthylaminoéthyle, généralement ramifiée, le noyau est rarement substitué en 2. Toute variation autour de ce type amène des composantes nouvelles, en particulier psychotropes, dans l'activité des produits.

I - PHENOTHIAZINES

Le chef de file en est la Prométhazine (PHENERGAN*)

Variations autour de la Prométhazine :

A) Quaternisation de l'azote terminal

B) Substitution en 2 :

- Acéprométazine assoc. NOCTRAN 10*
- Dimétotiazine : MIGRISTENE*

C) Allongement de la chaîne en 10 :

- Acépromazine : PLEGICIL*
NOCTRAN 10* (assoc.)
- Alimémazine : THERALENE*
- Oxoméazine : DOXERGAN*
- Métopimazine : VOGALENE*
- Méquitazine : PRIMALAN*, BUTIX*

II - ANALOGUES STRUCTURAUX

A) Remplacement d'un cycle benzénique par la pyridine - Azaphénothiazines :

- Isohipendyl : ISTAMYL*

B) Dérivés à cycle central hepta-atomique (dibenzocycloheptène)

- Cyproheptadine : PERIACTINE* (stimulant de l'appétit)
- Azatadine : IDULIAN* (antiprurigineux)
- Loratidine : CLARITYNE*
- Pizotifène : SANMIGRAN* (antimigraigneux).

MEDICAMENTS PSYCHOTROPES

Le terme "psychotrope", aujourd'hui universellement utilisé, s'applique à des substances susceptibles de modifier l'activité mentale.

La classification des psychotropes, due à DELAY et DENIKER, distingue quatre groupes principaux :

1 - LES PSYCHOLEPTIQUES diminuent l'activité mentale

Ils se divisent en :

- Hypnotiques (Nooleptiques)*
- Neuroleptiques*
- Tranquillisants.*

2 - LES PSYCHOANALEPTIQUES stimulent l'activité mentale

Ils se divisent en :

- Nooanaleptiques*
- Thymoanaleptiques (antidépresseurs)*
- Psychostimulants*

3 - LES PSYCHODYSLEPTIQUES perturbent le psychisme

4 - LES PSYCHOISOLEPTIQUES équilibrent le psychisme.

NEUROLEPTIQUES

Ces médicaments appartiennent au groupe des psycholeptiques. Ils réduisent la tension émotionnelle, l'agitation et l'agressivité.

Certains présentent des effets secondaires importants (manifestations extra-pyramidales).

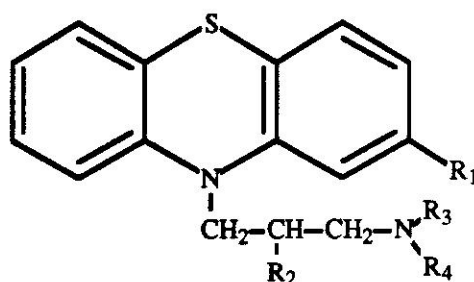
On peut les classer en trois familles chimiques :

- Dérivés tricycliques : phénothiazines et analogues structuraux
- Butyrophénones
- Anisamides

I - DERIVES TRICYCLIQUES

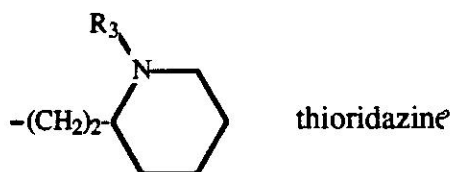
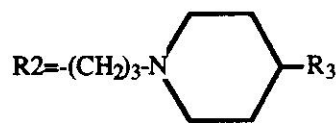
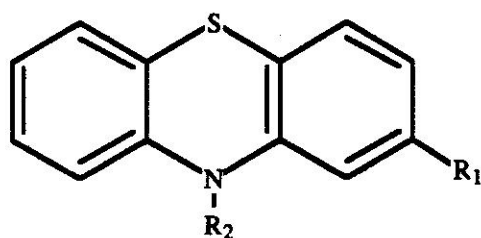
A - Phénothiazines

a) Chaîne aliphatique



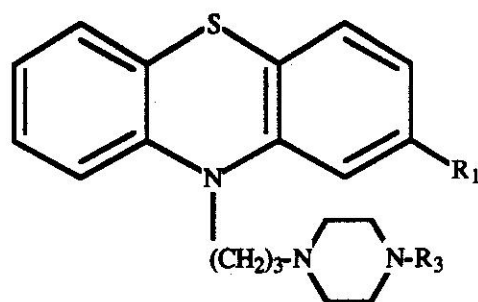
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	D.C.	N.D.
Cl	H	CH ₃	CH ₃	Chlorpromazine	LARGACTIL*
COCH ₃	H	CH ₃	CH ₃	Acépromazine	PLEGICIL*
OCH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Lévomepromazine	NOZINAN*
CN	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Cyamémazine	TERCIAN*

b) Chaîne piperidinique



R ₁	R ₃	D.C. I	N.D.
CN	OH	PropERICIAZINE	NEULEPTIL*
SO ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₂ -CH ₂ -OH	PIPOTIAZINE	PIPORTIL* L4
SCH ₃	CH ₃	THIORIDAZINE	MELLERIL*

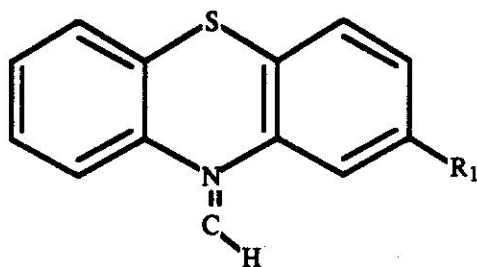
c) Chaîne pipérazinique



R ₁	R ₃	D.C.	N.D.
CF ₃	- CH ₃	Trifluopérazine	TERFLUZINE*
SO ₂ N(CH ₃) ₂	- CH ₃	Thiopropérazine	MAJEPTIL*
Cl	-CH ₂ -CH ₂ OH	Perphénazine	TRILIFAN*
CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ OH	Fluphénazine	MODITEN* MODECATE*

B - Analogues structuraux des phénothiazines

a) Thioxanthènes



R ₁	R ₂	D.C.I	N.D.
CF ₃	$-(\text{CH}_2)_2\text{-N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$	Flupentixol	FLUANXOL*

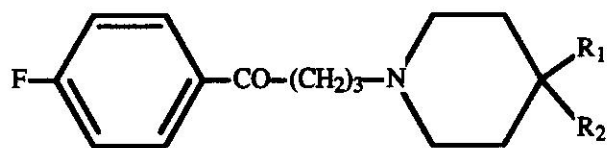
b) Dibenzodiazepines

clozapine LEPONEX

c) Dibenzooxazépines

Loxapine : LOXAPAC*

II - BUTYROPHENONES

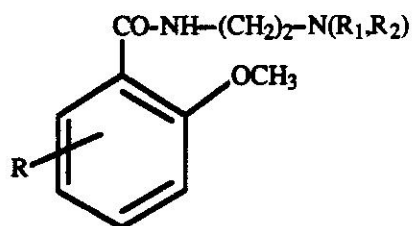


Halopéridol	HALDOL* HALDOL* decanoas. (décanoate)
Trifluperidol	TRIPERIDOL*
Pipamperone	DIPIPERON*
Dropéridol	DROLEPTAN*
Fluanisone	SEDALANDE*

Dérivés apparentés : Diphénylbutylpiperidines

- Penfluridol : SEMAP *

III - ANISAMIDES (Benzamides)



Famille plus récente, rassemblant des molécules à profil pharmacologique original.

- Sultopride : BARNETIL*
- Sulpiride : DOGMATIL*, SYNEDIL*, AIGLONYL*
- Amisulpride : SOLIAN*
- Tiapride : TIAPRIDAL*, EQUILIUM*, TIAPRIDE*
- Remoxipride

Autres activités :

- Alizapride : PLITICAN*
- Cisapride : PREPULSID*
- Métoclopramide : PRIMPERAN* ass MIGPRIV

ANTIDEPRESSEURS

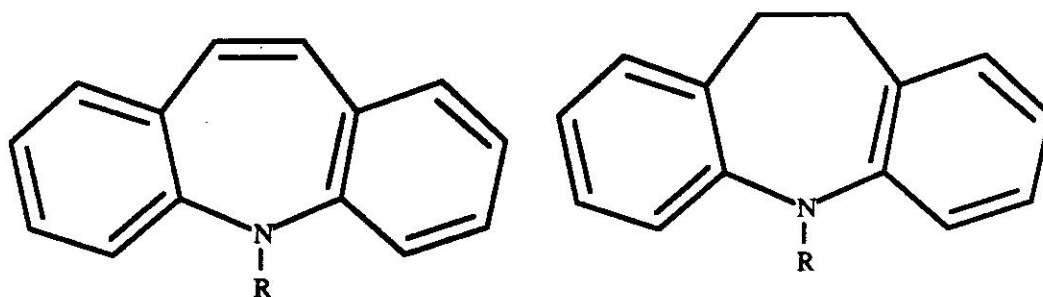
Ils appartiennent au groupe des psychoanaleptiques qui stimulent l'activité mentale. Mais cliniquement, seules les formes de dépression dites "endogènes" bénéficient de l'effet des antidépresseurs.

Ils se subdivisent en trois familles, de mécanisme d'action différente :

- les dérivés tricycliques et quadricycliques,
- les inhibiteurs de monoamine-oxydase (I M A O)
- les dérivés atypiques

I - TRICYCLIQUES

A) Dibenzazépines et iminodibenzyles

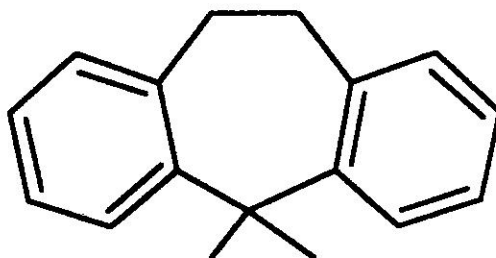


Le second cycle médian azoté est hepta-atomique : il est dihydrogéné dans le second cas.

a) Dibenzazépines : Opipramol : INSIDON*

b) Iminodibenzyles : Imipramine : TOFRANIL*
Désipramine : PERTOFRAN*
Trimipramine : SURMONTIL*
Clomipramine : ANAFRANIL*
Carpipramine : PRAZINIL*
Quinupramine : KINUPRIL*
Metapramine : TIMAXEL 50 mg*

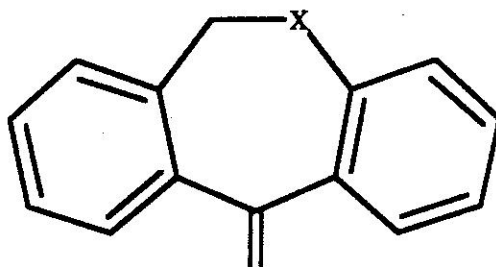
B - Dibenzocycloheptenes (Triptylines)



Le cycle hepta-atomique n'a plus d'azote.

- Amitriptyline : LAROXYL*, ELAVIL*
- Déméxiptiline TINORAN
- Nortriptyline : MOTIVAL*
- Analogue tianeptine : STABLON*

C - Dibenzoxepines et dibenzothiépines et apparentés

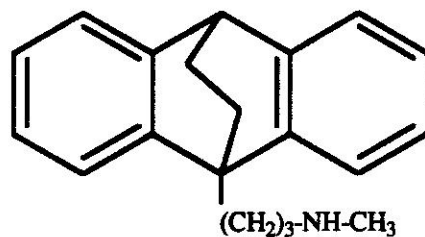


X=O,S

Le cycle hepta-atomique renferme un atome d'oxygène ou de soufre :

- Doxépine : QUITAXON*, SINEQUAN*
- Dosulépine : PROTHIADEN*
- Amoxapine : DEFANYL*

D - Dibenzobicyclooctadienes

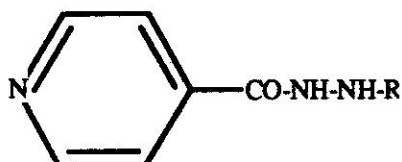


- Maprotiline : LUDIOMIL*

II - INHIBITEURS DE MONOAMINE-OXYDASE (I M A O)

Ce groupe comprend essentiellement des dérivés hydraziniques. Ce sont des antidépresseurs de type thymérotique, qui inhibent la monoamine-oxydase, permettant ainsi l'accumulation des monoamines.

A - Hydrazides hétérocycliques



- Iproniazide : MARSILID*
- Nialamide : NIAMIDE*

B - Paroxétine :

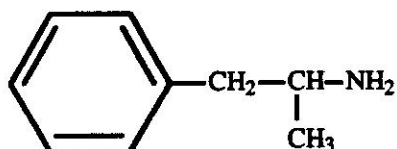
C - Toloxatone : HUMORYL*

III - STRUCTURES DIVERSES - DERIVES ATYPIQUES

- Viloxazine : VIVALAN*
- Trazodone : PRAGMAREL*
- Oxaflozane : CONFLICTAN*
- Médifoxamine : CLEDIAL*
- Fluvoxamine : FLOXYFRAL*
- Fluoxétine : PROZAC*
- Miansérine : ATHYMIL*
- Amineptine : SURVECTOR*

AMPHETAMINES ET ANOREXIGENES

Ce sont des dérivés de la phényléthylamine. Le chef de file est l'Amphétamine.



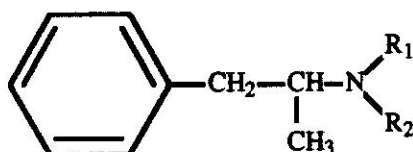
L'isomère le plus actif est l'isomère dextrogyre.

Elle agit surtout comme psychostimulant et comme anorexigène. Elle possède également des propriétés sympathomimétiques atténuées. C'est une substance dangereuse pouvant donner lieu à de graves toxicomanies (Tableau B).

Une seule spécialité à base d'amphétamine reste au Tableau A : l'ORTENAL* (assoc. avec Gardéнал).

Les anorexigènes à action centrale sont des dérivés de l'amphétamine où l'on a cherché à dissocier les diverses activités de base de cette molécule.

I - AMPHETAMINES SUBSTITUEES SUR L'AZOTE



R1	R2	D.C.	N.D.
H	-CH ₂ -CH ₂ -C≡N	Fenproporex	FENPROPOREX Retard BOTTU*
	- (CH ₂) ₃ -Cl	Mefenorex	INCITAL*
H	-CH ₂ -Cl _m C ₆ H ₄	Clobenzorex	DININTEL*
H	- C ₂ H ₅	Fenfluramine Dexfenfluramine	PONDERAL* Retard ISOMERIDE*
H	-CH ₂ -CH ₂ -CO-C ₆ H ₄	Benfluorex	MEDIATOR* (correcteur des troubles métaboliques) hypolipémiant

II - DERIVES MODIFIES AU NIVEAU DE LA CHAINE CARBONEE

L'azote peut être substituée ou non, ou encore faire partie d'un hétérocycle.

A - Substituants supplémentaires sur la chaîne

B - Fonctions cétone en 1

- Amfépramone : AMOREX*, PREFAMONE*, TENUATE DOSPAN*, MODERATAN* (chronule).

HYPNOTIQUES,

Ces médicaments associent souvent différentes propriétés pharmacologiques, hypnotique et antiepileptique, myorelaxant.

Le plus ancien produit est l'hydrate de chloral, toujours inscrit à la Pharmacopée.

On peut distinguer quatre groupes chimiques principaux :

- les alcools et esters carbamiques,
- les uréides : hydantoïnes, barbituriques et analogues structuraux,
- les quinazolones,
- les benzodiazépines.

I - ALCOOLS ET ESTERS CARBAMIQUES

Ils sont sédatifs et hypnotiques : leurs carbamates sont le plus souvent utilisés comme tranquillisants.

A - Alcools tertiaires acétyléniques

B - Dérivés du propane-diol-1-3

Le plus souvent ils manifestent des actions tranquillisantes. Pour certains, ce sont les propriétés myorelaxantes qui deviennent prédominantes.

- Méprobamate : PROCALMADIOL*, EQUANIL*

C -) Dérivés du glycérol

Ce sont des décontractants musculaires.

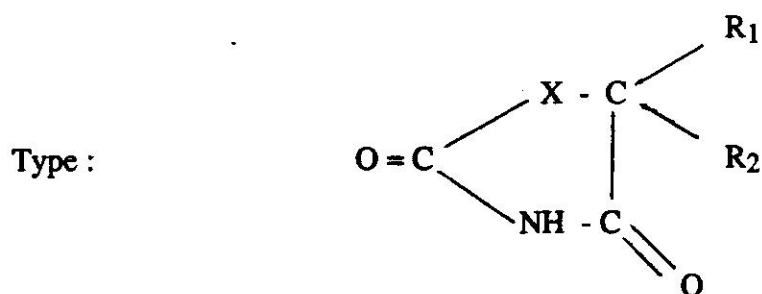
- Méphénésine : DECONTRACTYL*, ALGIPAN* (assoc.),

II - UREIDES

Presque tous sont des uréides cycliques :

- cycles pentagonaux : Hydantoïnes et analogues
- cycles hexagonaux : Barbituriques

A - Hydantoïnes et analogues structuraux



Ce sont surtout des antiépileptiques.

a) X = NH : Hydantoïnes ou Imidazolidines-diones 2,4 : un seul grand produit encore vendu.
- Phénytoïne : DI-HYDAN*

. Uréide ouvert (assoc.)

b) X = O : Oxazolidine-diones-2,4 :

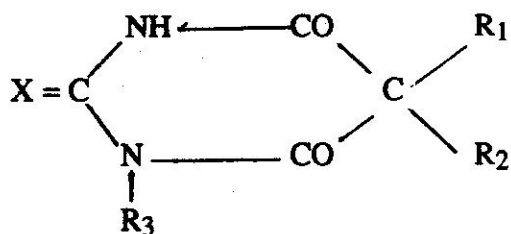
. A rattacher : - Méphénoxalone = XERENE* (sédatif décontracturant)

c) X = CH₂ : Succinimides

- Ethosuximide : ZARONTIN*

. Extension du cycle : Glutarimides

B - Barbituriques



X	R1	R2	R3	D.C.	N.D.
O	C2H5	C2H5	H	Barbital	NEURINASE*
O	C4H9	C2H5	H	Butobarbital	SUPPONERYL*
O	Isoamyle-1	Allyle	H	Sécobarbital	IMMENOCTAL*
O	Isobutyle	Vinyle	H	Vinylbital	OPTANOX*
O	Benzène	C2H5	H	Phénobarbital	GARDENAL*
S	Isoamyle-1	C2H5	H	Thiopental	PENTOTHAL*

* Analogue structural : - Pyrimidone : MYSOLINE*

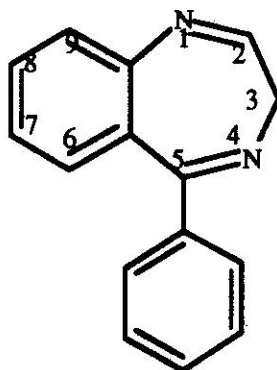
III - QUINAZOLONES (retirés)

Methaqualone : MANDRAX* (assoc.)

IV - BENZODIAZEPINES et médicaments se liant aux récepteurs aux BZD

A - Benzodiazépines

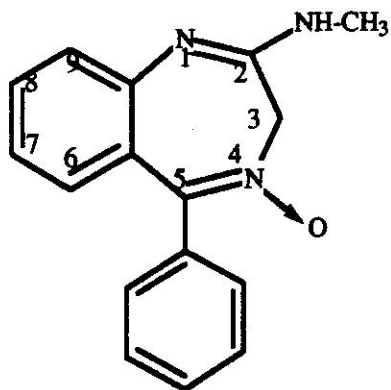
Cycle de base :



Médicaments de très grande diffusion. Des modifications mineures de la molécule font passer de l'activité anxiolytique à l'activité hypnotique et aux effets antiépileptiques.

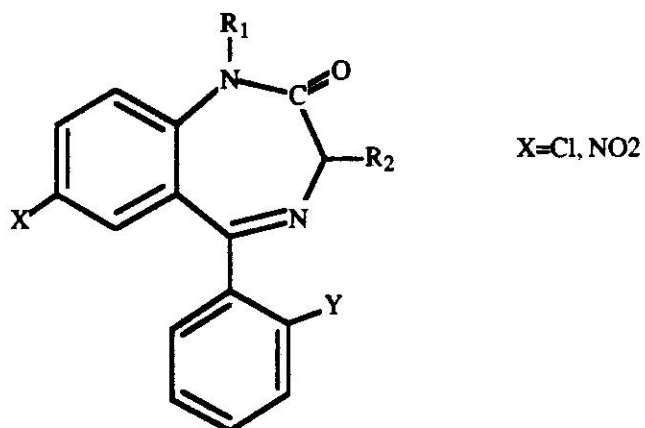
1) Dérivés de 1ère génération : benzodiazépines-1,4

a) Dérivés non carbonylés en 2 :



Association avec le chlordiazépoxyde : LIMBITROL*, LIBRAX*.

b) Dérivés carbonylés en 2 :

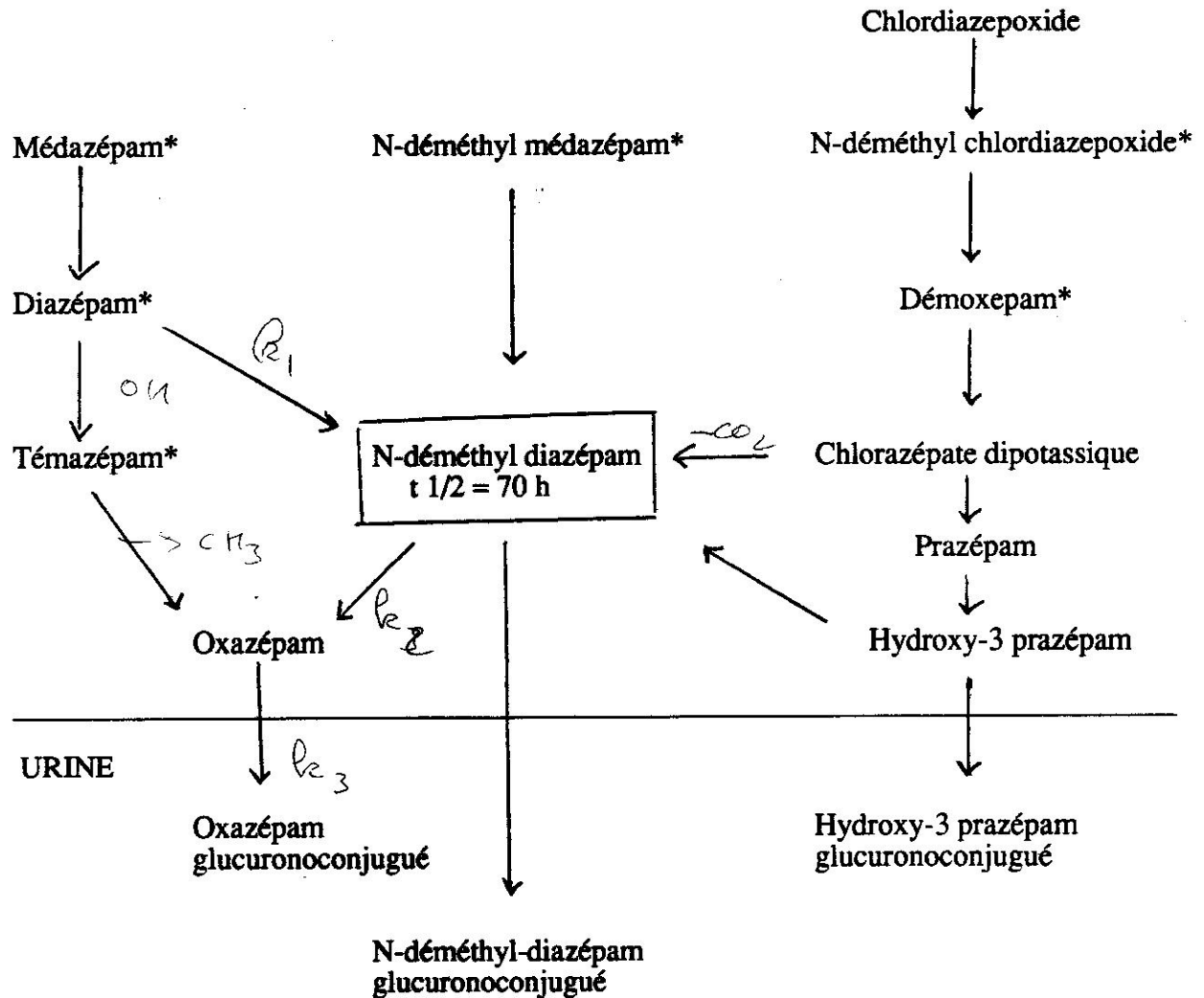


X=Cl, NO₂

X	Y	R1	R2	D.C.	N.D.
Cl	H	CH3	H	Diazépam	VALIUM*
Cl	H	H	H	Nordiazépam	NORDAZ*
Cl	H	CH2	H	Prazépam	LYSANXIA*
Cl	H	H	OH	Oxazépam	SERESTA*
Cl	Cl	H	OH	Lorazépam	TEMESTA*
Cl	Cl	CH3	OH	Lormetazépam	NOCTAMIDE*
Cl	H	H	COOH	Clorazépate	TRANXENE*
Cl	F	H	-COOC2H5	Loflazépate d'éthyle	VICTAN*
Cl	H	CH3	OH	Temazepam	NORMISON*
NO2	H	H	H	Nitrazépam	MOGADON*
NO2	Cl	H	H	Clonazépam	RIVOTRIL*
NO2	F	CH3	H	Flunitrazépam	ROHYPNOL* NARCOZEP* NORIEL*

* Dérivés apparentés :

- Bromozepam : LEXOMIL*
- Clotiazépam : VERATRAN*
- Tétrazépam : MYOLASTAN* (Myorelaxant)



2) Dérivés de 2ème génération

a) Cycle supplémentaire entre les positions 1 et 2 :

- Cycle triazole :

- . Alprazolam : XANAX*
- . Estazolam : NUCTALON*
- . Triazolam : HALCION*

- Cycle Imidazole :

- . Loprazolam : HAVLANE*

b) Azotes du cycle diazépine déplacés :

- Diazépine-1,5 : - Clobazam : URBANYL*
- Diazépine-1,2 : - Tofisopam : SERIEL*

3) Benzodiazépines utilisées en anesthésiologie

Midazolam : HYPNOVEL*
Flumazénil : ANEXATE*

4) Cyclopyrrolones

Zopiclone : IMOVANE*
Suriclone

5) Imidazopyridine

Zolpidem : STILNOX - IVADAL
Alpidem : ANANXYL* (retiré oct.93)

MEDICAMENTS DE LA DOULEUR

Ce cadre, entendu au sens très large, s'étend des anesthésiques aux analgésiques et de proche en proche, aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.

ANESTHESIQUES GENERAUX

I - PAR INHALATION

A - Gaz minéraux :

- Protoxyde d'azote : N₂O

B - Ethers non halogénés :

- Ether
- Vinyléther

C - Ethers halogénés :

- Iso flurane FORANE*
- Enflurane ETHRANE*
- Methoxyflurane : PENTHRANE*

D - Hydrocarbures halogénés

- Chloroforme
- Trichloréthylène
- Halothane FLUOTHANE*

II - PAR INJECTION

A - Barbituriques et thiobarbituriques

- Penthiobarbital : PENTHOTAL*, NESDONAL*
- Methohexital : BRIETAL*

B - Benzodiazépines

- Midazolam HYPNOVEL*

C - Opiacés

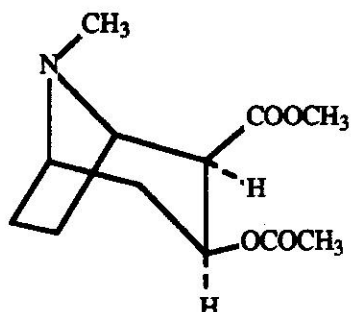
- Alfentanyl RAPIFEN*
- Sufentanyl SUFENTA*

D - Ketamine KETALAR*

E - Divers

ANESTHESIQUES LOCAUX

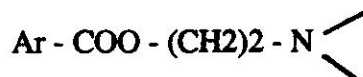
Les dérivés de synthèse présentent tous une structure inspirée par celle de la cocaïne, dont on a appris à connaître le rôle des diverses fonctions et motifs structuraux :



Cocaïne

Les relations structure-activité ont été très exploitées dans cette série.

I - ESTERS

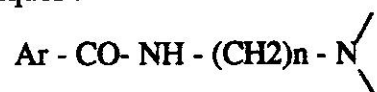


- Amyléine
- Procaïne : NOVITAN*
- Tetracaïne : ELUDRIL*
- Parethoxycaine : MAXICAINE*
- Oxybuprocaine : NOVESINE*, CEBESINE*

II - AMIDES

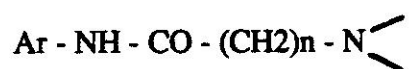
Leur résistance à l'hydrolyse est meilleure.

A - Classiques :



- Procainamide : (plutôt antiarythmique)

B - Amides inversés



- Lignocaïne = (Lidocaïne) : XYLOCAINE* MESOCAÏNE
- Bupivacaïne : MARCAINE*
- Etidocaïne : DURANEST*
- Articaïne : ALPHACAINE*

C - Amino-éthers :

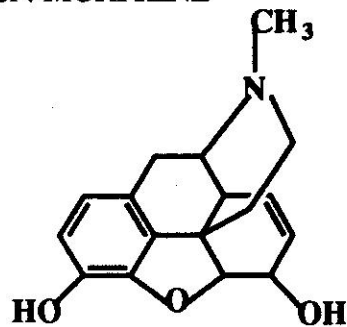


Leur résistance à l'hydrolyse est encore meilleure.

- Quinisocaïne : QUOTANE*
- Primocaïne : TRONOTHANE*

ANALGESIQUES MAJEURS

≡] Modèle naturel : MORPHINE

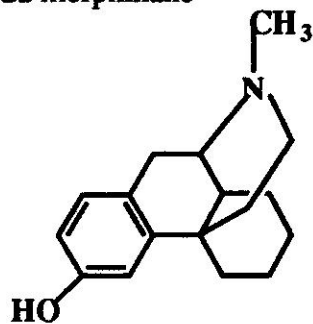


Les dérivés de synthèse sont classés d'après le degré de similitude à la morphine.

1) - Dérivés immédiats (pentacycliques) de la morphine

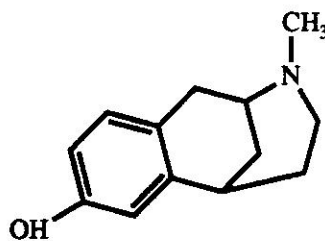
- Codéine
- Codéthylène
- Nalorphine : antagonistes des effets déprimeurs respiratoires
- Buprenorphine : TEMGESIC (hexacyclique)
- Dihydrocodéine : DICODIN
- Nalbuphine : NUBAIN

2) - Série du morphinane



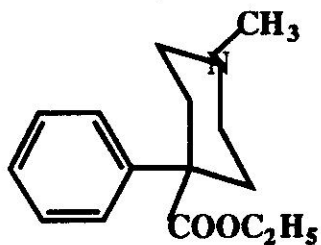
- Racémorphane, Lévorphanol
- Racéméthorphane, Dextrométhorphane : NORTUSSINE* (assoc.)

3) - Série du benzomorphane :



- Pentazocine : FORTAL*
- Phénazocine : non vendu en France
- Cyclazocine : non vendu en France

4) - Dérivés de la γ phénylpipéridine



- Péthidine : DOLOSAL*
- Fentanyl : FENTANYL*
- Alfentanil : RAPIFEN*

5) - Dérivés de la phénylpropylamine

- Méthadone : non vendue en France
- Dextromoramide : PALFIUM*
- Dextropropoxyphène : ANTALVIC*, DIANTALVIC (assoc.), PROPOFAN* (assoc.)

II] Nefopam ACUPAN

ANALGESIQUES MINEURS

Ils se distinguent des précédents par leur moins grande puissance et leur absence d'effet sur la conscience. Certains produits présentent des effets associés : antipyrétiques et/ou antiinflammatoires.

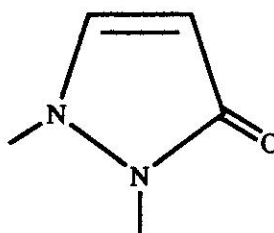
I - DERIVES DE LA PHÉNYLPROPYLAMINE

- Dextropropoxyphène ANTALVIC*

II - DERIVES DE L'ANILINE

- Acétanilide
- Phénacétine (Ph. 72)
- Paracétamol : DOLIPRANE*, EFFERALGAN*, ORALGAN, ass. avec la Codéine
- Paracétamol - codéine, autres associations caféine, ...
- Dérivé cinnamique : ANAFEBRYL*
- Bénorilate : SALIPRAN*

III - MEDICAMENTS PYRAZOLES



Pyrazolones

Pyrazolones ou isopyrazolones, essentiellement analgésiques :

- Antipyrine, MIGRALGINE (Ass)
- Aminophénazone ou pyramidon ou amidopyrine
- Noramidopyrine NOVALGINE*, association avec des antispasmodiques, autres associations MIGRALGINE, OPTALIDON...

IV - MEDICAMENTS SALICYLES

- Acides salicyliques et dérivés : sels, esters
- Acide acétylsalicylique ou ASPIRINE et ses combinaisons solubles, type : CATALGINE*, ASPEGIC*, JUVEPIRINE*.
- Salicylamide et dérivés
- Diflunisal : DOLOBIS*

V - AMINO-QUINOLEINES

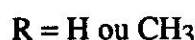
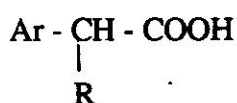
Les amino-4 quinoléines antimalariques possèdent une activité anti-inflammatoire. Certains dérivés sont des antalgiques purs :

- Floctafénine : IDARAC*

ANTIINFLAMMATOIRES NON STEROIDIENS

I - ACIDES ARYLALCANOÏQUES

Famille nouvelle, qui n'a cessé de se développer depuis l'avènement de l'indométacine en 1966. Antiinflammatoires majeurs, ils dérivent tous d'un même motif commun :



La méthylation en α se révèle en général bénéfique.

A - DERIVES HETEROCYCLIQUES

- Dérivés de l'indole

- Indométacine : INDOCID*
- Etodolac : LODINE*
- Sulindac ARTHROCINE*

- Dérivés du thiazole

- Fentiazac : FENTAC*

B - DERIVES BENZENIQUES

- Support benzénique simple

a) Acides alkylphénylacétiques

- Ibuprofen : ADVIL*, ALGIFENE*, BRUFEN*, DOLGIT* crème, FENALGIC 400*, NUROFEN*, ORALFENE

b) Acides aroylphénylacétiques et analogues :

- Kétoprofène : PROFENID*, BIPROFENID*, TOPFEN*, TOPREC*
- Acide tiaprofénique : SURGAM*
- Alminofène : MINALFENE*
- Fenbufène : CINOPAL*

c) Acides aryloxyphénylacétiques :

- Fénoprofène : NALGESIC* (analgésique) (sel de calcium)

- Support benzénique plus complexe :

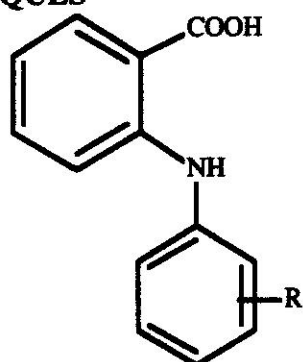
a) Dérivé du naphthalène :

- Naproxène : NAPROSYNE*, APRANAX*

b) Dérivé du diphenyle :

- Flurbiprofène : CEBUTID*

II - ACIDES FENAMIQUES



- Dérivés de l'acide anthranilique :

- Acide méfénamique : PONSTYL*

. Analogue structural pyridinique :

- Acide niflumique : NIFLURIL*

. Analogue phénylacétique :

- Diclofénac sodique : VOLTARENE*, XENID*, VOLDAL*

III - OXICAMS

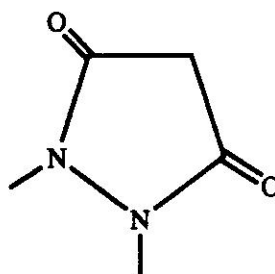
- Piroxicam : FELDENE*

- Tenoxicam : TILCOTIL*

- Droxicam :

- Piroxicam-betacyclodextrine : CYCLADOL*

IV - PYRAZOLES



Pyrazolidine-diones

Leur principal effet est anti-inflammatoire :

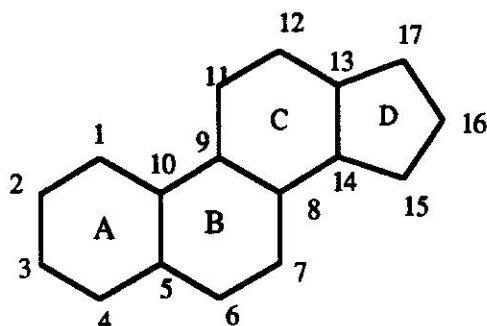
- Phénylbutazone : BUTAZOLIDINE*
- Analogues : CARUDOL*, EUMOTOL*

V - SALICYLES

- Acide acétylsalicylique ou aspirine

HORMONES STERODIENNES ET SUBSTANCES APPARENTEES

Les hormones stéroïdiennes sont des substances d'origine naturelle, présentant un certain nombre d'actions spécifiques et dont la structure chimique comporte un squelette carboné tétracyclique dérivé du cyclopentanoperhydrophénanthrène (gonane).



Ces hormones n'existent qu'en faibles quantités dans les organes ou les liquides biologiques et leur extraction n'est généralement pas rentable. A l'heure actuelle toutes ces substances sont préparées soit par hémisynthèse (corticostéroïdes), soit par synthèse totale (hormones génitales).

ACTIVITES PHARMACODYNAMIQUES

On distingue chez les hormones stéroïdiennes et les produits apparentés :

a) des activités fondamentales :

Ce sont les activités hormonales proprement dites :

- . corticales : cortisone, anti-inflammatoires stéroïdiens,
- . androgéniques
- . oestrogéniques
- . progestatives

b) des activités dissociées :

- . anabolisante : androgènes modifiés rendus peu virilisants,
- . anti-athéromateux : oestrogènes dont l'effet féminisant est très atténué.

c) des activités inversées :

Ce sont des effets antihormonaux

- . diurétiques : inhibiteurs de l'aldostérone (spiro lactones)
- . anovulatoires : contraceptifs oraux

d) des activités non hormonales

- . hypnotiques, antibiotiques

CORTICOSTEROIDES

- Groupe de stéroïdes apparentés aux hormones isolées de la zone corticale de la glande surrénale.
- Dérivent d'un carbure en C21 : le pregnane
- Mineralocorticoïdes : interviennent dans le métabolisme de l'eau et des électrolytes (---- rétention hydro-sodée)
- Glucocorticoïdes : interviennent dans les métabolismes de la néoglycogénèse.

I - MINERALOCORTICOIDES

Utilisés dans le traitement des insuffisances surrénaliennes (en particulier maladie d'ADDISON) :

- désoxycortone (acétate) : SYNCORTYL*
- Aldostérone

. Inhibiteurs de l'aldostérone

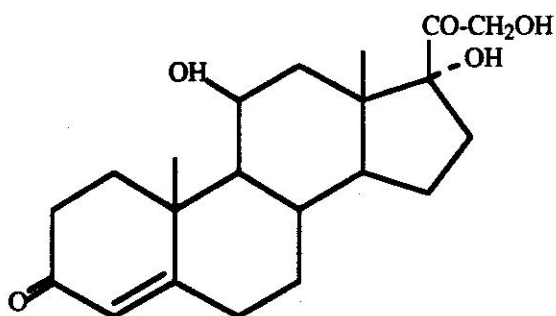
Activité inversée ---> élimination de l'eau et du sodium : action diurétique

- spironolactone : ALDACTONE*, ALDACTAZINE* (assoc.)
- canrénoate de potassium : SOLUDACTONE*

II - GLUCOCORTICOIDES

Effets physiologiques multiples. Sur le plan pharmacologique, certains manifestent une action anti-inflammatoire remarquable.

Le chef de file est l'hydrocortisone (cortisol).



Corticoïdes de synthèse :

Résultat de remaniements apportés à la molécule d'hydrocortisone, le plus souvent sous forme de groupes fonctionnels supplémentaires.

Deux types de modifications :

A - Modifications retentissant sur la solubilité, la pénétration ou la durée d'action

1) Augmentation de l'hydrosolubilité : esters en 21 de polyacides ou d'amino-acides

2) Augmentation de la pénétration cutanée : acétonides (aux dépens de deux groupes OH en 16 et 17)

Ex. : - Fluocinonide : TOPSYNE* - Désonide : TRIDESONIT*, LOCAPRED*, CIRKAN* (ass)

3) Action retard

B - Modifications retentissant sur l'activité :

Pour augmenter l'activité de l'hydrocortisone, on peut avoir recours à diverses modifications dont les effets sont résumés ci-dessous :

Nature de la modification	Activité anti-inflammatoire	Activité minéralo-corticoïde
Double liaison 1,2	x 4 - 5	Peu modifiée
Méthyle 6 α	x 2	"
Fluor 9 α	x 10 - 20	Fortement augmentée
Substituant en 16	x 10 - 20	Diminuée : annule l'augmentation due au fluor 9 en α

Les principaux corticoïdes résultant de ces modifications figurent à la page suivante.

1) Dérivés fluorés en 9 α

---> Voie externe

2) Dérivés delta (double liaison en 1, 2)

- Prednisone : CORTANCYL*
- Prednisolone : HYDROCORTANCYL*
SOLUPRED*
SOLUCORT*

DCI	N.D.	1,2	6	9	11	16
PREDNISONE (Deltacortisone)	CORTANCYL	=			= O	
PREDNISOLONE (Deltahydrocortisone)	HYDROCORTANCYL SOLUPRED, SOLUCORT	=			OH	
METHYLPREDNISOLONE	MEDROL	=	CH ₃		OH	
	DEPO-MEDROL, SOLU- MEDROL LOCAPRED	=			OH	
TRIAMCINOLONE	MYCOLOG KENACORT, TEDAROL	=		F	OH	OH
DEXAMETHASONE	DECTANCYL, DECADRON SOLUDECADRON	=		F	OH	CH ₃ (α)
	AUXISONE CHIBROCADRON					
BETAMETHASONE	BETNESOL, BETNEVAL CELESTENE, DIPROSONE DIPROSTENE	=		F	OH	CH ₃ (β)
PARAMETHASONE	DILAR	=	F		OH	CH ₃ (α)
DESOXYCORTISONE -O H en 17	TOPICORTE, TOPIFRAM	=	F		OH	CH ₃ (α)
BECLOMETASONE (dipropionate)		=		Cl	OH	CH ₃ (β)

3) Dérivés delta + Méthyl en 6 : Série des Médrols

Méthyl prednisolone : MEDROL*
DEPOMEDROL*
SOLUMEDROL*

4) Dérivés delta, fluorés et substitués en 16

. R en 16 = OH
Triamcinolone

. R en 16 = CH₃ : méthazones (ou decadrols)
- bétaméthasone
- dexaméthasone
- paraméthasone

5) Azastéroïde

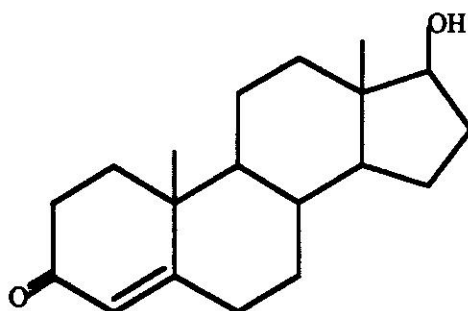
Cortivazol : ALTIM*

ANDROGENES ET ANABOLISANTS

Les stéroïdes androgènes sont les hormones caractéristiques du sexe masculin.

La substance la plus importante est la testostérone, sécrétée par le tissu interstitiel testiculaire.

Sa structure, dérivée de l'androstane, carbure en C₁₉.



Elle possède une triple activité :

- androgène : action sur le tractus génital et effets virilisants,
- anti-oestrogène,
- métabolique : action anabolisante protidique

La testostérone est utilisée comme forme d'esters en 17 :

a) Esters à brève durée d'action

b) Esters à effet prolongé :

- Heptylate (enantate) : ANDROTARDYL*
- Hexahydrobenzylcarbonate : LONTANYL 250 mg*
- Cyclo-hexane: Propionate de TESTOSTERONE RETARD THERAMEX

(G.H.P.T.*)

- Heptylate de TESTOSTERONE : THERAMEX*

- Dérivés de synthèse de la testostérone : anabolisants

Les modifications chimiques apportées à la structure de la testostérone ont été axées sur les objectifs suivants :

- Faire apparaître l'activité par voie orale : cela a pu être réalisé par alcoylation de la molécule en 17 (Ex. : Méthyl-17 testostérone)
- Atténuer les effets virilisants au profit de l'activité anabolisante (activités dissociées) : cela a pu être obtenu avec plus ou moins de succès par toute une série de modifications chimiques : suppression du méthyl 19 (dérivés 19-Nor), désaturation des cycles B ou C, substitutions diverses, adjonction d'un hétérocycle azoté...

N.B. : On définit un indice d'utilisation M/A qui représente le rapport des activités myotrophiques (anabolisante) et androgénique. Plus cet indice est élevé, moins le produit présentera d'effets virilisants.

Les produits utilisés sont très nombreux et peuvent être répartis en deux groupes :

A - Dérivés de la testostérone, comportant un méthyle en 19 (apparentés à l'androstane) Cf tableau I.

B - Dérivés de la Nor-19 testostérone : pas de méthyle 19 (apparentés à l'oestrane) Cf tableau II .

A l'intérieur de chacun de ces groupes, on distingue :

- Dérivés non alkylés en 17, généralement inactifs par voie orale, souvent utilisés sous forme d'esters, par voie I.M.

- Dérivés alkylés en 17, actifs par voie orale.

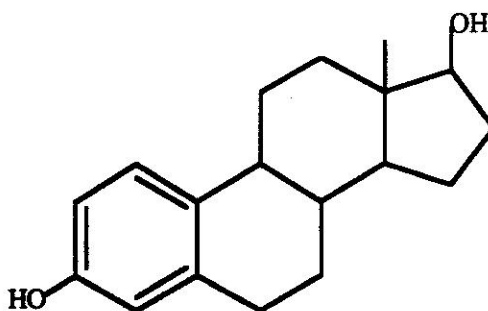
1) DERIVES DE LA TESTOSTERONE	
Androstane	ANDRACTIM*
Fluoxymestérone HALOTESTIN*	
Androsténediol (dipropionate)	
Mestérolone	PROVIRON*
Métérolone : - acétate - oenanthate	PRIMOBOLAN* PRIMOBOLAN-DEPOT*

2) DERIVES DE LA 19 NOR - TESTOSTERONE	
- <u>Nandrolone</u>	KERATYL
- <u>Esters 17β</u>	
- Décanoate	DECADURABOLIN*
- Undecanoate	DYNABOLON* TROPHOBOLINE* (ass.)
- Hexyloxyphényl- propionate	ANADOR*
- Phenyl propionate	DURABOLIN*

OESTROGENES ET ANALOGUES STRUCTURAUX

Les oestrogènes naturels sont les hormones sécrétées par l'ovaire des mammifères femelles (plus précisément par les cellules de la thèque interne du follicule de DE GRAAF en maturation). Ces hormones préparent la muqueuse utérine à la phase lutéale (la moitié du cycle ovarien).

Les principaux oestrogènes naturels sont l'estrone (ou folliculine), l'estradiol et l'estriol. Ils dérivent de l'oestrane, hydrocarbure en C₁₆. Le noyau A est aromatique. Le composé le plus actif est l'estradiol.



On utilise les oestrogènes :

- Chez la femme : dans les insuffisances folliculaires et les inhibitions de la lactation,
- Chez l'homme : dans le cancer de la prostate.

Plusieurs composés de synthèse, de structure apparemment éloignée de celle des stéroïdes naturels, ont révélé des activités oestrogéniques intéressantes. Il s'agit en réalité d'analogues structuraux des stéroïdes (cycles B et C ouverts).

On peut donc classer les oestrogènes en deux grands groupes :

- Oestrogènes de structure stéroïdienne,
- Oestrogènes non stéroïdiens.

I - OESTROGENES DE STRUCTURE STEROIDIQUE

A) Oestrogènes naturels

On utilise surtout l'estradiol :

- Base : OESTROGEL*
- Benzoate : BENZO-GYNOESTRYL* 5 mg
- Esters à effet retard : BENZO-GYNOESTRYL RETARD* 5 mg (hexahydrobenzoate), OESTRADIOL-RETARD*, PROGYNOVA* (valérate).

Sont également utilisés :

- L'estriol : OVESTIN*, TROPHIGIL* (assoc.), SYNAPAUSE* (dihérmisuccinate)
- L'hydroxy-16 α estrone (diacétate) : COLPORMON*

II - OESTROGENES NON STERODIENS

A - Dérivés du stilbène

Oestrogènes très actifs, utilisables par voie buccale ou en injections S.C., sous forme de suspension aqueuse microcristalline :

- Diéthylstilbestrol : DISTILBENE* (diester phosphorique)

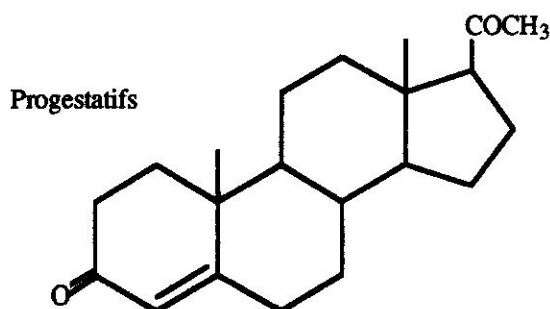
B - Dérivés du triphényléthylène

- Broparestrol : ACNESTROL*, BROPARESTROL*

PROGESTATIFS ET CONTRACEPTIFS ORAUX

La seule hormone progestative naturelle est la progestérone sécrétée par le corps jaune (et par le placenta au cours de la grossesse).

La progestérone, tout comme les corticoïdes, dérive du pregnane (carbure en C₂₁).



Son rôle physiologique est double :

- Avant la gestation, elle prépare la muqueuse utérine à la nidation de l'oeuf (2ème moitié du cycle ovarien)
- Pendant la gestation, elle inhibe les contractions de l'utérus et l'ovulation. Elle prépare la lactation.

La progestérone est utilisée :

- dans les insuffisances lutéales absolues,
- dans les hyperfolliculinies.

Elle est pratiquement inactive par voie buccale : son action est fugace.

Spécialités : PROGESTOGEL* (progestérone).

MM

PROGESTATIFS ARTIFICIELS

On a cherché à remédier aux inconvénients de la progestérone en préparant des produits :

- à action prolongée par voie parentérale,
- actifs par voie buccale,
- plus actifs que la progestérone

Il s'agit soit de dérivés de la progestérone, soit de dérivés de la testostérone et surtout de la Nor-19 testostérone. Ces derniers comportent pour la plupart un groupe éthynyl en 17 α qui les rend actifs par voie orale. Leur activité progestagène est puissante. Ils entrent très souvent dans des associations oestro-progestatives.

Les principaux produits utilisés figurent dans le tableau 1.

ANTICONCEPTIONNELS

Il s'agit d'associations comportant un progestatif (en général dérivé de la Nor-19 testostérone) et un oestrogène en faible quantité (Ethinylestradiol ou Mestranol).

Trois méthodes de contraception chimique sont actuellement utilisées :

- la méthode combinée (ou associée) : elle consiste à administrer du 5^{ème} au 25^{ème} jour du cycle une association oestro-progestative. Elle peut être monophasique ou biphasique : les comprimés sont normo ou minidosés,
- la méthode séquentielle : elle consiste à utiliser des oestrogènes seuls à forte dose pendant 7 à 15 jours, puis une association oestroprogestative jusqu'au 21^{ème} jour du cycle,
- enfin, la méthode continue a fait sa ré-apparition sous forme de micropilules sans oestrogènes.

Les principaux contraceptifs oraux actuellement utilisés en France figurent dans les tableaux II et III.

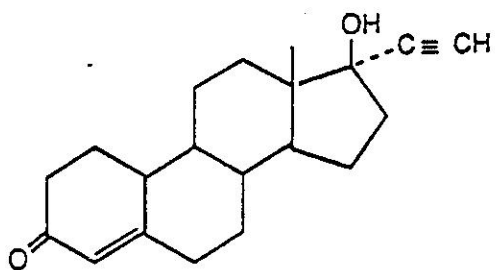
TABLEAU I : PRINCIPAUX PROGESTATIFS DE SYNTHÈSE

1 - STRUCTURES DERIVÉES DE LA PROGESTERONE

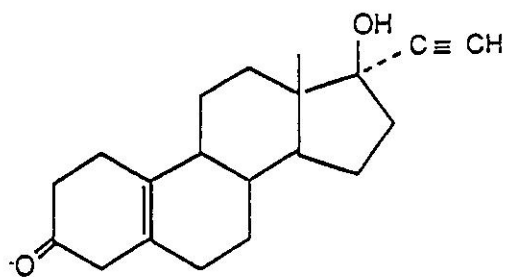
DCI	ND	6	10	17 α	17 β
Hydroxy-progestérone - Caproate	PROGESTERONE retard	CH ₃	CH ₃	OCOR	COCH ₃
Médroxy-progestérone (acétate)	FARLUTAL DEPO-PRODASONE DEPO-PROVERA	CH ₃ (α)	CH ₃	OCOCH ₃	COCH ₃
Chlormadinone (acétate)	LUTERAN	Cl	CH ₃	OCOCH ₃	COCH ₃
Médrogestérone	COLPRONE 5	CH ₃	CH ₃	CH ₃	COCH ₃
Dydrogestérone	DUPHASTON 10	"	CH ₃ (α)		COCH ₃
Démégestone	LUTIONEX	"	CH ₃	COCH ₃	

II - STRUCTURES DERIVÉES DE LA 17 α Ethinyl, 19-Nor TESTOSTERONE

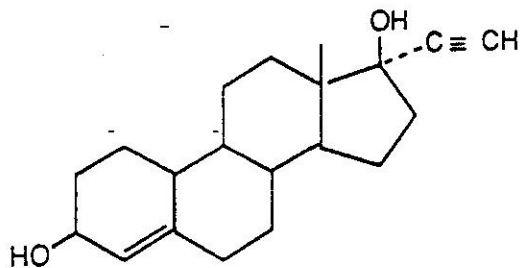
DCI	ND	3	17 β	18
Noréthistérone	NORLUTEN	O	OH	CH ₃
Lynestrénol	ORGAMETRIL	OH	OH	CH ₃
Etynodiol (diacétate)	LUTOMETRODIOL	OCOCH ₃	OCOCH ₃	CH ₃
Gestodène Δ 15,16	en ass.	O	OH	C ₂ H ₅
Norgestrel	en ass.	O	OH	C ₂ H ₅
Norgestriénone Δ 9,10, 11,12	en ass.	O	OH	CH ₃
Desogestrel	en ass.	H ₂	O H	CH ₃
Norgestimate	en ass.	N-OH	OCOCH ₃	C ₂ H ₅



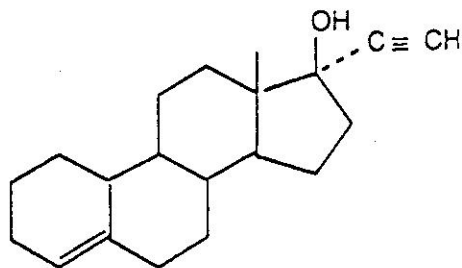
noréthistérone



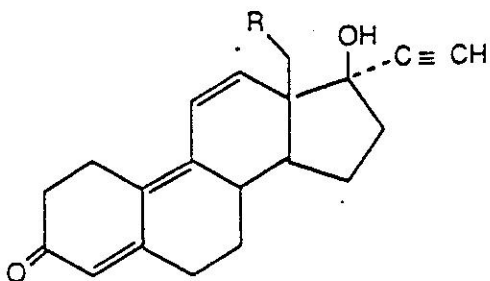
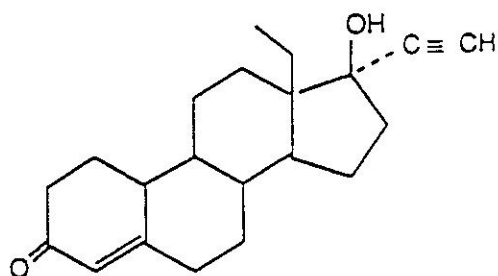
noréthynodrel



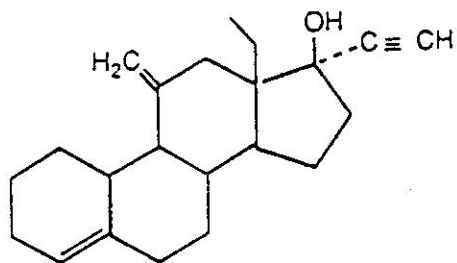
étyndiol



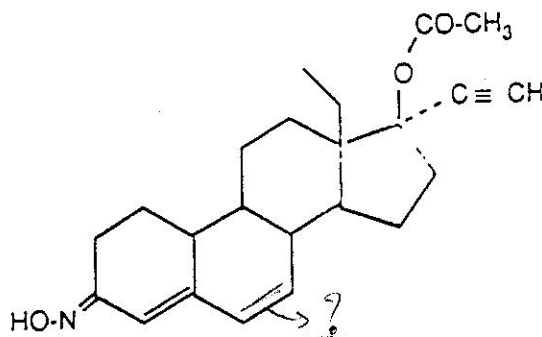
lynestrénol

norgestriénone (R=H)
gestrinone (R=CH₃)

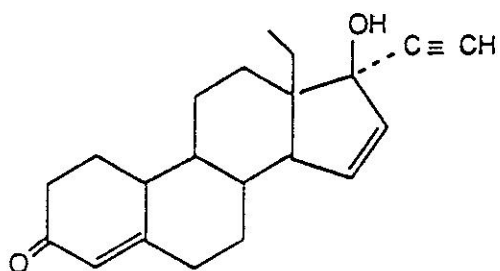
norgestrel



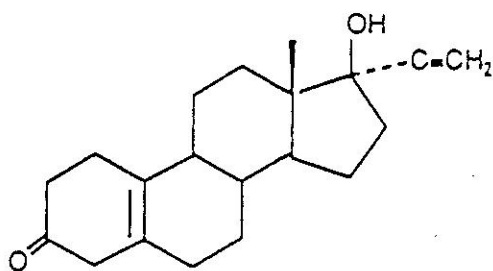
désogestrel



norgestimate



gestodène



norgestérone

TABLEAU II - CONTRACEPTIFS ORAUX VENDUS EN FRANCE

Doses en mg = Nombre de comprimés par boîte, E.O. = Ethinyloestradiol

I - OESTROPROGESTATIFS COMBINES

A - Monophasiques

a) Dose Normale

NOM COMMERCIAL	PROGESTATIF en mg	OESTROGENE en mg	COMPRIMES
MILLI-ANOVLAR	Noréthistérone ac. : 4	E.O. : 0,05	21
GYNOPHASE	Noréthistérone ac. : 1,5	E.O. : 0,05	21 + 7 placebos
GYNOVLANE	Noréthistérone ac. : 2	E.O. : 0,05	21
OVANON	Lynestrénol : 2,5	E.O. : 0,05	22
PLANOR (ass.)	Norgestriénone : 2	E.O. : 0,05	21
STEDIRIL	Norgestrel : 0,5	E.O. : 0,05	21

b) Minidosés

MINIDRIL	Levonorgestrel : 0,15	E.O. : 0,03	21
TRENTOVLANE	Noréthistérone (acétate):1	E.O. : 0,03	21
CILEST	Norgestimate : 0,250	E.O. : 0,035	21
CYCLEANE 30	Désogestrel : 0,15	E.O. : 0,03	21
CYCLEANE 20	Désogestrel : 0,15	E.O. : 0,02	21
VARNOLINE	Désogestrel : 0,15	E.O. : 0,03	
MERCILON	Désogestrel : 0,15	E.O. : 0,02	21
MONEVA	Gestodène : 0,075	E.O. : 0,03	21

B - Biphases :

a) Dose normale :

GYNOPHASE	Noréthistérone (acétate) : 1	E.O. : 0,05	11
	Noréthistérone (acétate) : 2	E.O. : 0,05	10

b) Minidoses (Minipilules)

ADEPAL	Levonorgestrel : 0,15	E.O. : 0,05	11
	0,20	0,04	10
MINIPHASE	Noréthistérone : 1	E.O. : 0,03	11
	2	0,04	10

c) Triphasiques :

- TRIELLA
- TRINORDIOL
- PHAEVA

II - OESTROPROGESTATIFS SEQUENTIELS

OVANON	Néant	E.O. : 0,05	7
	Lynestréno1 : 2,5	E.O. : 0,05	14
PHYSIOSTAT	Néant	E.O. : 0,05	7
	Lynestréno1 : 1	E.O. : 0,05	14

III - MICROPILULES SANS OESTROGENE (Méthode continue)

Nom commercial	Progestatif	Comprimés
MICROVAL	Lévonorgestrel : 0,03	28
MILLIGYNON	Noréthistérone acétate : 0,6	28
EXLUTON	Lynestrénol : 0,50	28
OGYLINE	Norgestrienone : 0,35	28

ASSOCIATIONS OESTROPROGESTATIVES UTILISEES
DANS LE TRAITEMENT DE LA MENOPAUSE

Utilisation d'oestrogènes naturels

- Associations séquentielles

1) 11 + 10

- . Valérate d'estradiol 2mg - Medroxyprogesterone 10mg DIVINA
- . Valérate d'estradiol 2mg - Cyproterone (Acétate) 1mg CLIMENE

2) 12-10-6

- . Estradiol β micronisé 2mg-1mg - Acétate de norethistestérone 1mg TRISEQUENS

- Associations monophasiques

- . Estradiol 17 β micronisé 2mg - Acétate de nor éthistérone 1mg KLIOGEST

ANTI-HORMONES

1 - ANTI-ANDROGENES

- Agonistes de la LHRH

- . Goséréline : ZOLADEX*
- . Buséréline : SUPREFACT*
- . Leuprolide : ENANTONE*
- . Nafaréline
- . Triptoreline : DECAPEPTYL*

- Antagonistes des récepteurs

- . Cyprotérone : ANDROCUR*
- . Flutamine : EULEXINE*
- . Nilutamine : ANANDRON*
- . ICI 176, 334.

2 - ANTI-OESTROGENES

- Série du triphényl éthylène

- . Tamoxifène : NOLVADEX*, KESSAR*, TAMOFENE*
- . Clomifène : CLOMID*

- Inhibiteurs de l'aromatase du cycle A

- . Aminoglutéthimide : ORIMETENE*

3 - INHIBITEURES DE LA BIOSYNTHESE DE LA PROGESTERONE

- RU 486 . Mifepristone : MIFEGYNE*

MEDICAMENTS DES FONCTIONS DIGESTIVES

INTRODUCTION

Sont rassemblés dans les lignes qui suivent des médicaments qui agissent en divers points du tractus digestif et qui permettent de lutter contre les troubles fonctionnels. La liste n'en est pas exhaustive et l'attention est surtout portée sur les produits organiques de synthèse ainsi que sur des composés minéraux . Les substances agissant sur le système nerveux végétatif sont exclues de ce chapitre.

CLASSIFICATION

- A - Cholérétiques de synthèse*
- B - Hépatoprotecteurs*
- C - Laxatifs*
- D - Topiques gastro-intestinaux - Antiulcéreux*

CHOLERETIQUES DE SYNTHESE

Ils stimulent la sécrétion de la bile par la cellule hépatique .

I - Phénols, acides-phénols et dérivés

La fonction phénol peut être libre ou méthoxylée

La fonction acide peut être libre, ou engagée dans une liaison amide.

Coumarines : CANTABILINE* (Hymecromone)

II - Cétones phénoliques

III - Acides cinnamiques et analogues cyclaniques

HEPADIAL*, TRANSODDI*

IV - Dérivés cyclaniques ou aliphatiques

HEBUCOL*, VANILONE*, FLUBILAR*, DYSKINEBYL*

V - Composés soufrés

SULFARLEM*

HEPATOPROTECTEURS

Ils protègent la cellule hépatique contre l'agression toxique, virale et préviennent ou atténuent la stéatose. Ils sont parfois en même temps cholérétiques, diurétiques, laxatifs.

I - Composés naturels :

Amino-acides : acides glutamique, aspartique, arginine, ornithine, méthionine.
Flavonol (silymarine) : LEGALON*

II - Ammoniums quaternaires :

Bétaïne (SOMATYL*), Choline

III - Hétérocycles soufrés ou azotés

TIADILON*

IV - Polyols

Pentaérythrol, Sorbitol, Mannitol, Inositol.

LAXATIFS

I - Laxatifs salins

II - Laxatifs tensioactifs

- . Dioctyl sulfosuccinate de sodium : JAMYLENE*
- . Lauryl sulfoacétate : MICROLAX*

III - Laxatifs stimulants

- . Phénolphtaléine : BOLDOFLORINE*, MUCINUM*
- . Bisacodyl : CONTALAX*, DULCOLAX*

TOPIQUES GASTRO-INTESTINAUX

Souvent utilisés sans prescription médicale, ils exercent sur les muqueuses digestives un effet anti-acide, inhibiteur de pepsine, mucigène, voire anti-inflammatoire local.

I - Carbonates alcalins et alcalino-terreux :

- . Carbonate monosodique : NaHCO_3
- . Carbonate de Ca et de Mg

II - Magnésie : Hydroxyde de Magnésium

III - Silicates de Mg (Talc), de Al (Kaolin)

IV - Composés de l'aluminium :

- Gel d'alumine
- Gel de phosphate d'Al (PHOSPHALUGEL*)
- Hydroxyde d'aluminium : MAALOX*
- Sulfonate d'aluminium : ULCAR*

ANTIEMETIQUES

1 . Atropiniques

. Homatropine VAGANTYL*

2 . Antihistaminiques H1

3 . Antagoniste de la Dopamine

. Benzamides

. - Alizapride PLITICAN*

. Métoclopramide. PRIMPERAN* - ANAUSIN* - PROKINYL*

. Dompéridone MOTILIUM*

. Métopimazine VOGALENE*

4 . Antagonistes de la Sérotonine

. Granisétron KYTRIL *

. Ondansetron ZOPHREN*

ANTI-ULCEREUX

I - Anti-acides

Ex. : MAALOX*

II - Antisécrétoires

Ces composés inhibent la synthèse de l'ion H^+ par la cellule pariétale gastrique. Ils agissent selon différents mécanismes.

A) Action sur un récepteur

- Anti H_2

- . Cimétidine : TAGAMET*, EDALENE*
- . Ranitidine : AZANTAC*, RANIPLEX*
- . Famotidine : PEPDINE*
- . Nizatidine : NIZAXID*

- Antimuscarinique M_1

- . Pirenzépilne : GASTROZEPINE*

B) Inhibition des processus d'activation intra-cellulaire

Misoprostol : CYTOTEC*

C) Inhibition de l'ATPase H^+/K^+

Omeprazole : MOPRAL* ZOLTUM*
Lanzoprazole LANZOR*

III - Cytoprotecteurs

- Sucralfate : ULCAR*, KEAL*
- Carbenoxolone
- Prostaglandines

OPACIFIANTS RADIOLOGIQUES

Les produits de contraste utilisés en radiologie sont des agents de diagnostic dont le nombre s'est accru ces dernières années en même temps que les techniques d'exploration se perfectionnaient.

A - Sulfates de Baryum

Opacifiant classique dans la radiologie du tube digestif, il est additionné d'agents suspensifs ou micronisés.

- MICROPAQUE*, MICROTRAST*, RADIOPAQUE*

B - Composés iodés de contraste

L'iode est opaque aux rayons X. Il se fixe facilement sur les liaisons éthyléniques et les cycles aromatiques. On peut moduler la solubilité et la vitesse d'élimination de ces composés par l'introduction de copules appropriées. Ils sont destinés à tous les autres usages en particulier l'opacification des vaisseaux, voies biliaires, arbre urinaire.

1) Acides gras iodés

Acides gras de l'huile d'oeillette (LIPIODOL ULTRAFLUIDE*)
Monoiodostéarate d'éthyle (DUROLIOPAQUE*)

2) Méthane-sulfonates :

Abandonnés

3) Acides benzoïques iodés

VASOBRIX 32*, UROVISON*, ANGIOGRAFINE* 65 %, TELEBRIX "8*,
RADIOSELECTAN URINAIRE*

4) Acides phényl-propioniques iodés

Acides N-phényl N propionique

5) Acides phtaliques iodés

CONTRIX 28*

6) Pyridones iodés

HYDRAST*

7) Latroxate de méglumine

BILISCOPELINE*

ANTIPARASITAIRES

I - ANTIPROTOZOAIRE

A - Dérivés du nitroimidazole

- Métronidazole : FLAGYL*, RODOXYL* (assoc.)
- Nimorazole : NAXOGYN*, VENUGYL*
- Tinidazole : FASIGYNE 500*
- Ornidazole : TIBERAL*
- Secnidazole : FLAGENTYL*

B - Dérivés de la quinoléine et des pyrimidines

1) Anti-amibes

- . Téléquinol : INTETRIX*

2) Antimalariques

- . Dérivés de la quinoléine
 - Amino-8 quinoléine
primaquine
 - Amino-4 quinoléine
chloroquine : NIVAQUINE*
amodiaquine : FLAVOQUINE*
 - Méfloquine : LARIAM*
- . Dérivés de la pyrimidine - antifoliques
 - Pyriméthamine en ass. : FANSIDAR*

C - Amidines

Antitrypanosomes - Antileishmaniens

- Pentamidine : LOMIDINE*
- Antimoniate : GLUCANTIME*
- Arsenicaux :
 - . tryparsamide
 - . melarsoprol
- Naphtylamine : - Suramine

II - ANTHELMINTHIQUES

A - Médicaments actifs contre les cestodes

- Niclosamide : TREDEMINE*

B - Médicaments actifs contre les trématodes

Antibilharsiens

- 1) Nitro-thiazole
 - . Niridazole : AMBILHAR*
- 2) Dérivés isoquinoléine et apparentés
 - . Oxamniquine : VANSIL*
 - . Praziquantel : BILTRICIDE*
- 3) Dehydroémétine

C - Médicaments actifs contre les nématodes

- Traitement des nématoses intestinales

- 1) Benzimidazoles
 - . Thiabendazole : MINTEZOL*
 - . Flubendazole : FLUVERNAL*
 - . Albendazole : ZENTEL*
 - . Mébendazole
- 2) Ammoniums
 - . POVANYL*
 - . ALCOPAR*
- 3) Tétrahydropyrimidines
 - . Morantel
 - . Pyrantel : COMBANTRIN*
- 4) Autres composés
 - . Lévamisole : SOLASKIL*
 - . Pipérazine : ANTELMINA*, NEMATORAZINE*, PIPERAZINE*

- Traitement des nématodoses tissulaires

- . Diéthyl carbamazine : NOTEZINE*

TABLE DES MATIERES

	Pages
MEDICAMENTS DU SYSTEME NERVEUX AUTONOME	1
. Amino-alcools sympathomimétiques	1
. Imidazolines sympathomimétiques	3
. Adrénolytiques bêta - Bêta bloquants	4
. Cholinergiques et inhibiteurs de cholinestérases	7
. Anticholinergiques	8
ANTIPARKINSONIENS	10
MEDICAMENTS ANTAGONISTES DE L'HISTAMINE	11
. Antihistaminiques non phénothiaziniques	12
. Antihistaminiques phénothiaziniques	14
MEDICAMENTS PSYCHOTROPES	15
. Neuroleptiques	16
. Antidépresseurs	21
. Amphétamines et anorexigènes	24
. Hypnotiques, antiépileptiques et tranquillisants vrais	26
MEDICAMENTS DE LA DOULEUR	33
. Anesthésiques généraux	33
. Anesthésiques locaux	34
. Analgésiques majeurs	36
. Analgésiques mineurs	38
. Anti-inflammatoires non stéroïdiens	39
HORMONES STEROIDIENNES ET SUBSTANCES APPARENTEES	42
. Corticostéroïdes	43
. Androgènes et anabolisants	47
. Oestrogènes et analogues structuraux	50
. Progestatifs et contraceptifs oraux	52
. Progestatifs artificiels	53
. Anticonceptionnels	53
. Anti-hormones - Anti-androgènes	58
MEDICAMENTS DES FONCTIONS DIGESTIVES	59
. Cholérétiques de synthèse	60
. Hépatoprotecteurs	60
. Laxatifs	61
. Topiques gastro-intestinaux	61
. Antiémétiques	62
. Anti-ulcéreux	63
OPACIFIANTS RADIOLOGIQUES	64
ANTIPARASITAIRES	65