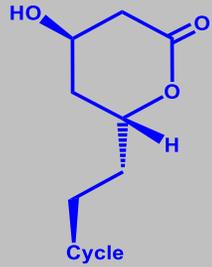
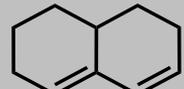


Les statines

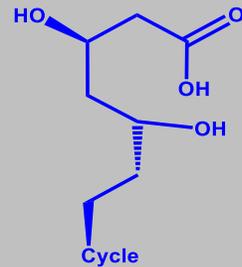
Famille des statines



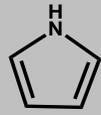
Prodrogue (inactive)
Exemples de cycle



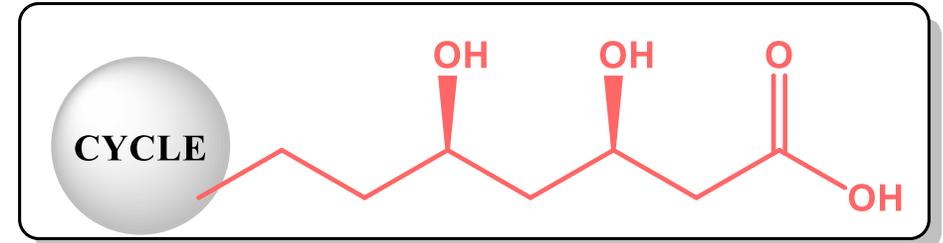
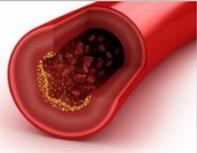
Hexahydronaphthylène



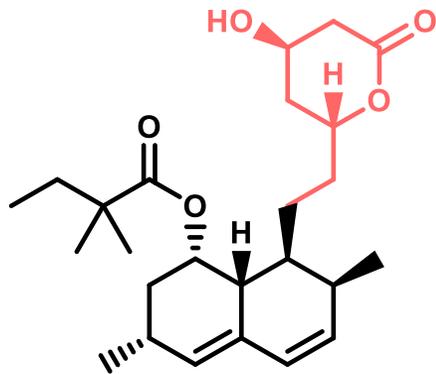
Forme active



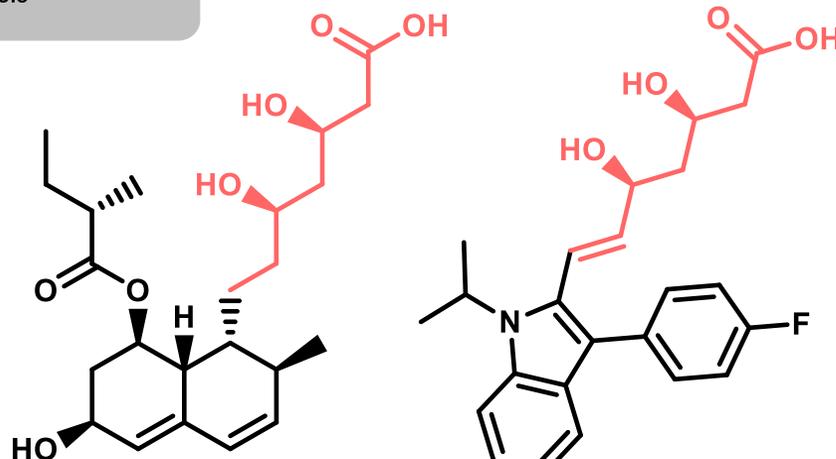
Pyrrole



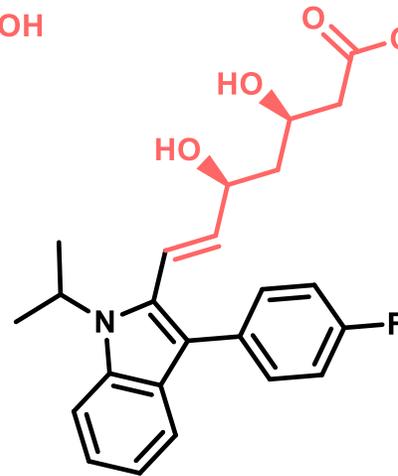
= acides
(3R,5R)-3,5-dihydroxyheptanoïques



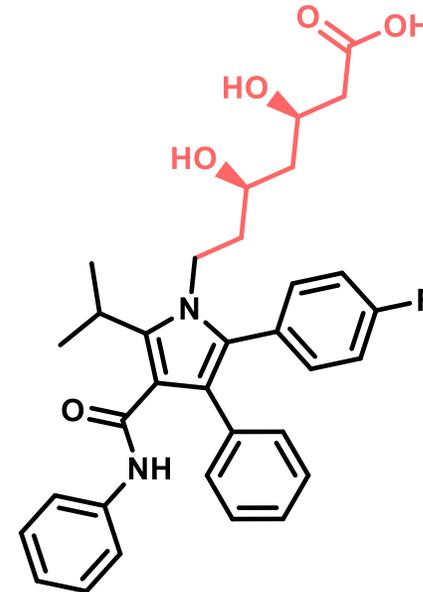
SIMVASTATINE
prodrogue



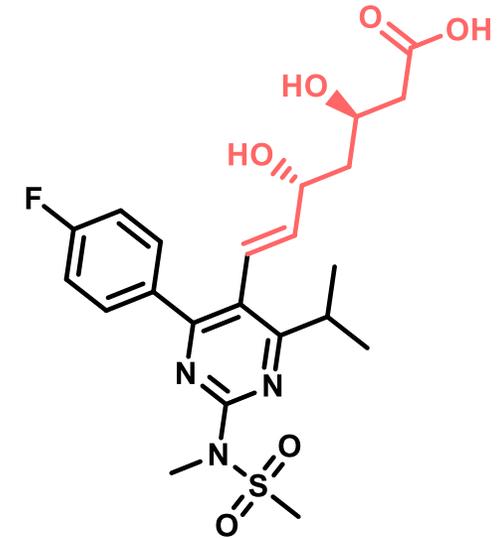
PRAVASTATINE



FLUVASTATINE
(indole)



ATORVASTATINE
(pyrrole)

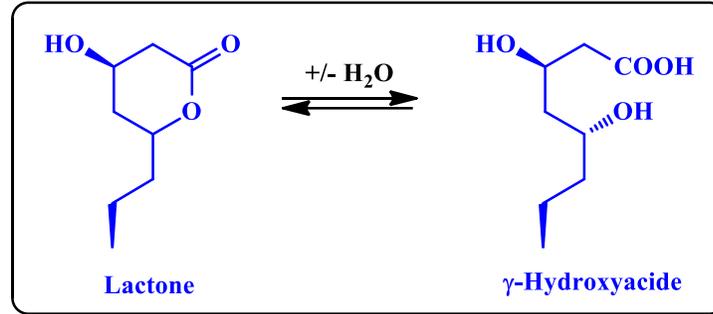


ROSUVASTATINE
(pyrimidine)

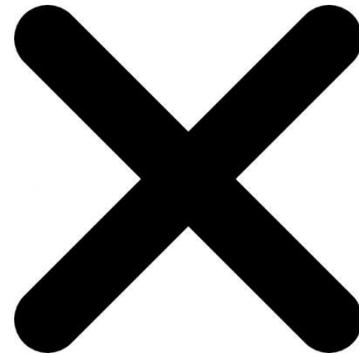
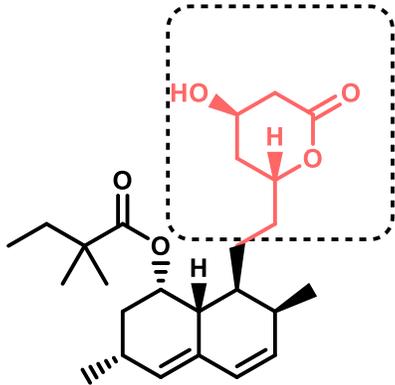
- **Statine** : substances antihyperlipidémiques, Inhibiteurs de la HMG CoA réductase

Surveillance du traitement par les statines : CK, transaminases

Structure de pharmacophore



Structure Chimique



simvastatine

DCI

Famille thérapeutique

Hypocholestérolémiant

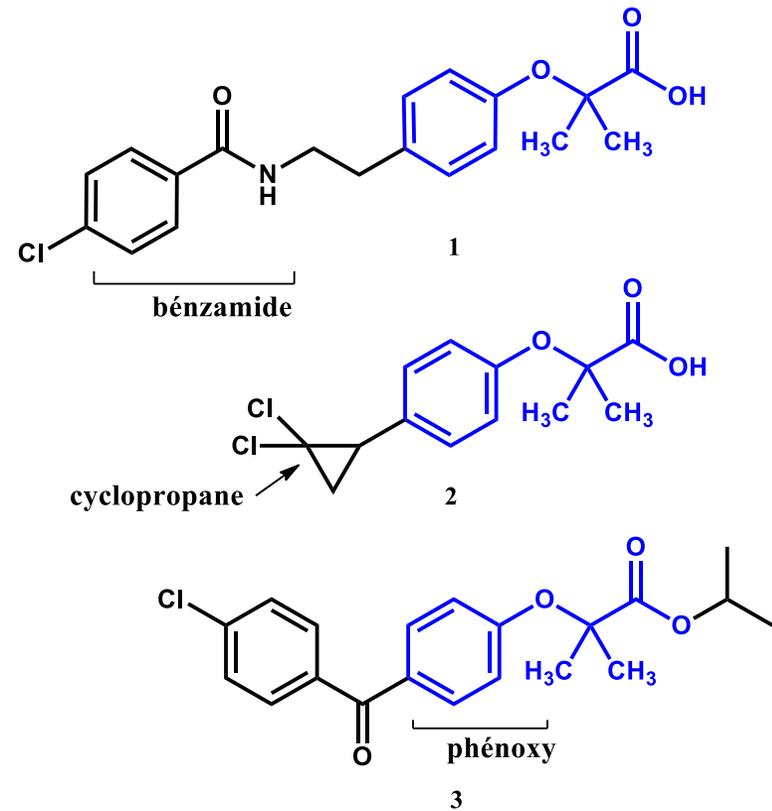
Indications

Hypercholestérolémies pathologies artérielles ischémiques

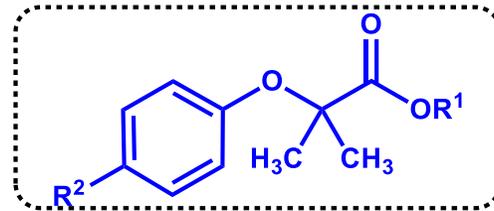
Mécanisme d'action

Activité inhibitrice de l'HMG Co-A réductase (3 hydroxy-3 méthylglutaryl coenzyme A réductase).

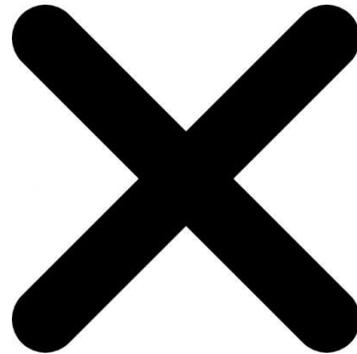
Structures Chimiques



Structure de pharmacophore



Acide 2-méthyl-2-phénoxypropanoïque



DCI

Famille thérapeutique

Indications

Mécanisme d'action

1. bézafibrate
2. ciprofibrate
3. fénofibrate

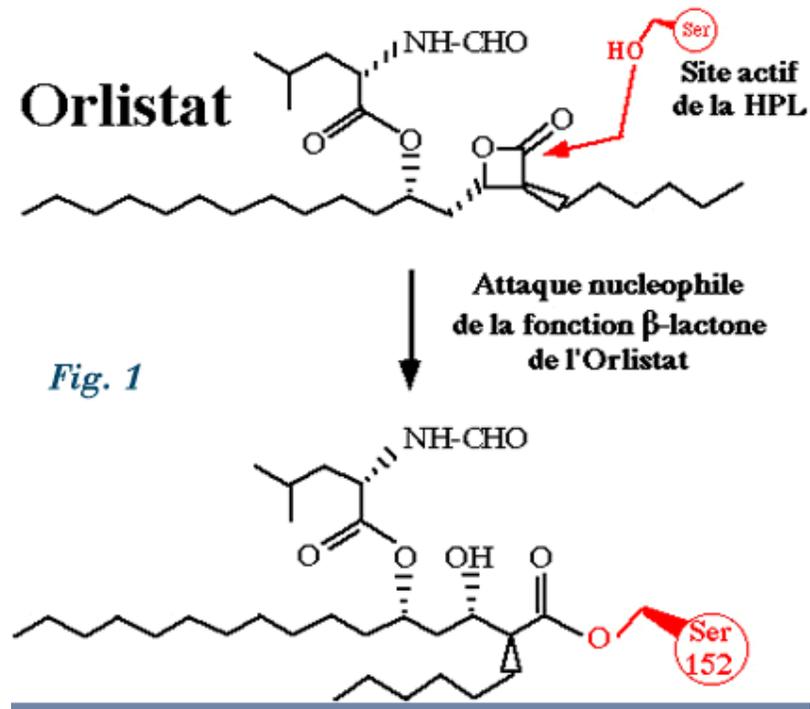
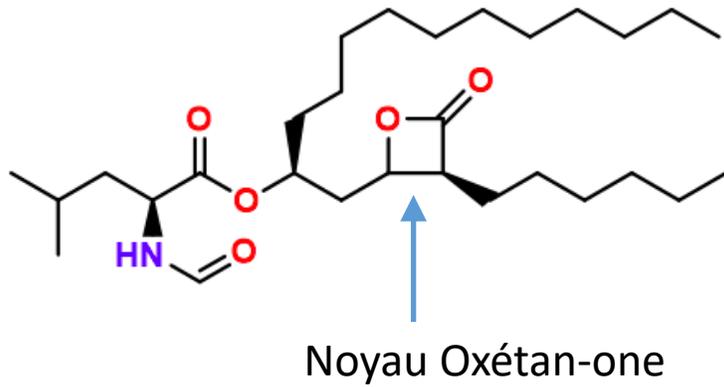
-fibrate = médicaments Antihyperlipidémiant

Hypercholestérolémies (type II a) et hypertriglycéridémies

= agonistes des PPAR α .
Les fibrates inhibent la biosynthèse du cholestérol et des acides gras (triglycérides).

- stat = inhibiteurs enzymatiques

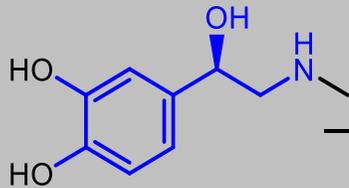
orlistat (mime des TG): inhibiteur puissant, spécifique et d'action prolongée des lipases gastro-intestinales.
Indication : prise en charge de surpoids et obésités



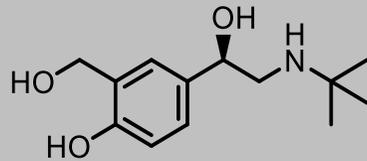
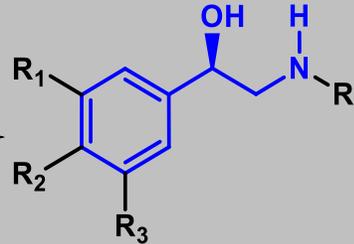
β -stimulant ou β -bloquants

Bronchodilatateurs bêta-2 stimulants (anti-asthmatiques)

Adrénaline



Série chimique :
phényléthanolamine



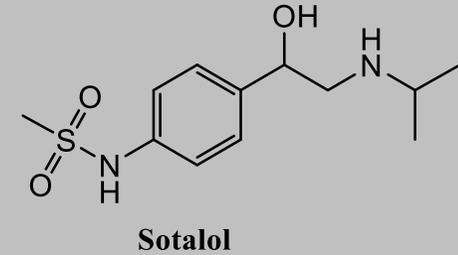
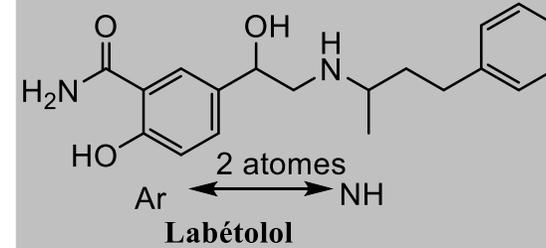
Exemple : salbutamol



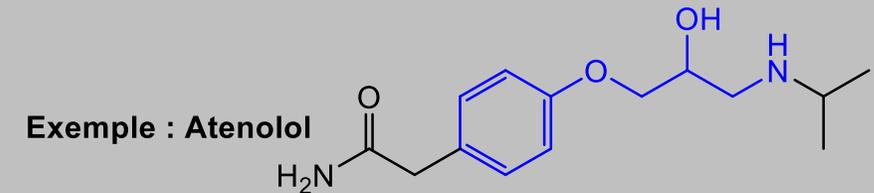
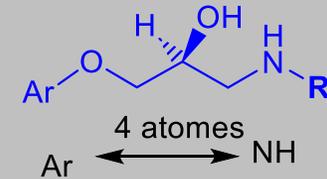
**Ne pas confondre
un β -2 stimulant et
un β -bloquant**

β -BLOQUANTS ANTIHYPERTENSEURS

Exception : 2 structures proches de bêta-2 stimulants



Grande famille de Aryloxypropanolamines (DCI : ...olol)



Force



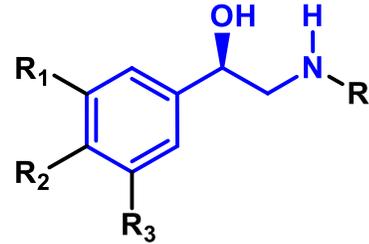
Fréquence



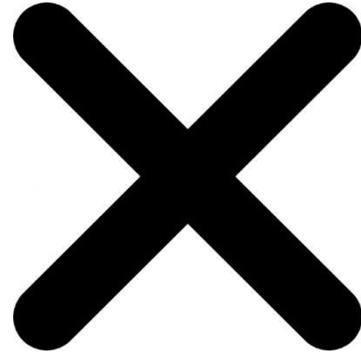
Sécrétion
de la rénine

*Bronchodilatateurs bêta-2
stimulants
(anti-asthmatiques)*

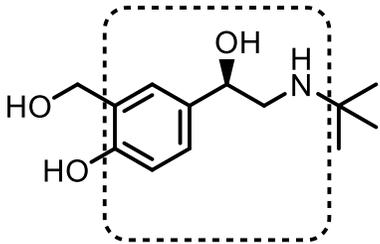
**Structure de
pharmacophore**



Série chimique :
phényléthanolamine



Structure Chimique



salbutamol

DCI

Famille
thérapeutique

Bronchodilatateurs
bêta-2 stimulants

Indications

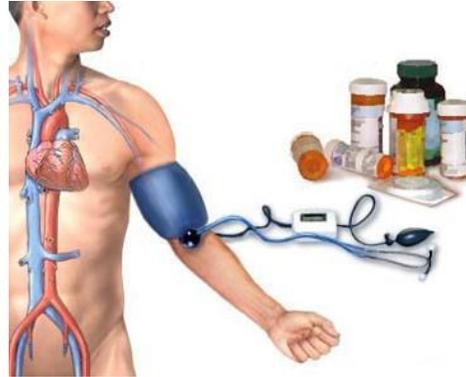
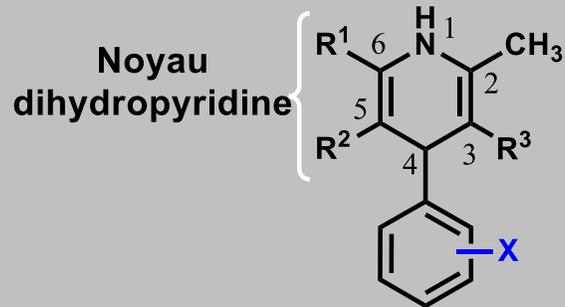
Asthme,
bronchopneumopathies
chroniques obstructives
(BPCO)

Mécanisme
d'action

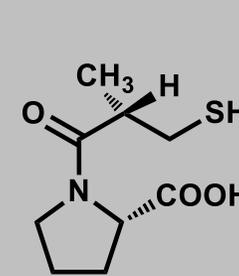
agoniste sélective
des récepteurs bêta-
adrénergiques bêta-2

Antihypertenseurs

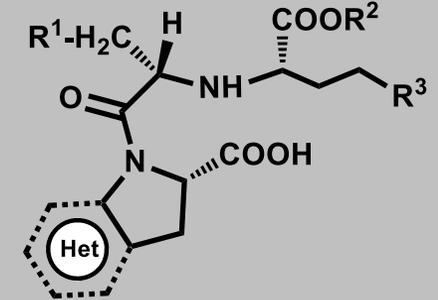
ANTAGONISTES CALCIQUES (DCI : ...dipines)



INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION (IEC)

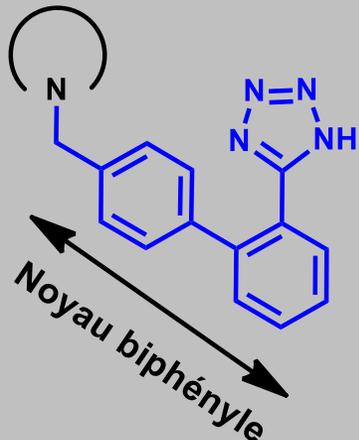


Captopril

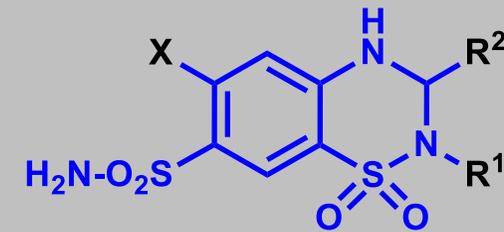


Analogues L-Pro-L-Ala
(bicycliques)

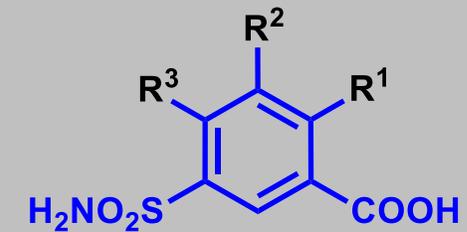
Antagonistes des récepteurs AT-1 de l'angiotensine II (ARA-II)



DIURÉTIQUES

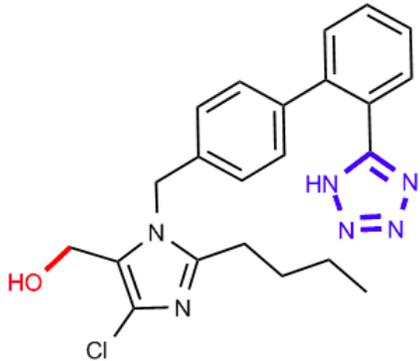
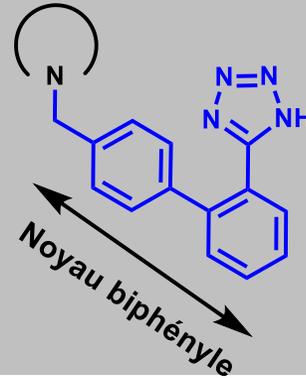


Thiazides



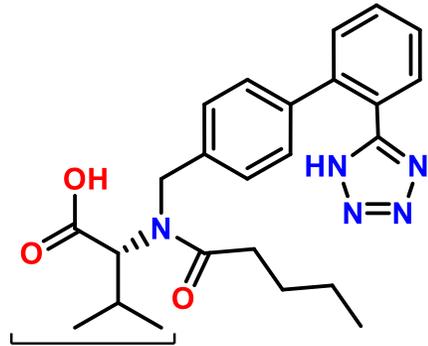
Acides 2- et 3-aminobenzoïques

Antagonistes des récepteurs AT-1
de l'angiotensine II (ARA-II)



- **sartan** = antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II
(non peptidique)

losartan : HTA, IC



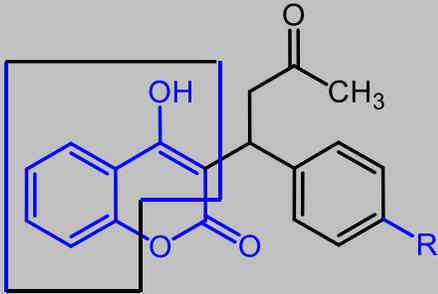
Valine

- **sartan** = antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II
(peptidique)

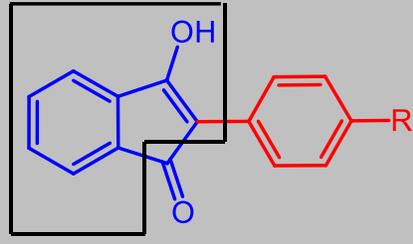
valsartan : HTA, IC, IM

Quelques structures de pharmacophores

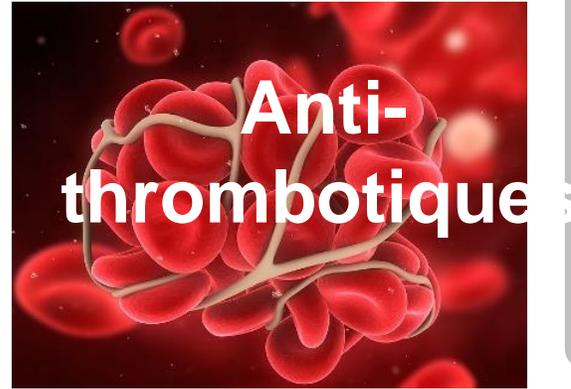
ANTICOAGULANTS ORAUX ANTIVITAMINIQUES K



Monocoumarines (AVK)

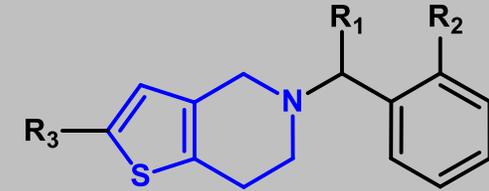


2-Phénylindan-1,3-diones

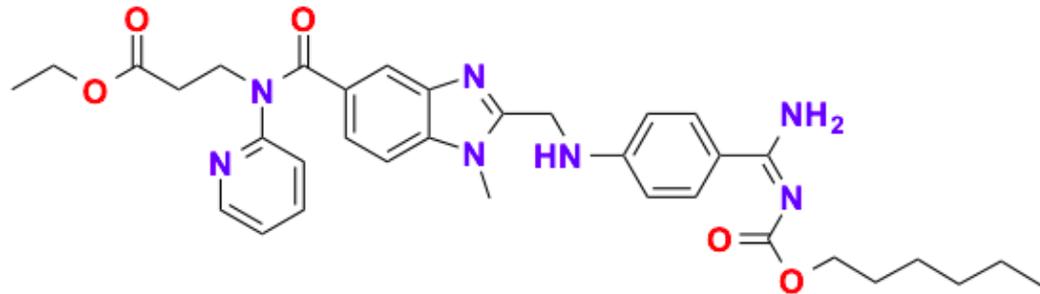


ANTI-AGREGANTS PLAQUETTAIRES

Antagonistes du R P2Y₁₂

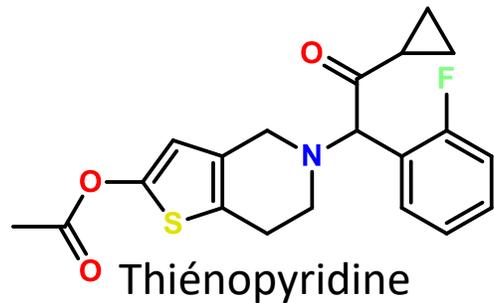


Thiényridine (*prodrogue*)



- gatan = inhibiteur de thrombine, antithrombine IIa
dabigatran

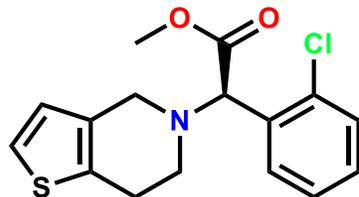
Indication : anticoagulant



Thiényridine

- grel = inhibiteur de l'agrégation plaquettaire

prasugrel : indication antiagrégant plaquettaire (antagoniste récepteur ADP P2Y₁₂)

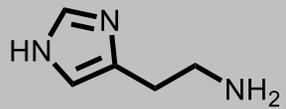


clopidogrel (2 oxygènes)

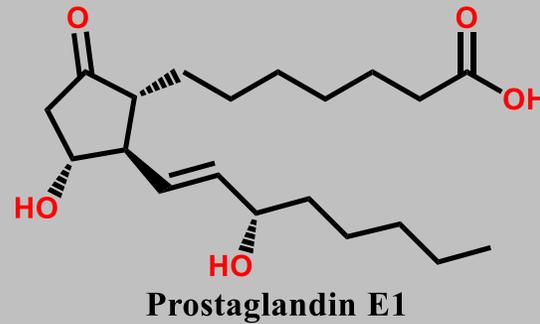
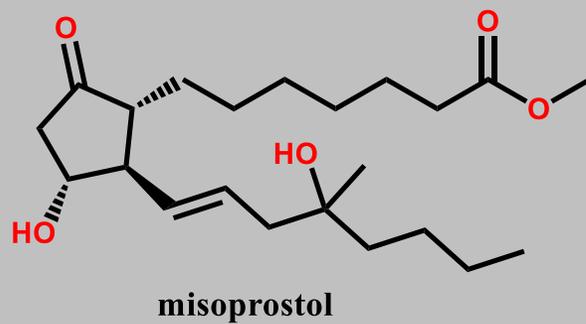
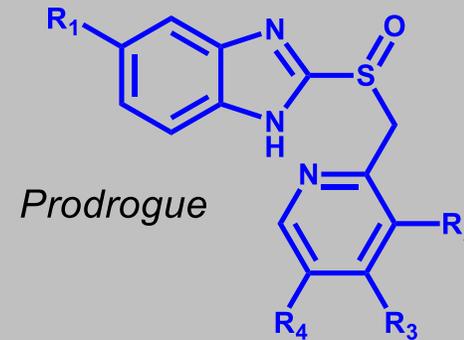
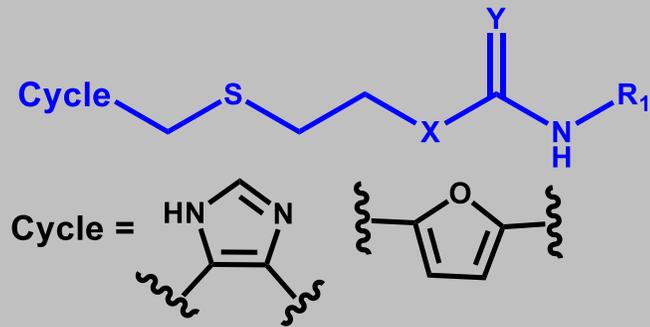
Famille des antisécroires gastriques

Anti-H2 : inhibe la sécrétion
d'acide gastrique

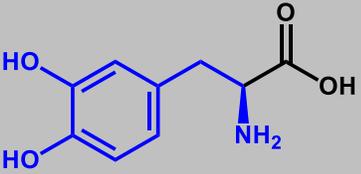
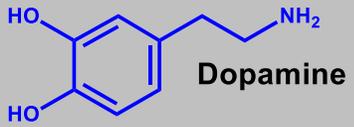
Inh. de la pompe à protons
(H⁺/K⁺-ATPase)



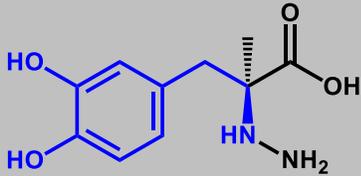
Histamine :
stimule la sécrétion
d'acide gastrique



Structures de pharmacophores CNS



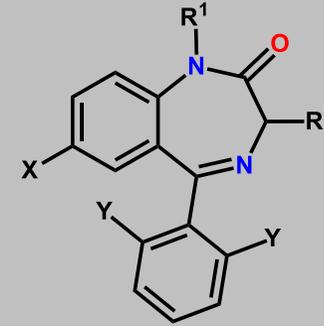
L-DOPA (anti-parkinsonien)



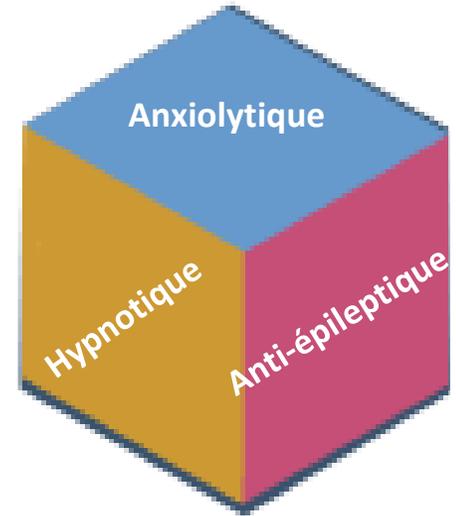
Carbidopa (en association)



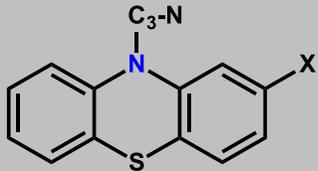
Série des benzodiazépines



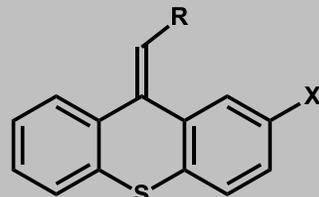
Le flumazénil (ANEXATE®) est l'antidote des intoxications par les BZD.



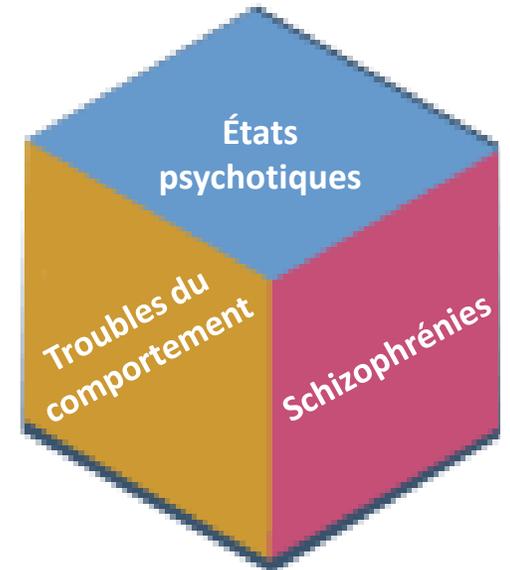
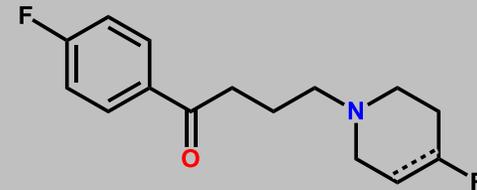
Série des phénothiazines Neuroleptique (antipsychotiques)



Série du thioxanthène Neuroleptique (antipsychotique)



Série des butyrophénones fluorées Neuroleptiques (antipsychotiques)





HAMAC

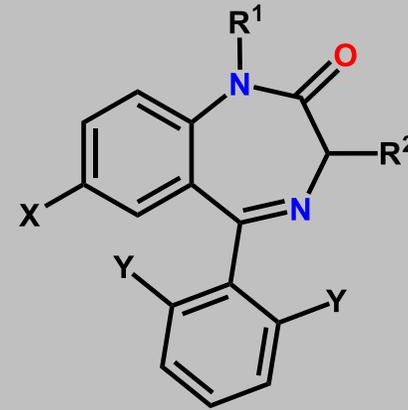
H : Hypnotique

A : Anxiolytique

M : Myorelaxant

AC : AntiConvulsivants

Série des benzodiazépines

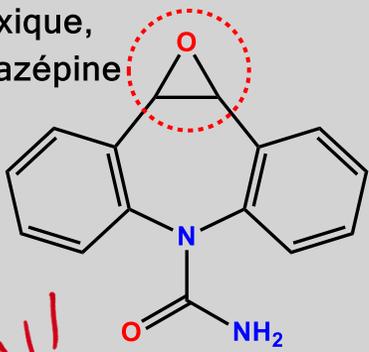


En général

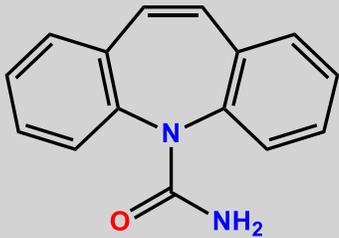
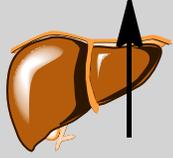
X = NO₂ → Hyp**NO**tique

X : (Cl) An**X**iolitique

Métabolite toxique,
l'époxycarbamazépine



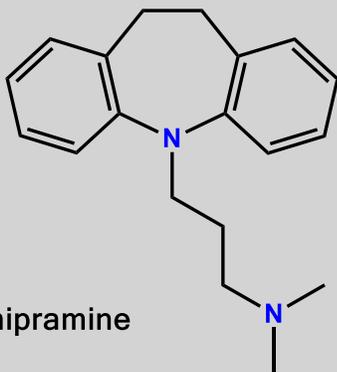
ATTENTION!



carbamazépine (St. proche de celle de l'imipramine)

Effets secondaires graves :

éruptions cutanées, hyponatrémie,
une diminution de la fonction de la moelle osseuse...

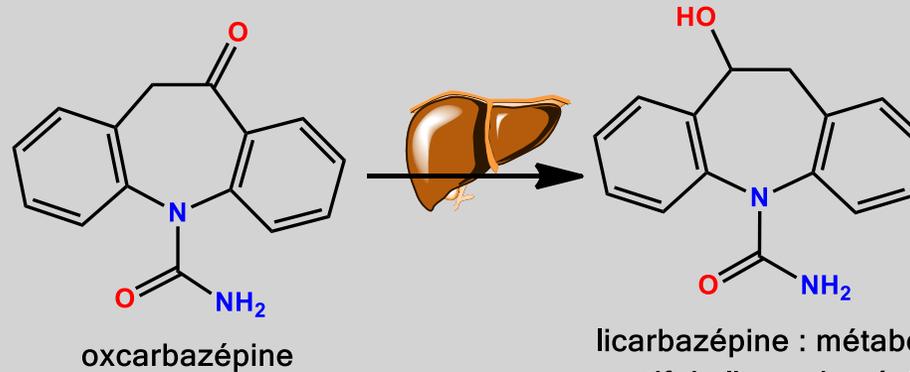


imipramine

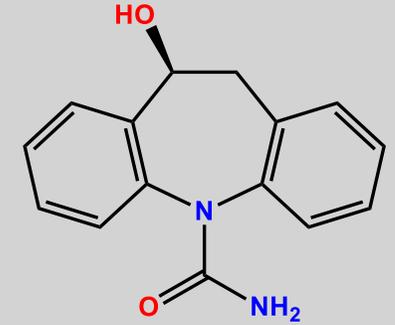
Carbamazépine et dérivées

Derniers arrivés sur le marché

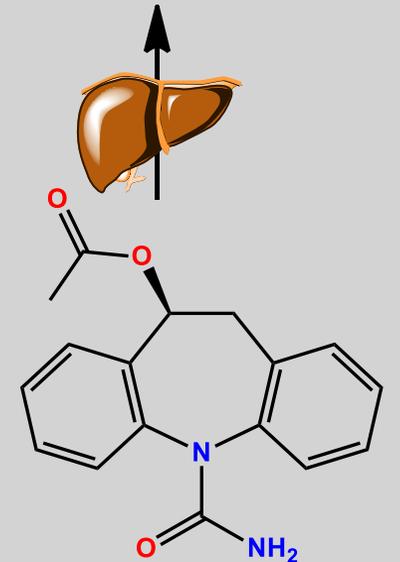
Absence du
métabolite toxique



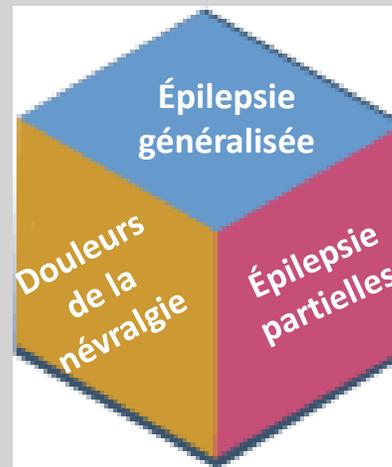
Enantiomère S de licarbazépine



eslicarbazépine : métabolite actif de l'acétate d'eslicarbazépine

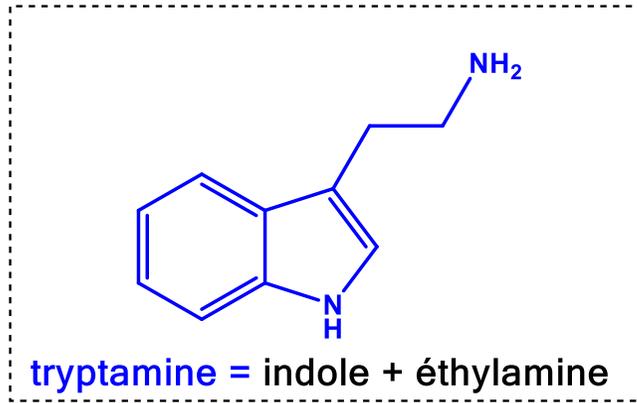


acétate d'eslicarbazépine = prodrogue 1 Cp /j

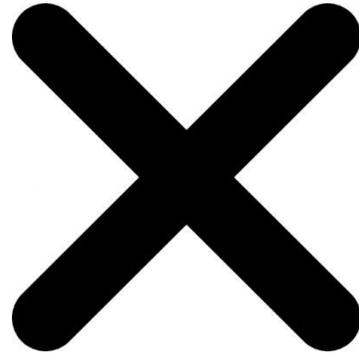
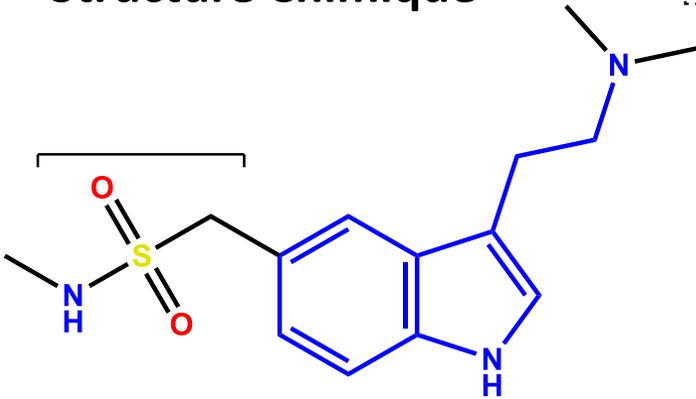


Les triptans

Structure de pharmacophore



Structure Chimique



DCI

Famille thérapeutique

Indications

Mécanisme d'action

sumatriptan

Agents antimigraineux

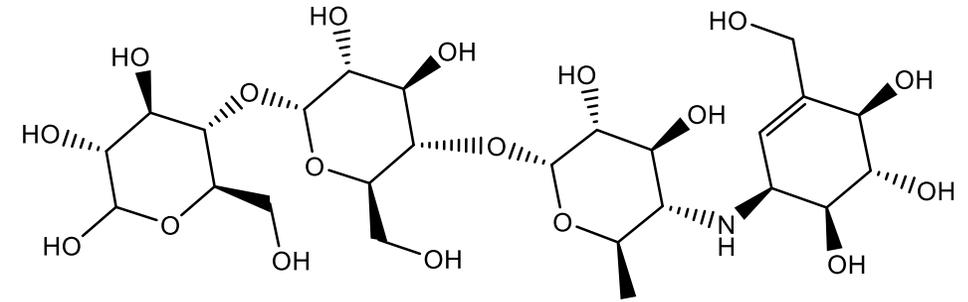
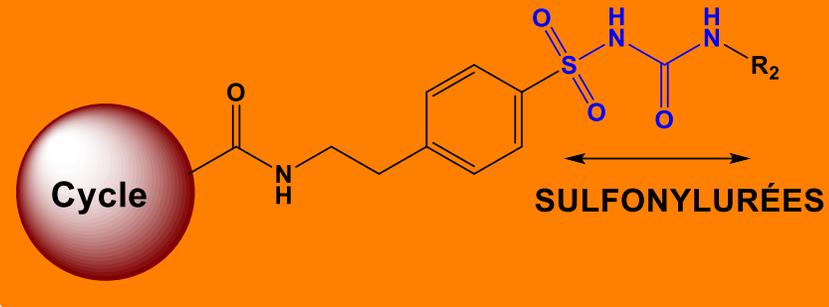
migraines.

agonistes des récepteurs de la sérotonine (5HT1)

les tryptamines, forment un groupe de substances psychotropes hallucinogènes naturelles ou de synthèse. On les retrouve dans de nombreuses plantes (champignons) voire chez certains animaux.

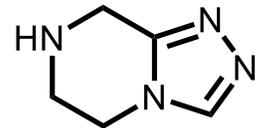
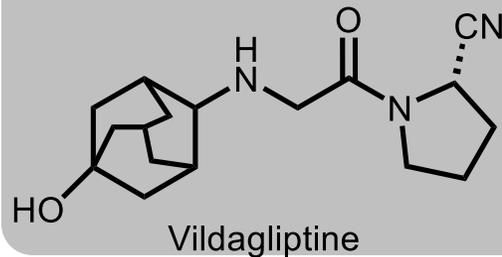
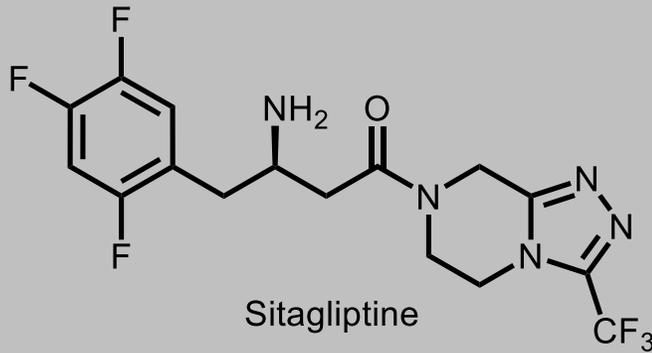
Quelques structures de pharmacophores

SULFONYLURÉES ANTIDIABÉTIQUES

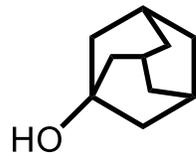


Acarbose

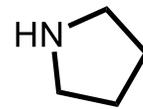
Gliptines



tetrahydro-triazolo-pyrazine

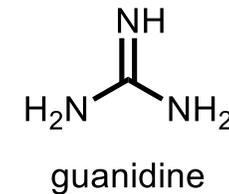
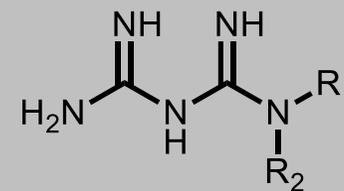


adamantan-1-ol



pyrrolidine

Biguanides

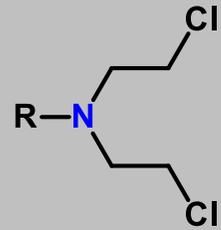


Antidiabétiques oraux.

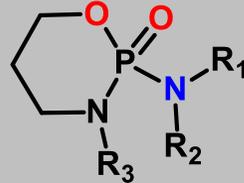


Antitumoraux

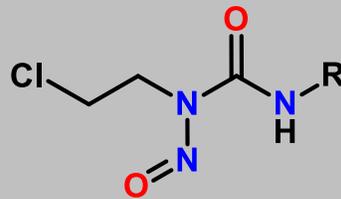
Pharmacophores alkylants



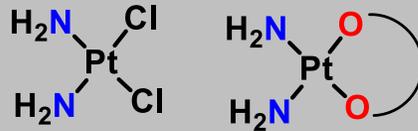
Moutardes à l'azote



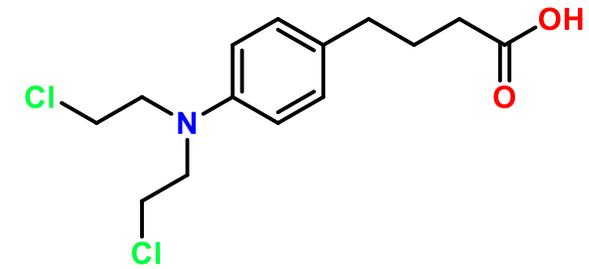
Oxazaphosphorines



Nitrosourées



Dérivés du platine

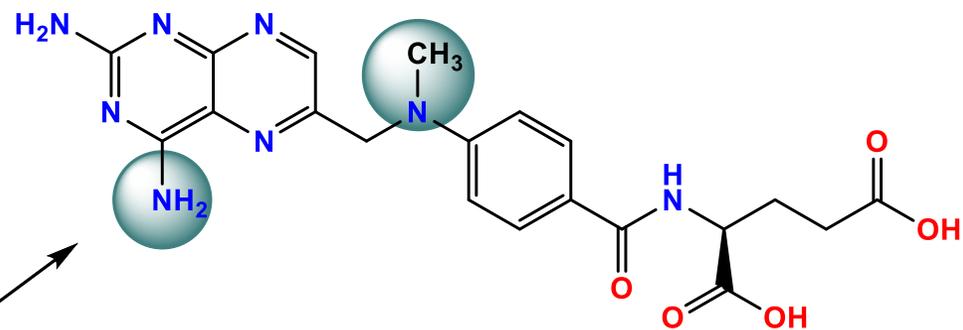


Famille chimique : moutarde à l'azote
(famille thérapeutique : alkylants)

4-[bis(2-chloroethyl)amino]benzenebutanoic acid

chlorambucil : indication anticancéreux

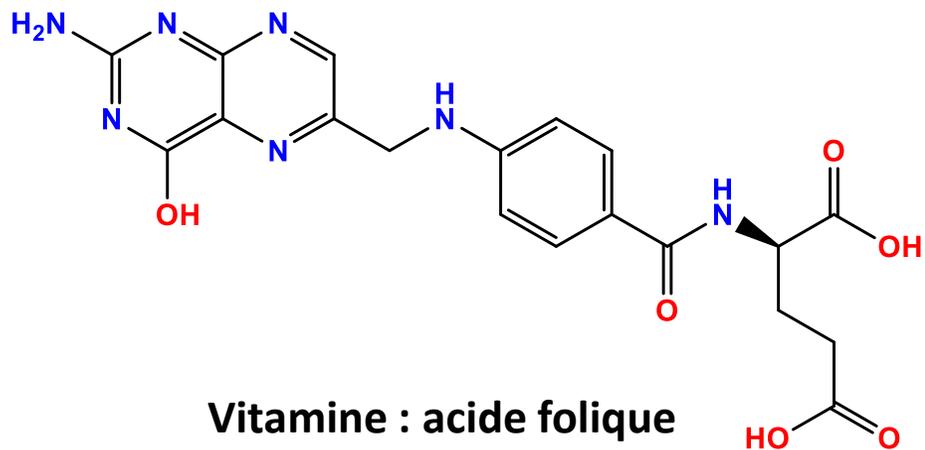
Antitumoraux : antifoliques



le chef de file : méthotrexate

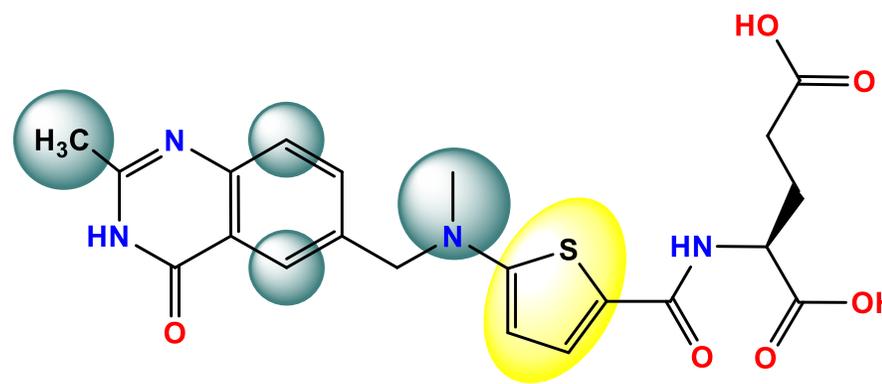
- trexate = antagoniste de l'acide folique

Méthotrexate : indication anticancéreux
(MTX, Inh. DHFR)



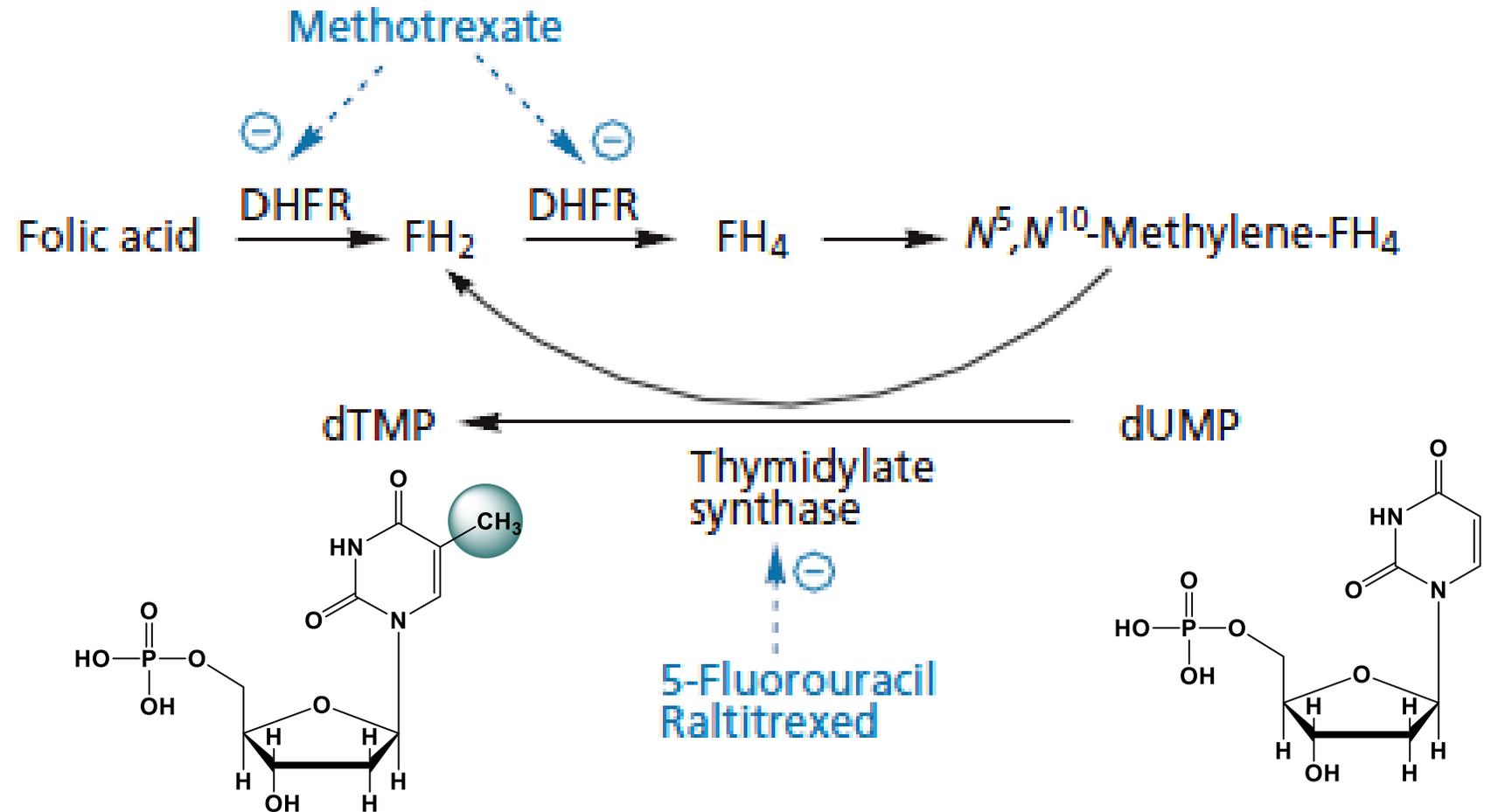
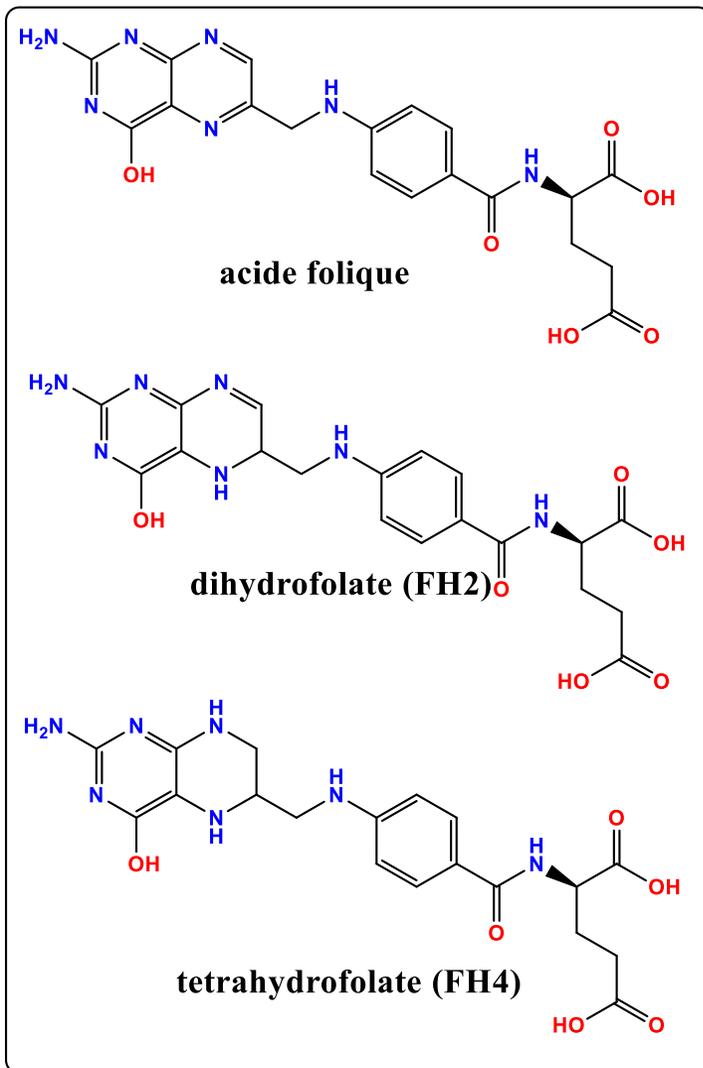
Vitamine : acide folique

Analogues d'ac. folique comme antimetabolites



Raltitrexed : indication anticancéreux
(inh TS famille des antifoliques)

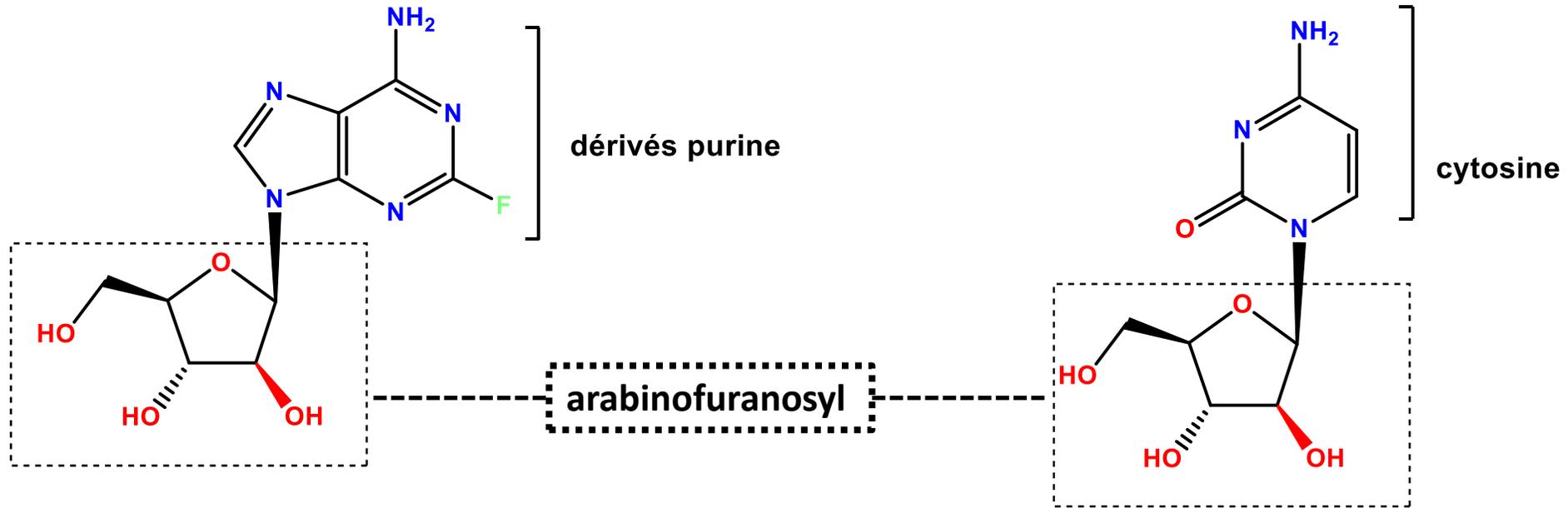
Antifoliques (antimétabolites) : mécanisme d'action



-(ar)abine : nucléosides antinéoplasiques - antimétabolites

dérivés de l'arabinofuranosyl

Exp : fludarabine, cytarabine



fludarabine

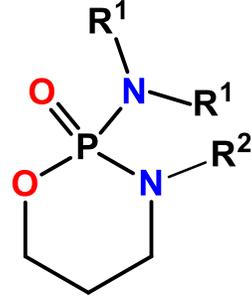
Flu : présence de fluor²

cytarabine

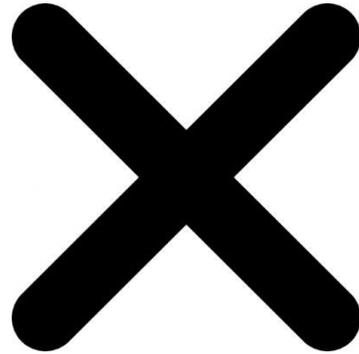
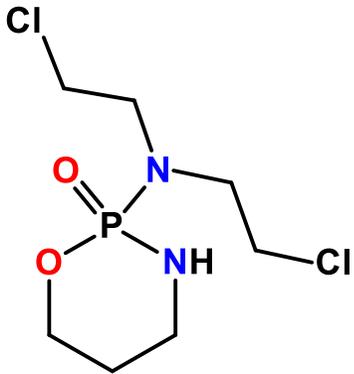
cyt : présence de cytosine

Les oxazaphosphorines

Structure de pharmacophore



Structure Chimique



cyclo**phosphamide**

famille des moutardes azotées
oxazaphosphorines

Suffixe : phosphamide ou fosfamide
→ agents alkylants .

DCI

Famille
thérapeutique

Indications

Mécanisme
d'action

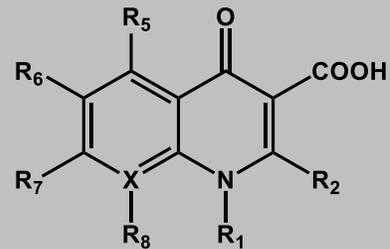
cancers bronchopulmonaires,
cancers de l'ovaire,
cancers de la vessie,
cancers du sein ...

prodrugs libérant les principes
actifs alkylants après
BIOACTIVATION) voir cours pour le
mécanisme.

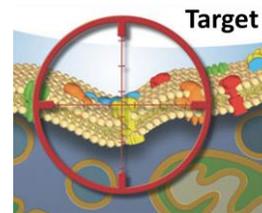


Antibiotiques

Quinolones

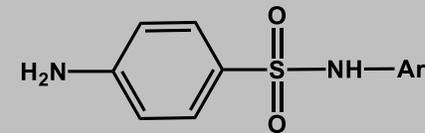


X = CH, N

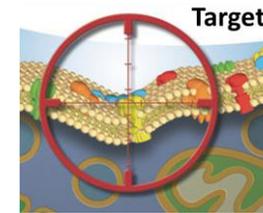


Inhibition de la **topo-isomérase de type II** (ADN-gyrase) et de la **topo-isomérase IV**.

Sulfamides



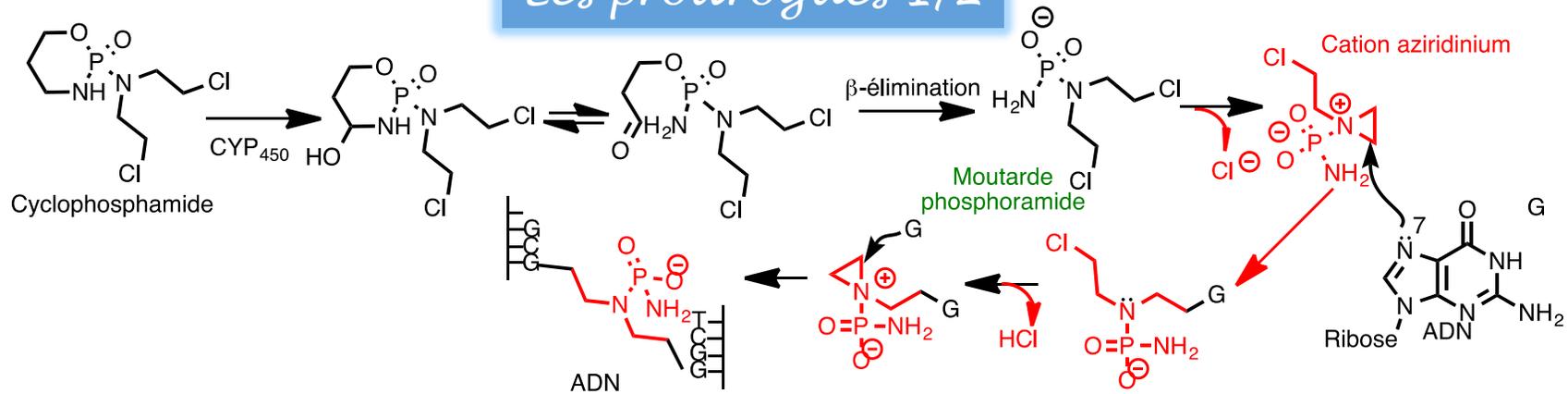
dérivés du *para*-amino-benzène sulfonamide



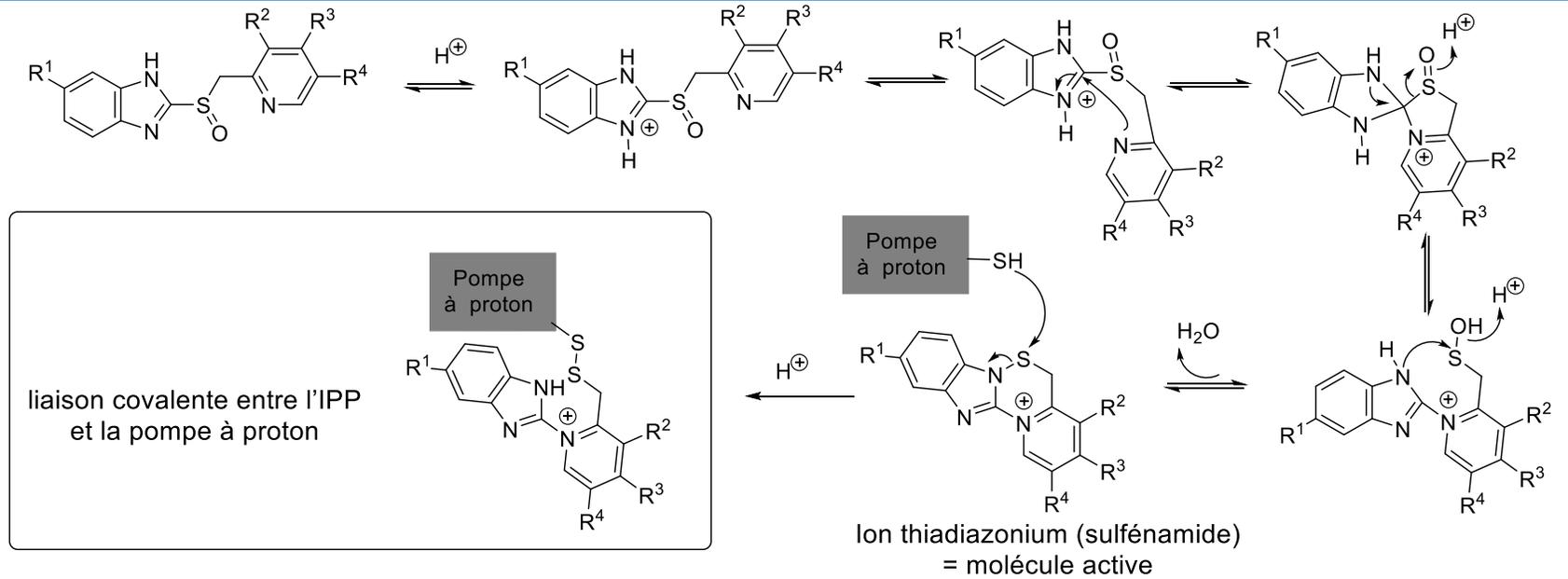
Inhibition de la **dihydroptéroate synthase**
→ empêchent la synthèse d'acide folique nécessaire à la croissance de certaines bactéries

Les prodrogues 1/2

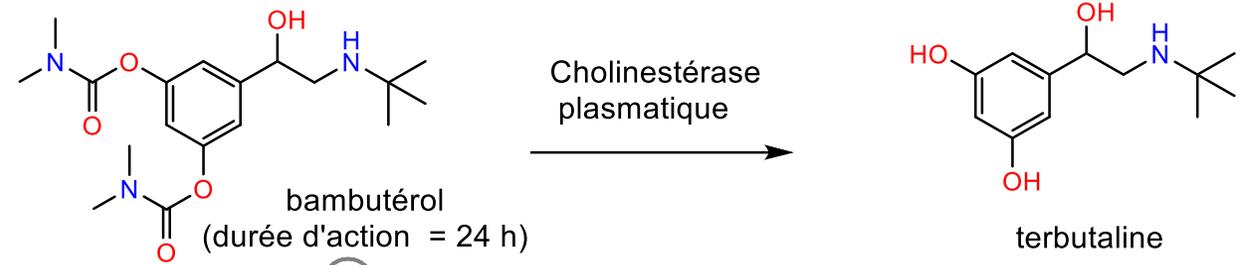
cyclophosphamide



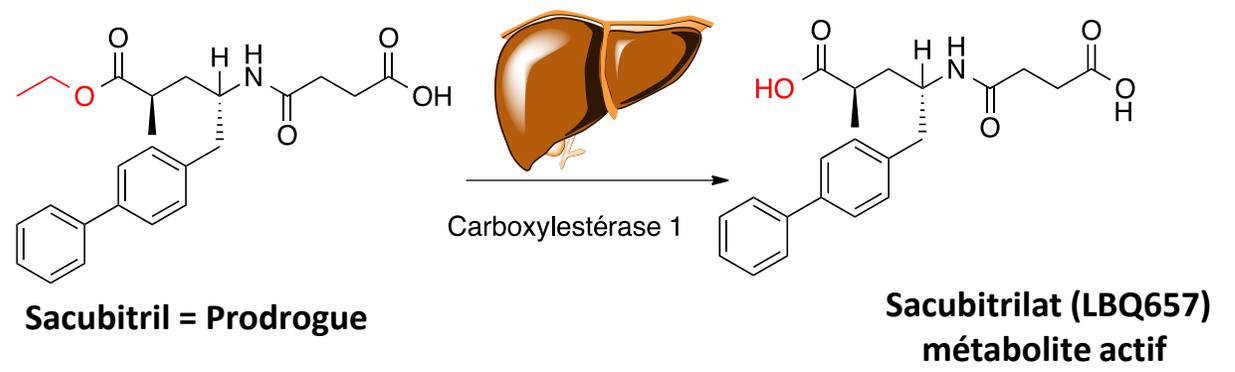
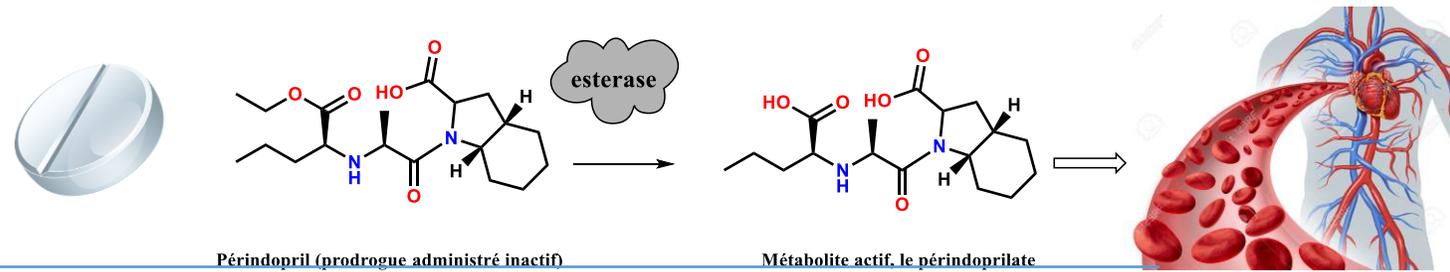
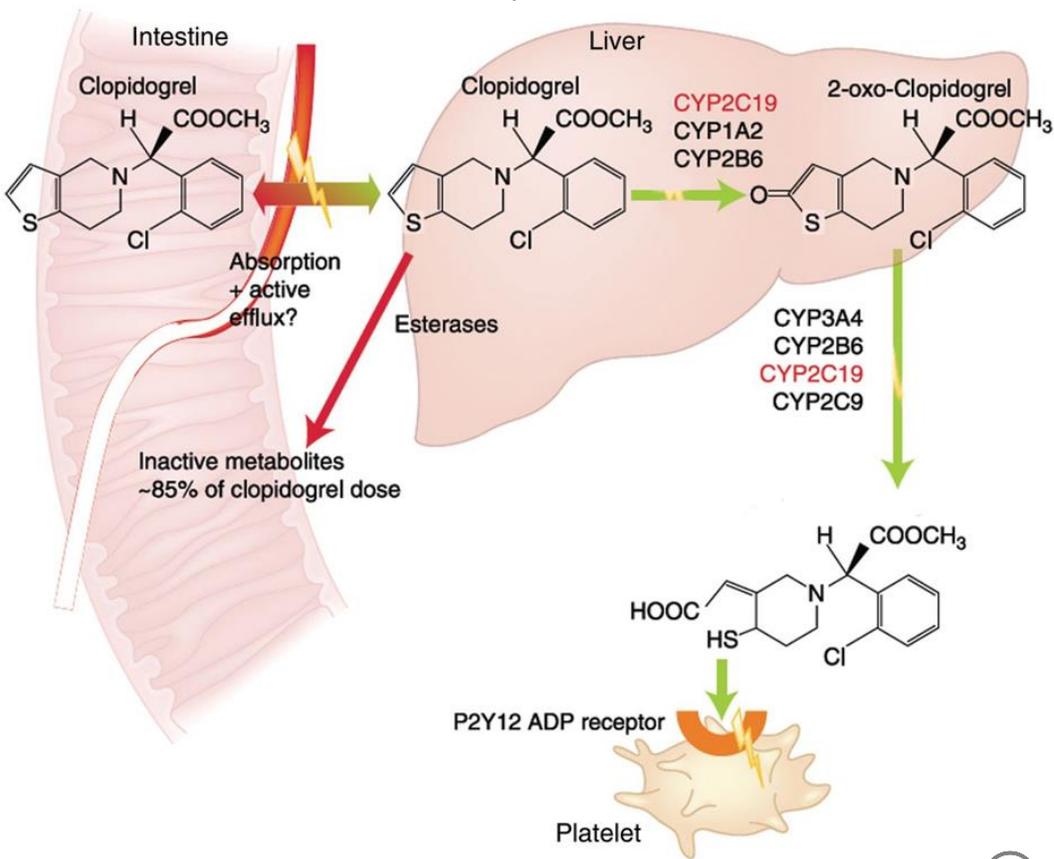
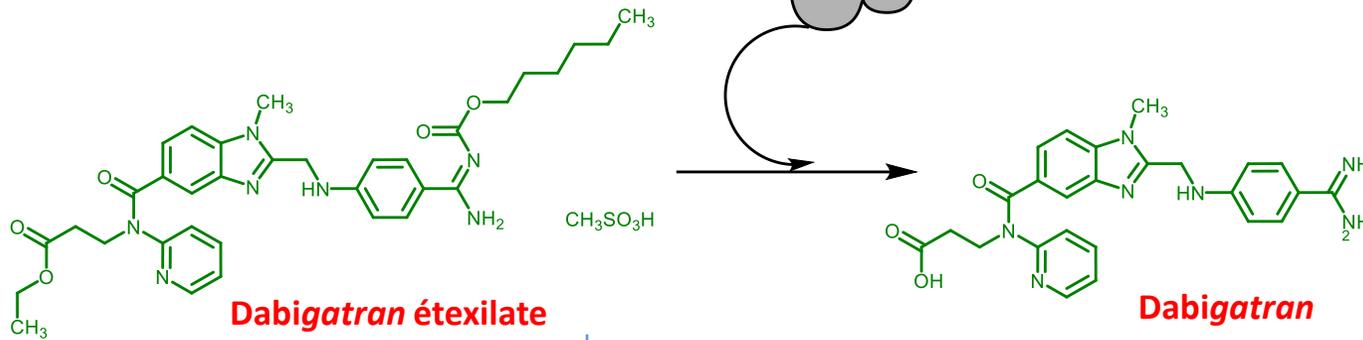
IPP



bambutérol



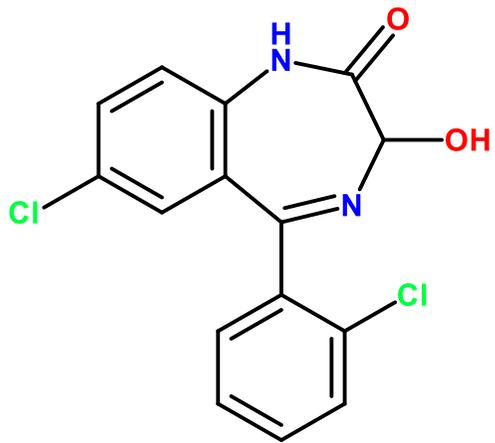
Les prodrogues 2/2



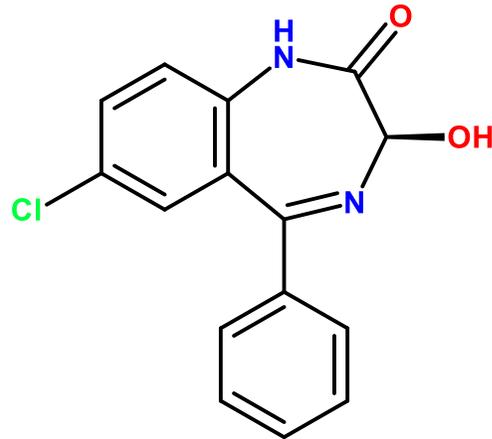


Benzodiazépines et insuffisance hépatique

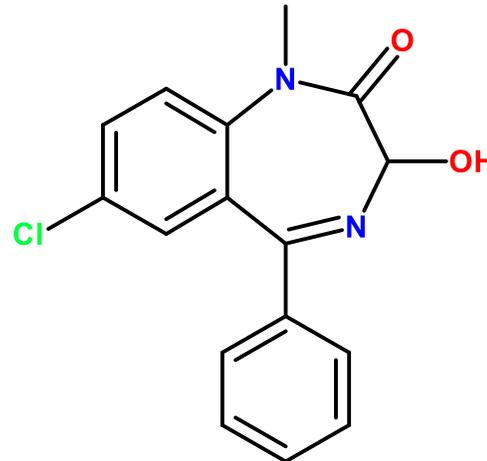
Toutes les benzodiazépines sont métabolisées par le foie, mais certains membres de cette classe sont moins affectés par les patients atteints d'une maladie hépatique. Ceux-ci incluent les membres 'LOT':



Lorazépam



Oxazépam



Temazépam

Les Members de "LOT"

Lorazépam

Oxazépam (est un métabolite secondaire du diazépam)

Temazépam

Les autres BZD, comme le diazépam, midazolam et clonazepam sont métabolisés en métabolites actifs. En cas d'insuffisance hépatique : préférer les membres de 'LOT' **lorazépam**, **oxazépam**, ou **temazépam** (brève demi-vie, absence de métabolites actifs). Utiliser des doses faibles.



Inducteurs et inhibiteurs de CYP

Les CYP sont des protéines qui contiennent de l'hème (cofacteur). Ils sont responsables de 75 % du métabolisme total des médicaments. Certains médicaments induisent, alors que d'autres inhibent l'activité de ces enzymes (sources d'interactions médicamenteuses...)

Inducteurs

PHAGES

Phénytoïne + phénobarbital
Alcool (utilisation chronique)
Griseofulvine
Sulfonylurée

+

CARIE BAR

Carbamazépine
Rifampicine
Barbiturates

Inhibiteurs

Pamplemousse en "APERITIF" ou juste "APERITIF » :

Amiodarone
Pamplemousse (jus de)
Erythromycine et autres macrolides (clarithromycine, josamycine, sauf spiramycine..)
Ritonavir (+ antiprotéases du VIH : nelfinavir, amprenavir, indinavir)
Inhibiteur calcique bradycardisant (Verapamil, Diltiazem)
Telithromycine (classe des Ketolides, apparenté aux macrolides)
Inhibiteur **F**ongique : ketoconazole, miconazole, voriconazole
itraconazole, fluconazole



Médicaments Antihypertenseurs et grossesse

Tous les antihypertenseurs ne sont pas sûrs pour une utilisation pendant la grossesse. Pensez à la mnémotechnique suivante :

Médicaments indiqués en cas de grossesse

Her New Lab Method



Hydrlazine (Elle a l'avantage d'un passage transplacentaire très faible)

Nifédipine

Labétolol

Méthyldopa

Médicaments CI en cas de grossesse

DIA



Diurétiques

Ils réduisent l'expansion volémique nécessaire à la perfusion placentaire → diminution du poids de naissance.

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), responsables d'oligoamnios, persistance du canal artériel, insuffisance rénale et anurie néo-natales, troubles respiratoires et mortalité fœtale .

Antagonistes de l'angiotensine II

qui ont selon toute vraisemblance les mêmes inconvénients.

Liste des antidotes - Partie 1

- charbon actif - intoxications et surdosages médicamenteux
- Atropine - agents neurotoxiques, organophosphorés
- Bêtabloquants - Intoxication à la théophylline
- Chlorure de calcium - inhibiteurs des canaux calciques
- EDTA - intoxication par les métaux lourds
- Déféroxamine - intoxication par le fer



Liste des antidotes – Partie 2

- Flumazénil – benzodiazépines
- Glucagon - Intoxication par des bêta-bloquants
- Oxygène - monoxyde de carbone
- Idarucizumab – dabigatran
- Leucovorine (acide folinique) - méthotrexate

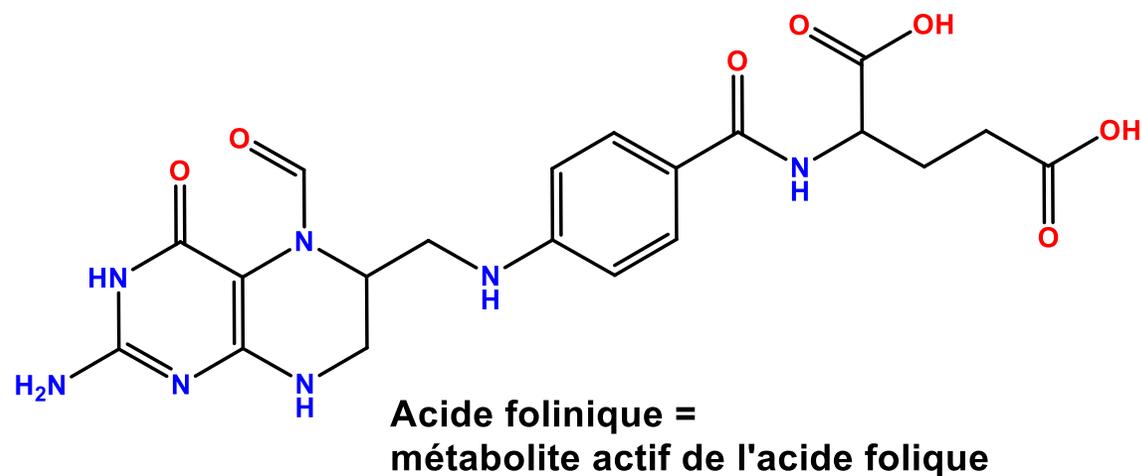
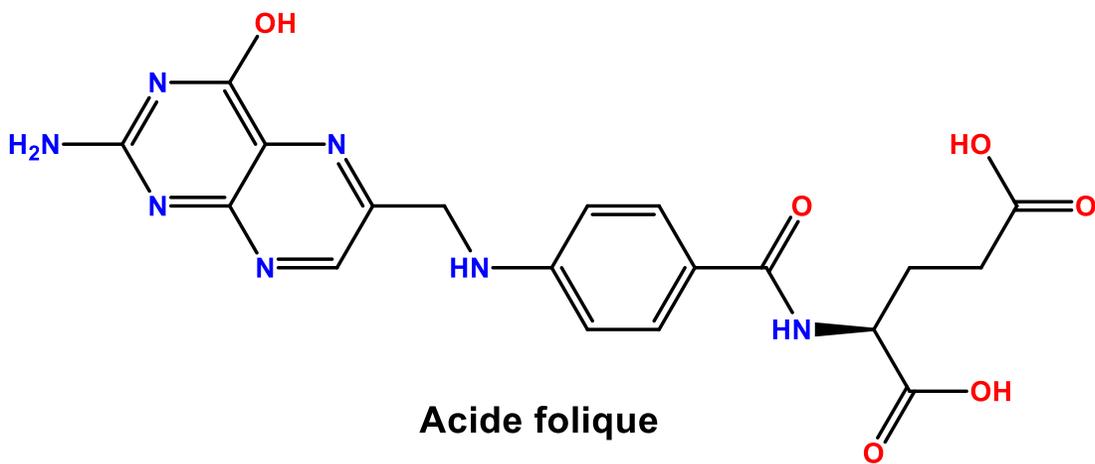


Acide folique / Acide folinique : attention à ne pas les confondre !

Le Guichet Erreurs Médicamenteuses a été informé de 3 erreurs de délivrance en officine par confusion entre l'acide folique et l'acide folinique, alors que ces deux principes actifs sont utilisés pour des indications bien différentes.

Ainsi, une patiente traitée par Méthotrexate devait recevoir la spécialité Folinoral® (acide folinique), non substituable, afin de limiter la toxicité de ce traitement. **Or, c'est une spécialité générique contenant de l'acide folique qui lui a été délivrée, conduisant à une intolérance au traitement.**

L'Afssaps souhaite donc attirer l'attention des professionnels de santé sur ce risque de confusion entre acide folique et acide folinique et recommande la plus grande vigilance lors de la délivrance de ces médicaments.



Pour rappel :

1- Spécialités à base d'acide folinique

LEDERFOLINE® 5, 15 et 25 mg, comprimé FOLINORAL® 25 mg et 50 mg, gélule

Indications : prévention et correction de l'hématotoxicité ou des accidents toxiques induits par un traitement par triméthoprim, salazopyrine, pyriméthamine, méthotrexate, trimétrexate.

2- Spécialités à base d'acide folique (= vitamine B9):

ACIDE FOLIQUE CCD® 0,4 mg et 5 mg, comprimé

SPECIAFOLDINE® 0,4 mg et 5 mg, comprimé

Indications :

Présentations à 0,4 mg : Désir de grossesse : prévention primaire des risques d'Anomalies embryonnaires de Fermeture du Tube Neural (AFTN: spina bifida...)

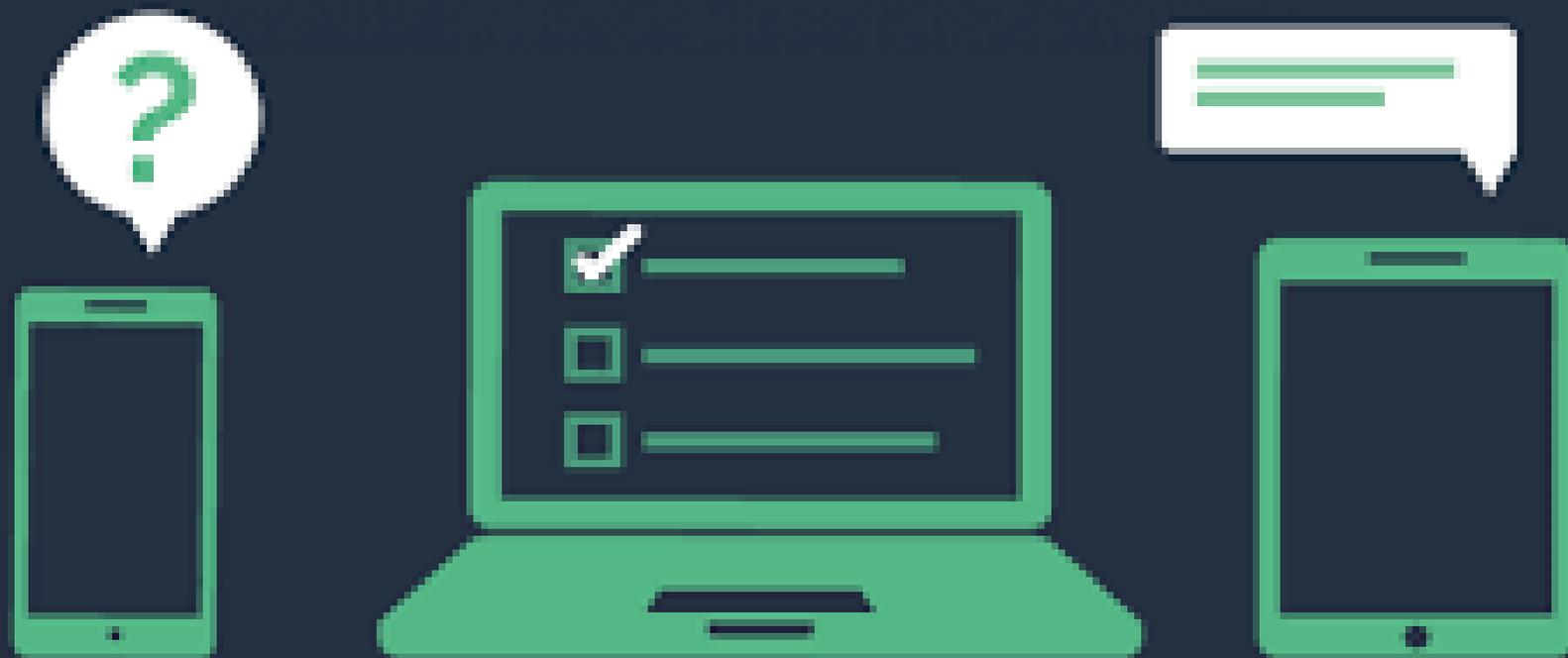
Présentations à 5 mg : Anémies macrocytaires par carence en acide folique.

Troubles chroniques de l'absorption intestinale quelle que soit leur origine.

Carences d'apport: malnutrition, éthylisme.

Grossesse, en cas de carence prouvée.

wooclap



Comment participer ?



 [Copier le lien de participation](#)



1

Allez sur wooclap.com

2

Entrez le code d'événement dans le bandeau supérieur

Code d'événement
INTERN2023B

Question N° 24 Annales 1998

8. Parmi les propositions suivantes, indiquer la (les) proposition(s) exacte(s) ? Le méthotrexate est :

- a) Un antifolate
- b) Un analogue des folates
- c) Un analogue de l'hypoxanthine
- d) Un analogue des bases pyrimidiques
- e) Un composé chiral

Question N° 25 Annales 1999

3. L'action anticancéreuse du METHOTREXATE® est réalisée par inhibition d'une des enzymes suivantes. Laquelle?

- a) Sérine hydroxyméthylase
- b) Dihydrofolate réductase
- c) Thymidilate synthétase
- d) Glycine synthétase
- e) Méthylène tétrahydrofolate réductase

Question N° 26 Annales 1995

4. Parmi les médicaments anticancéreux suivants, quel est celui qui n'est pas un antimétabolite ?

- a) 5-Fluoro-uracile (5 FU)
- b) 6-Mercaptopurine (PURINETHOL)
- c) Méthotrexate (METHOTREXATE)
- d) Cytarabine (ARACYTINE)
- e) Etoposide (VEPESIDE)

Question N° 27

Parmi les propositions suivantes sur les anticancéreux, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) :

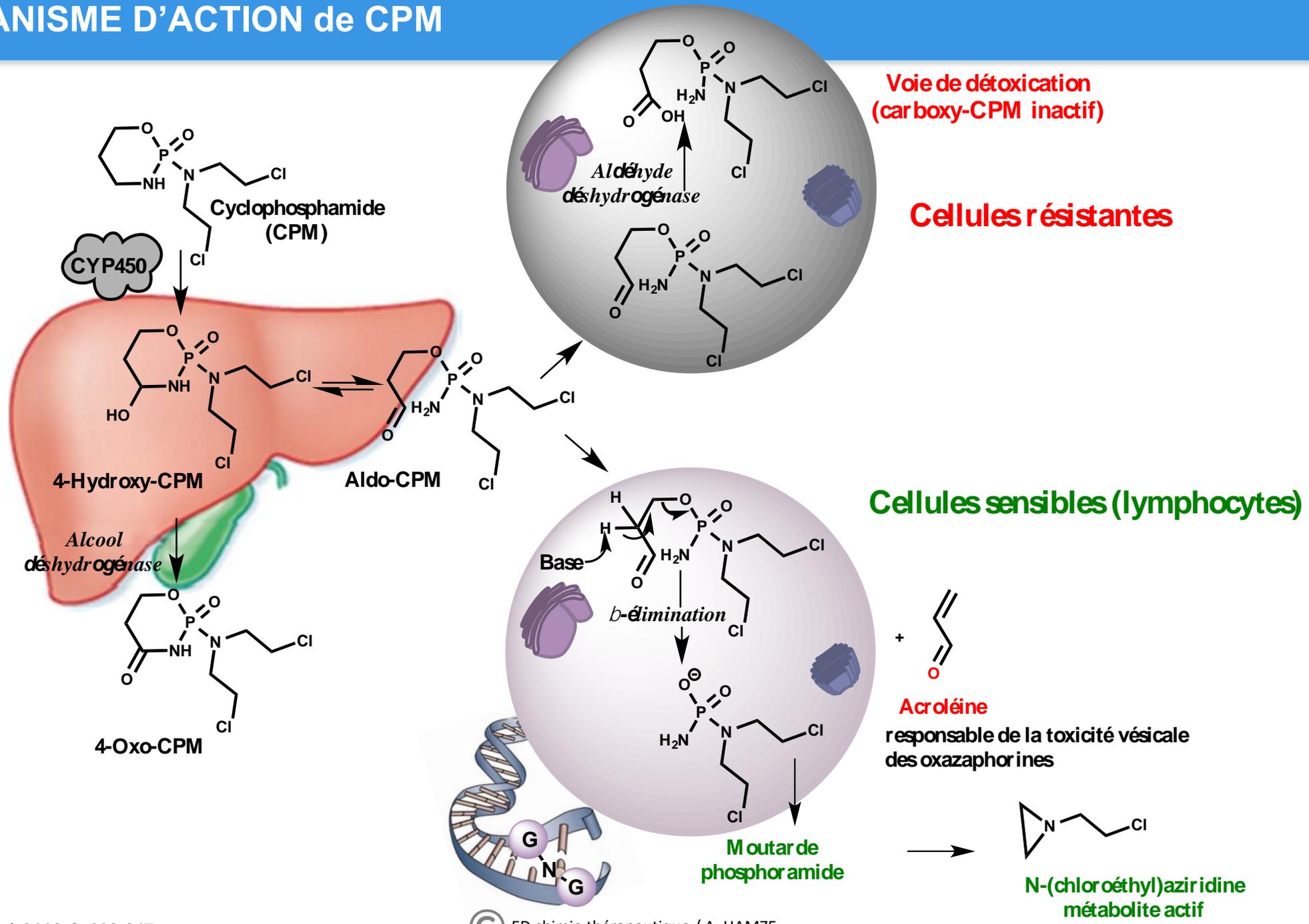
- a) HYDREA® (Hydroxycarbamide) est un agent alkylant, induisant des modifications covalentes de l'ADN.
- b) Les anthracyclines sont des inhibiteurs de la topoisomérase II ayant une toxicité cardiaque cumulative.
- c) Une chimiothérapie à visée adjuvante est réalisée avant une chirurgie pour réduire la taille de la tumeur.
- d) Cyclophosphamide (ENDOXAN) est un dérivé du platine ayant une toxicité rénale importante
- e) L'anémie macrocytaire est un des effets indésirables du Méthotrexate due à son activité antifolique.

Question N° 28 CCM 2013A

Parmi les affirmations suivantes concernant les agents anti-cancéreux, quelles sont celles qui sont exactes ?

- a) Les alcaloïdes de pervenche stabilisent le fuseau mitotique pendant l'anaphase et inhibe la dépolymérisation de la tubuline
- b) L'Azathioprine est un agent anti-pyrimidique
- c) Tegafur est une prodrogue de la fluoro-uracile utilisé en 1ere ligne dans le cancer colorectal
- d) Cyclophosphamide est un agent alkylant ayant une toxicité hématologique importante pouvant être prévenue par l'uromitexan (MESNA)
- e) Bléomycine est un agent scindent

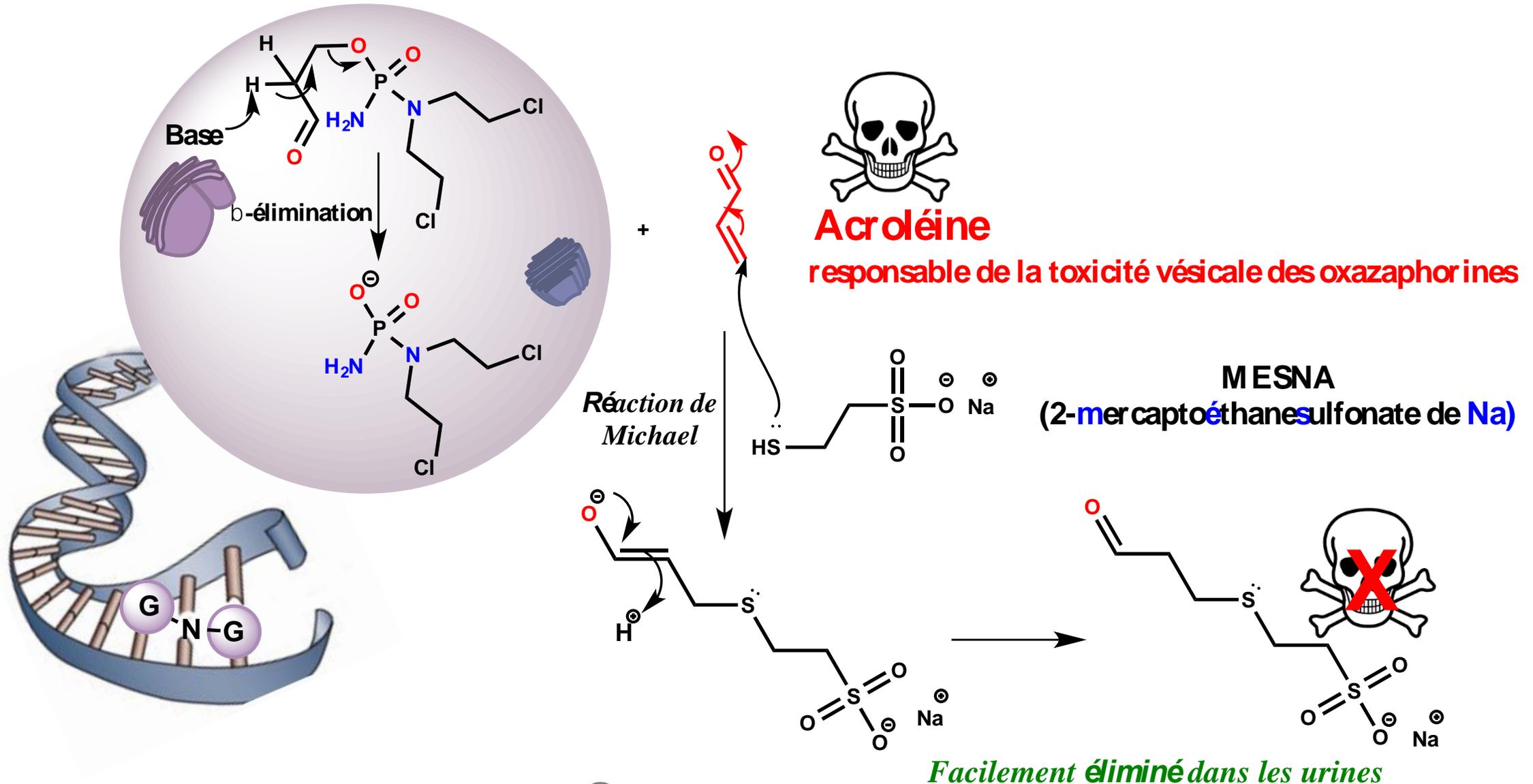
B.4. MÉCANISME D'ACTION de CPM



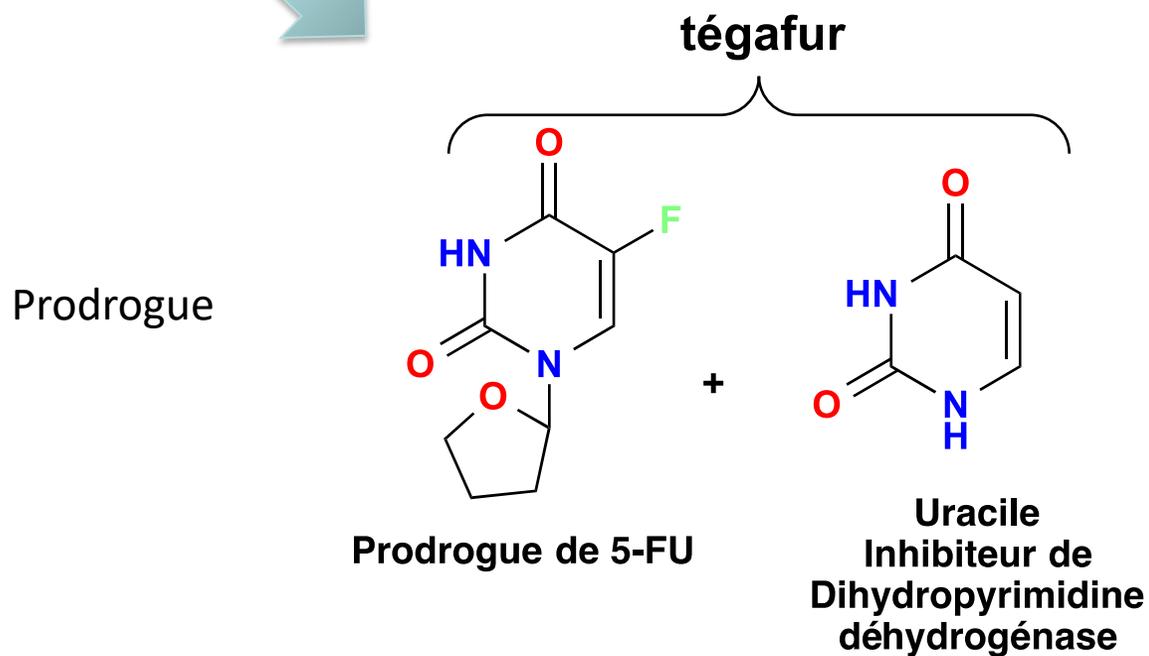
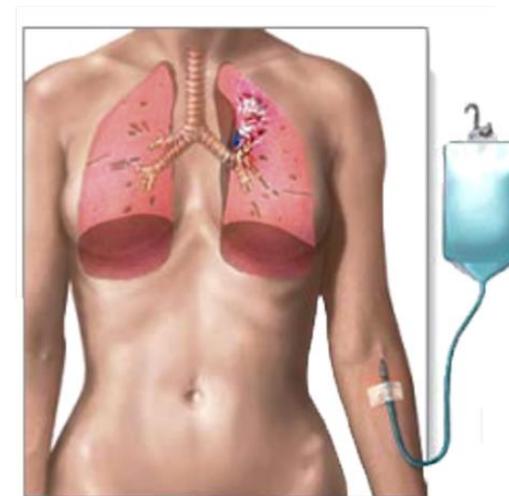
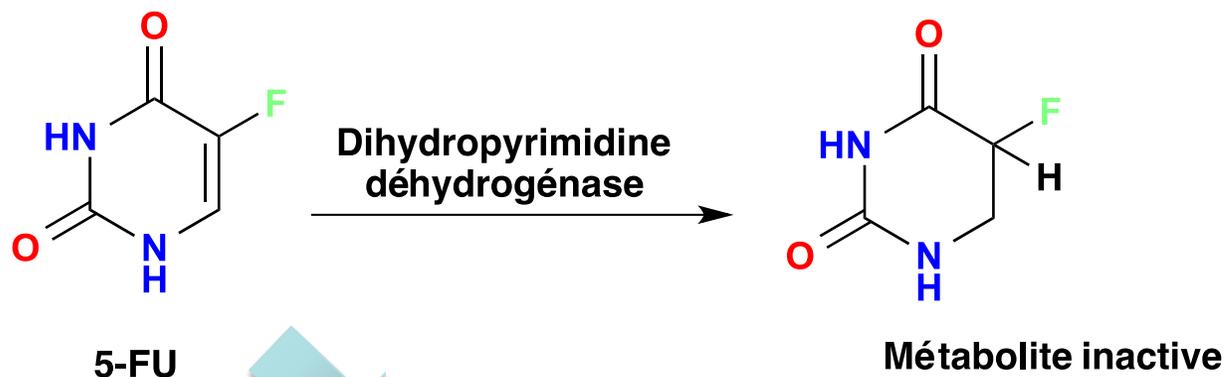
B.5. le principe actif et l'antidote

Comment corriger les effets indésirables dus à la libération d'acroléine ?

☞ surtout urinaires (cystite hémorragique, ifosfamide +++),



5-FU utilisée uniquement par voie IV?
Pb. de métabolisme



QUESTION N° 1 [S]

Parmi les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase suivants, une seule molécule possède un élément structural permettant de la considérer comme une prodrogue. Laquelle ?

A - Atorvastatine

B - Fluvastatine

C - Pravastatine

D - Rosuvastatine

E – Simvastatine

QUESTION N° 2 [M]

Parmi les médicaments suivants, quel(s) est(sont) celui(ceux) pour le(s)quel(s) des atteintes musculaires (à type de crampes ou myalgies) ont été rapportées, parfois associées à une rhabdomyolyse :

A - L'atorvastatine (Tahor®)

B - L'amiodarone (Cordarone®)

C - Le fénofibrate (Lipanthyl®)

D - L'ézétimibe (Ezetrol®)

E - La colestyramine (Questran®)

QUESTION N° 3 [M]

Parmi les propositions suivantes concernant la simvastatine (ZOCOR®), laquelle(lesquelles) est(sont) exacte(s) ?

- A - Elle est métabolisée par le cytochrome P450 3A4
- B - Elle est fortement liée aux protéines plasmatiques
- C - Elle est excrétée principalement par voie urinaire
- D - Elle peut entraîner une augmentation des transaminases
- E - Elle est indiquée en prévention secondaire des infarctus du myocarde

QUESTION N° 4 [M]

Parmi les propositions suivantes concernant l'atorvastatine (TAHOR®), laquelle(lesquelles) est(sont) exacte(s) ?

A - C'est un inducteur du CYP3A4

B - C'est un substrat du CYP3A4

C - C'est un chélateur des acides biliaires

D - Elle est contre-indiquée en association avec l'itraconazole

E - Elle est éliminée essentiellement par voie rénale

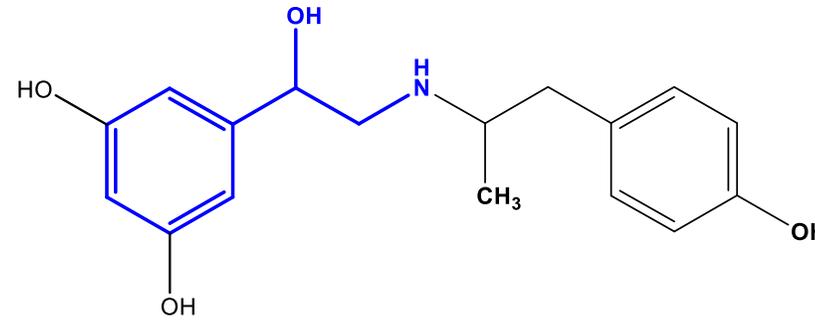
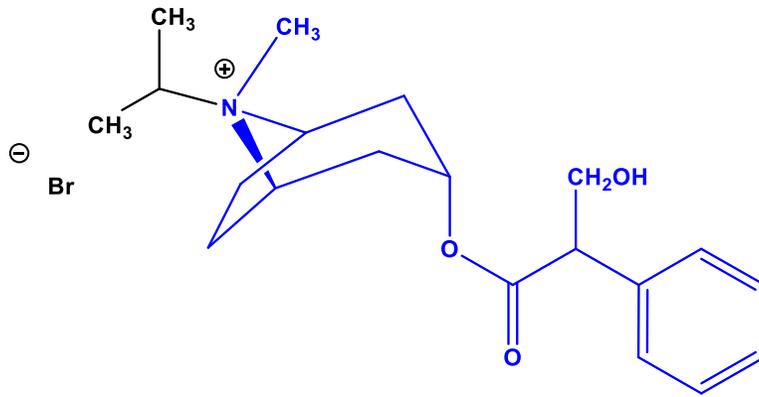
QUESTION N° 5 [M]

Parmi les propositions suivantes concernant le métabolisme des acides gras et du cholestérol, quelle est celle qui est inexacte :

- a) La biosynthèse des acides gras saturés a lieu dans le cytoplasme
- b) La biosynthèse des acides gras insaturés a lieu dans le réticulum endoplasmique
- c) La formation du malonyl-CoA est l'étape limitante de la lipogénèse
- d) L'étape limitante de la synthèse du cholestérol est la formation du mévalonate à partir du 3-HMG-CoA.
- e) Les statines inhibent l'HMG-CoA synthétase, enzyme régulant la synthèse du cholestérol.

QUESTION N° 6 [S]

Parmi les cinq propositions suivantes, une seule est fausse. Indiquez laquelle? Les deux médicaments ci-dessous:



- a) Appartiennent à la même classe pharmacologique
- b) Peuvent être utilisés simultanément
- c) Exercent tous les deux une activité bronchodilatatrice
- d) Peuvent être administrés sous forme d'aérosol
- e) Sont employés dans la crise d'asthme

QUESTION N° 7 [M]

Parmi les médicaments suivants, quels sont ceux qui possèdent des effets bronchodilatateurs ?

A - Salbutamol (VENTOLINE®)

B - Propranolol (AVLOCARDYL®)

C - Isoprénaline (ISUPREL®)

D - Phényléphrine (NEOSYNEPHRINE®)

E - Terbutaline (BRICANYL®)

QUESTION N°8 [M]

Concernant le traitement de l'asthme, quelles sont les réponses inexactes :

- a) Les glucocorticoïdes oraux sont utilisés en traitement de fond des asthmes sévères (stade IV).
- b) Terbutaline est un bêta 2 mimétique inhalé à longue durée d'action utilisé dans le traitement de fond de l'asthme persistant modéré (stade III).
- c) La prise en charge de l'asthme aigu grave est une urgence vitale nécessitant l'administration d'un glucocorticoïde IV, un bêta 2 d'action brève nébulisé et une ventilation mécanique.
- d) La théophylline est un médicament à marge thérapeutique étroite utilisé par voie inhalée pour le traitement de fond des asthmes modérés à sévère non contrôlés par des doses correctes de bêta 2 mimétique.
- e) Le Bambutérol, la théophylline, le cromoglycate disodique et le montélukast sont utilisés dans le traitement de l'asthme pour leur action bronchodilatatrice.

QUESTION N° 9 - CCM2013A

Parmi ces béta-bloquants, lequel n'est pas un béta-bloquant cardiosélectif ?

- a) Atenolol
- b) Propranolol
- c) Métoprolol
- d) Acébutolol
- e) Bisoprolol

QUESTION N° 10 Annales 2003 (multiple)

Parmi les propositions suivantes, indiquer celle(s) qui est (sont) exacte(s) ?

- a) La nifédipine (ADALATE®) est un ester nitrique
- b) Le pindolol (VISKEN®) possède une activité sympathomimétique intrinsèque
- c) La digoxine est indiquée dans le traitement de l'insuffisance cardiaque
- d) Le diltiazem (TILDIEM®) appartient à la classe des inhibiteurs calciques
- e) Le vérapamil (ISOPTINE®) est un médicament de première intention pour traiter l'insuffisance cardiaque

QUESTION N° 11 2007B

Parmi les réponses suivantes concernant les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, quelles sont celles qui sont exactes ?

- a) Elles ont pour substrat l'angiotensinogène
- b) Elles ont pour substrat l'angiotensine I
- c) Elles ont pour substrat l'angiotensine II
- d) Elles sont contre indiqués en cas de grossesse

QUESTION N° 14 Annales 2014A

Parmi les propositions suivantes concernant la warfarine (COUMADINE®), indiquer celle(s) qui est(sont) exacte(s).

- a) Elle fait partie des dérivés de l'indane-dione
- b) Elle possède une demi-vie plus longue que l'acénocoumarol (SINTROM®)
- c) Elle est fortement liée à l'albumine
- d) Elle est métabolisée par le CYP2C9
- e) La surveillance biologique s'effectue par le temps de Quick exprimé en INR

Table 1: Comparison of acenocoumarol with warfarin

	Acenocoumarol	Warfarin
Absorption on oral administration	Rapid ⁶	Rapid, Complete ³⁰
Peak concentration	2-3 hours ⁶	Within four hours ³⁰
Protein binding	Approximately 99% ³⁰	98.48% ⁶
Half-life	10.9 hours (short) ⁶	Long (30-80 hours) ¹⁶
Duration of action	2 days (48 hours) ³¹	2-5 days ³¹
Elimination	Renal 60% Feces 29% ³¹	92% renal; Very little is excreted unchanged ³⁰
Dependence on CYP2C9 for metabolism ³	+	++
Anticoagulation stability ^{16,29}	++	+
Availability ³²	1, 2 and 4 mg tablets	1, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 7.5, and 10 mg.

Overall Advantages

1. Rapid onset of action^{7,13}
2. The effect lasts for 15-20-hours.⁷
3. Less dependence on CYP2C9 for metabolism compared to warfarin³
4. Better anticoagulation stability than warfarin^{16,,29}
5. Rapid reversal of anticoagulant action with relatively small amounts of vitamin K¹⁷

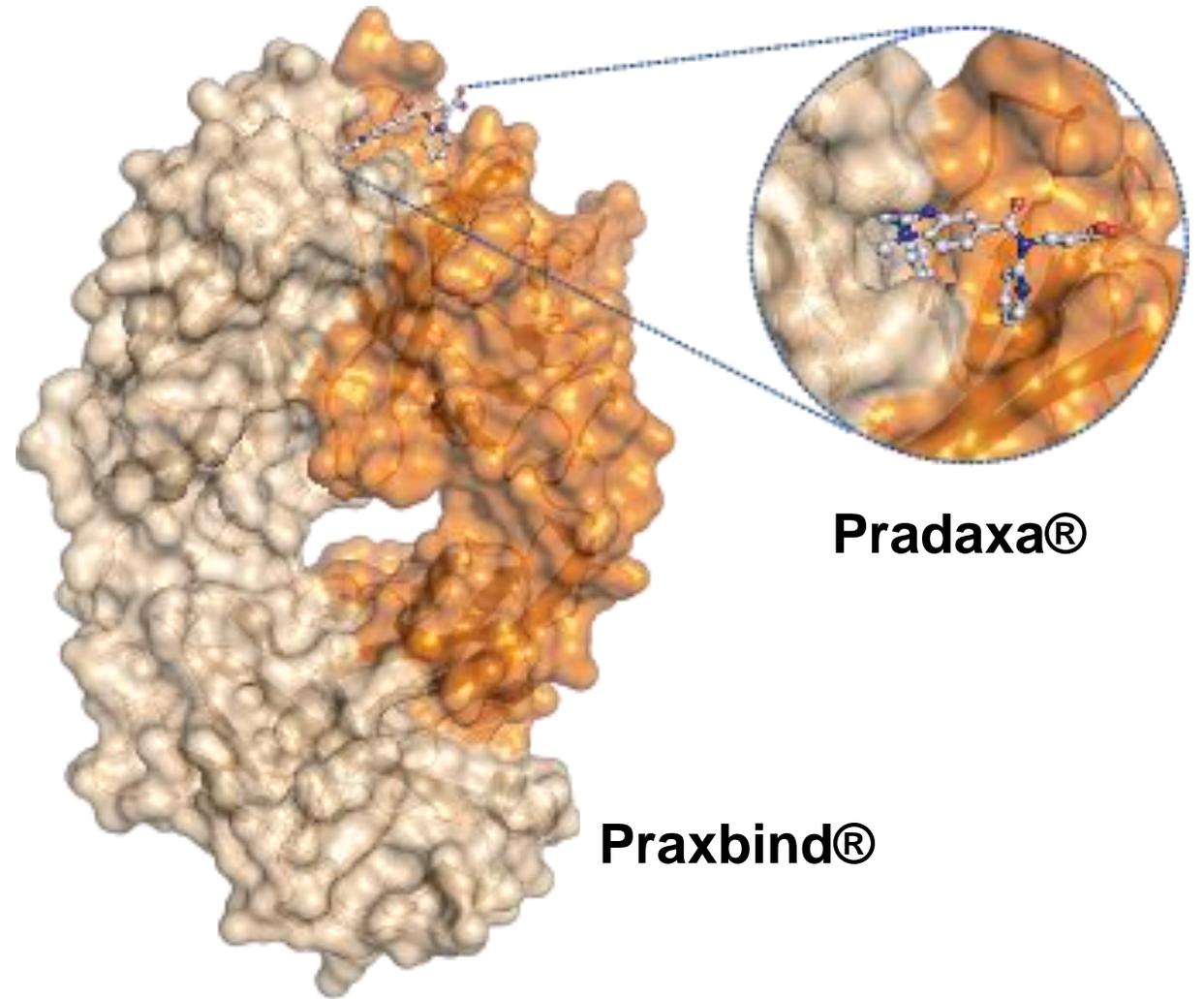
QUESTION N° 15 CBN 2014

Quelles sont la ou les affirmations exactes à propos du dabigatran PRADAXA® :

- a) C'est une héparine de bas poids moléculaire.
- b) C'est un anti-facteur II activé.
- c) On peut utiliser la vitamine K ou le plasma frais congelé comme antidote.
- d) Il est utilisé par voie orale uniquement.
- e) La surveillance du traitement est effectuée par le suivi du temps de céphaline activé (TCA).

Antidote : PRAXBIND (ATU en 2016) est l'agent de réversion spécifique de PRADAXA (dabigatran).

Son principe actif, l'idarucizumab, est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé (Fab) présentant une **très forte affinité** avec le dabigatran dont il est capable de **neutraliser l'effet antithrombotique**.



	VKA [10]			Dabigatran Etexilate [24,27,28]	Rivaroxaban [30,31]	Apixaban [32]
	Warfarin	Acenocoumarol	Phenprocoumon			
Target	Vitamin K epoxide reductase	Vitamin K epoxide reductase	Vitamin K epoxide reductase	Thrombin	Factor Xa	Factor Xa
Pro-drug	No	No	No	Yes, active metabolite is dabigatran	No	No
Half-life (hours)	20–60	8–11	120–144	12–17	5–9	9–14
Onset time peak effect (hours)	72–96	36–48	48–72	2	2–3	3
Duration of action	2–5 days	<48 h	7–14 days	24–36 h	24 h	24 h
Metabolism	Via cytochrome P 450	Via cytochrome P 450	Via cytochrome P 450	Via P-Glucoprotein transporter	Via cytochrome P450 (30%), and P-Glucoprotein transporter	Via cytochrome P450 (15%), and P-Glucoprotein transporter
Elimination	Hepatical metabolized	60% Renal 29% Fecal	63% Renal 33% Fecal	85% Renal 6% Fecal	66% Renal 28% Fecal	25% Renal
Bioavailability	79%–100%	60%	>99%	6.5%	80%	66%

QUESTION N° 16 Annales 2014A

3. Parmi les propositions suivantes concernant les médicaments antisécrétoires gastriques, laquelle(lesquelles) est(sont) exacte(s) ?

- a) Certains d'entre eux ont une structure dérivée du benzimidazole
- b) La prise de cimétidine est contre-indiquée avec celle de digoxine
- c) La ranitidine peut être utilisée dans le protocole de traitement des ulcères à *Helicobacter pylori*
- d) Le misoprostol est un analogue de la prostaglandine E1
- e) Les inhibiteurs de la pompe à protons sont utilisés dans le reflux gastro -oesophagien

QUESTION N° 17 Annales 1997 (S)

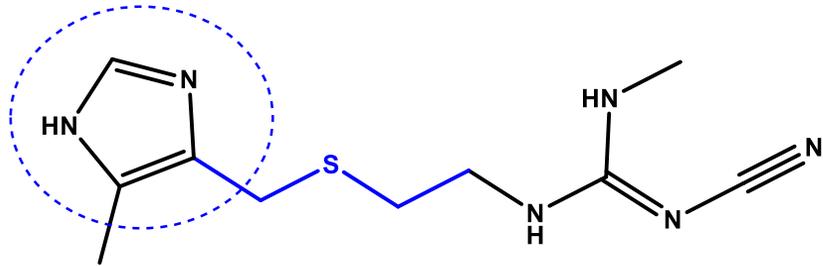
1. Parmi les anti-ulcéreux suivant, quel est celui qui possède, aux concentrations thérapeutiques, des propriétés inhibitrices des cytochromes P450 ?

- a) Nizatidine
- b) Ranitidine
- c) Cimétidine
- d) Famotidine
- e) Sucralfate

Structures et pharmacophores des antihistaminiques H2

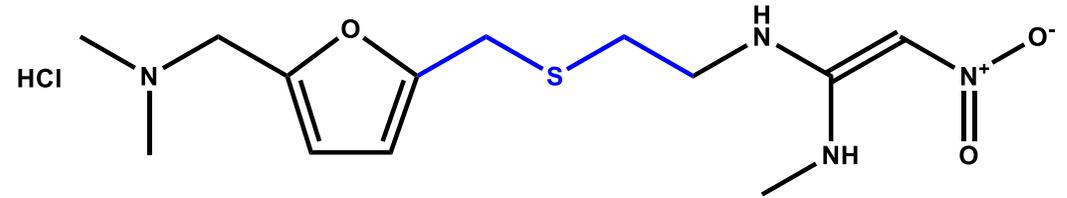


Puissant inhibiteur de CYP450



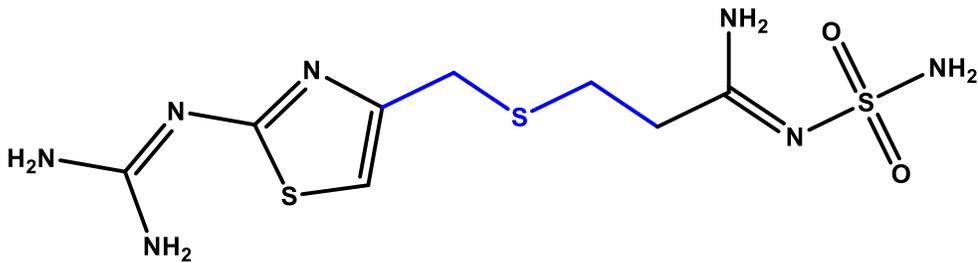
Cimé**tidine** (Tagamet®), Ph. Eur.

10 X moins d'affinité pour le CYP450
→ pas d'interactions médicamenteuses

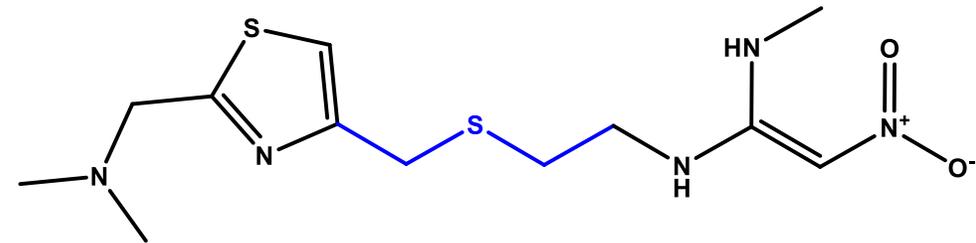


(Ran**itidine** Azantac®), Ph. Eur.

Nizatidine et famotidine n'interfèrent pratiquement pas avec le CYP450
→ pas des interactions médicamenteuses

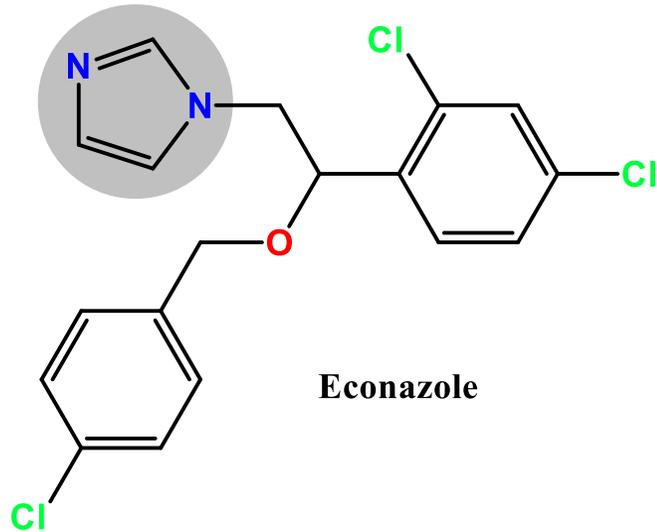


Famot**idine** (Pepdine®), Ph. Eur.

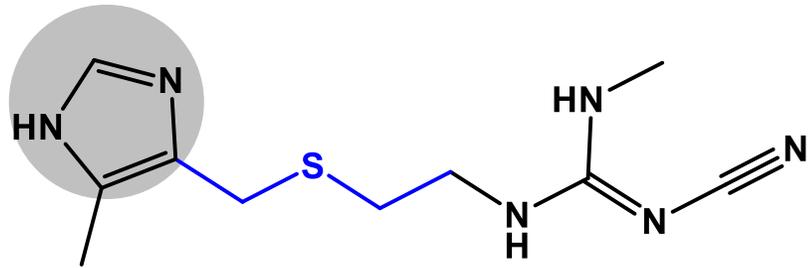


Nizat**idine** (Nizaxid®), Ph. Eur.

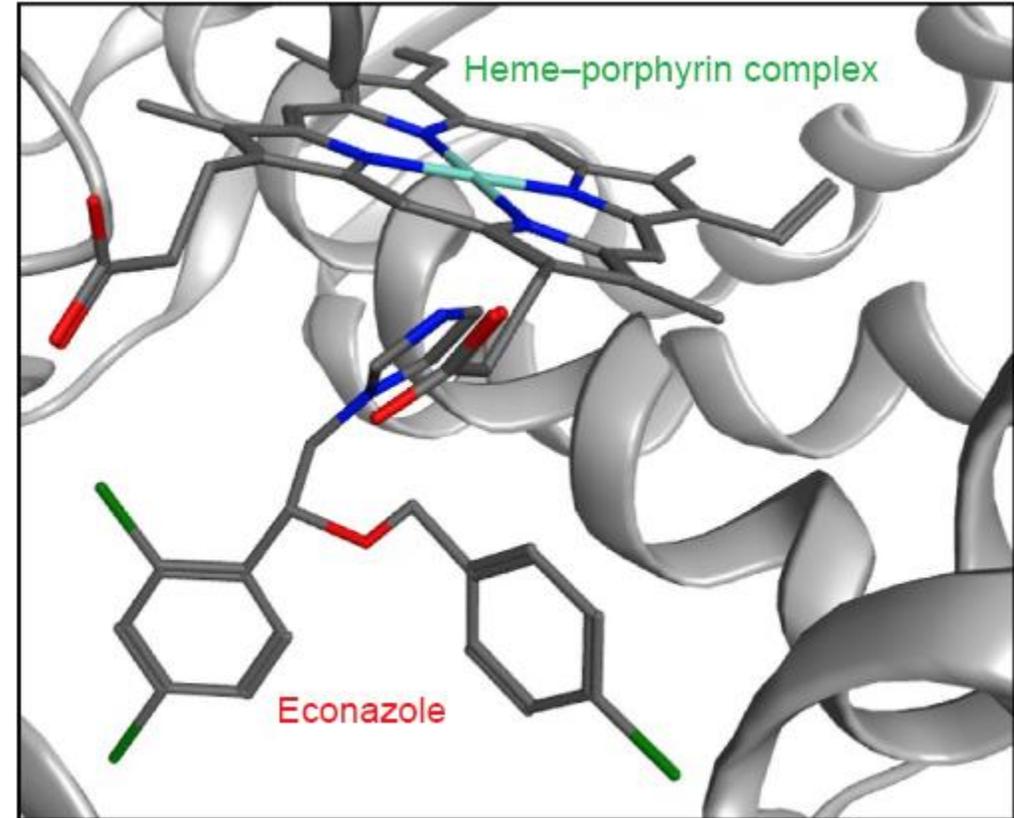
La cimétidine a le potentiel pour un grand nombre d'interactions médicamenteuses. **La cimétidine est considérée comme un inhibiteur compétitif et réversible des enzymes CYP450** de manière similaire à certains autres inhibiteurs comme les antifongiques conazols.



Econazole



Cimétidine (Tagamet®), Ph. Eur.



Econazole heme coordination

QUESTION N° 18 Annales 2002N

Parmi les propositions suivantes concernant l'oméprazole, laquelle (lesquelles) est (sont) exactes ? Cette molécule :

- a) Est un inhibiteur de l'enzyme de conversion
- b) Est un dérivé benzimidazolé
- c) Est un inhibiteur de la pompe à protons
- d) Renferme une fonction sulfamide
- e) Est un inhibiteur de l'HMGCoA réductase

Parmi les propositions suivantes concernant le lorazépam (TEMESTA®) laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- a) est indiqué dans le traitement du delirium tremens
- b) présente un groupement hydroxyle en position 3
- c) potentialise les effets de la stimulation des récepteurs GABA A
- d) est indiqué dans le traitement de l'épilepsie
- e) provoque des troubles de la conduction cardiaque

Annales 2009S

QUESTION N° 19 Annales 2005S

4. Parmi les propriétés pharmacologiques suivantes concernant les benzodiazépines, une seule n'est pas exacte. Laquelle?

- a) Anxiolytiques
- b) Myorelaxantes
- c) Stimulantes respiratoires
- d) Anticonvulsivantes
- e) Hypnotiques

QUESTION N° 21

3. Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- a) La zopiclone est une benzodiazépine anxiolytique
- b) L'oxazépam est un métabolite secondaire du diazépam
- c) Le flunitrazépam est un anxiolytique très puissant
- d) Les benzodiazépines donnent des effets indésirables extrapyramidaux
- e) Certaines benzodiazépines peuvent être utilisées en anesthésiologie

QUESTION N° 22

3. Parmi les propositions suivantes concernant les caractéristiques pharmacocinétiques de la fluoxétine (PROZAC®), laquelle(lesquelles) est(sont) exacte(s) ?

- a) Elle est métabolisée par le CYP2D6
- b) Elle donne lieu, par déméthylation, à la norfluoxétine
- c) Elle présente une demi-vie d'élimination proche de 2 heures
- d) Sa liaison aux protéines plasmatiques est élevée
- e) Elle ne diffuse pas à travers la barrière hémato-encéphalique

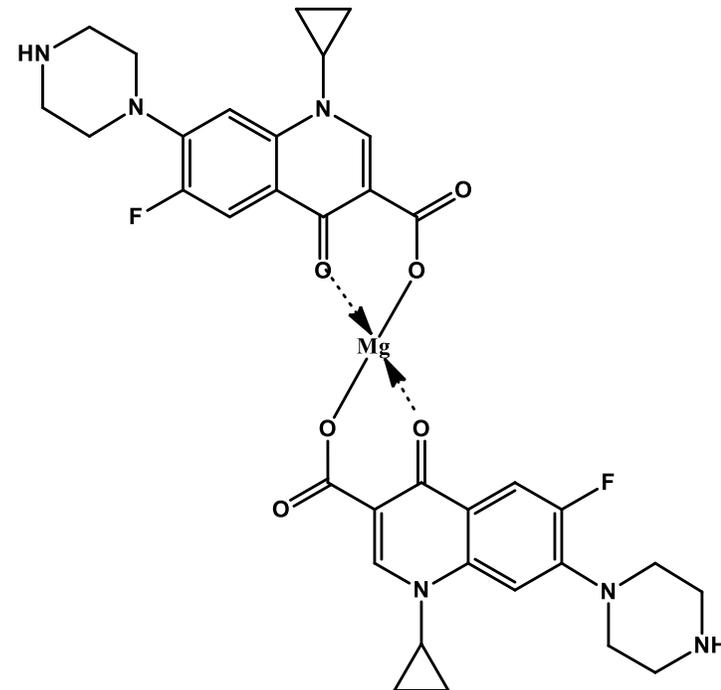
QUESTION N° 23

Parmi les propositions suivantes concernant l'acarbose (GLUCOR®) laquelle(lesquelles) est(sont) exacte(s) ?

- a) C'est un biguanide
- b) Il inhibe l'action des alpha-glucosidases intestinales
- c) Il peut entraîner de la constipation
- d) Il présente une bonne absorption digestive
- e) Il est utilisé seulement dans le traitement du diabète de type 2

Parmi les propositions suivantes concernant les antibiotiques de la famille des fluoroquinolones, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A - Ils agissent au niveau des ADN-gyrases bactériennes
- B - Les bactéries peuvent devenir résistantes par imperméabilité
- C - Leur structure leur confère une propriété de chélation des cations
- D - Ils peuvent être utilisés dans le traitement des bactériémies
- E - Ils sont contre-indiqués chez le jeune enfant



Parmi les antibiotiques suivants, un seul n'agit pas par perturbation de la synthèse de la paroi bactérienne. Lequel ?

A - Benzylpénicilline

B - Imipénème

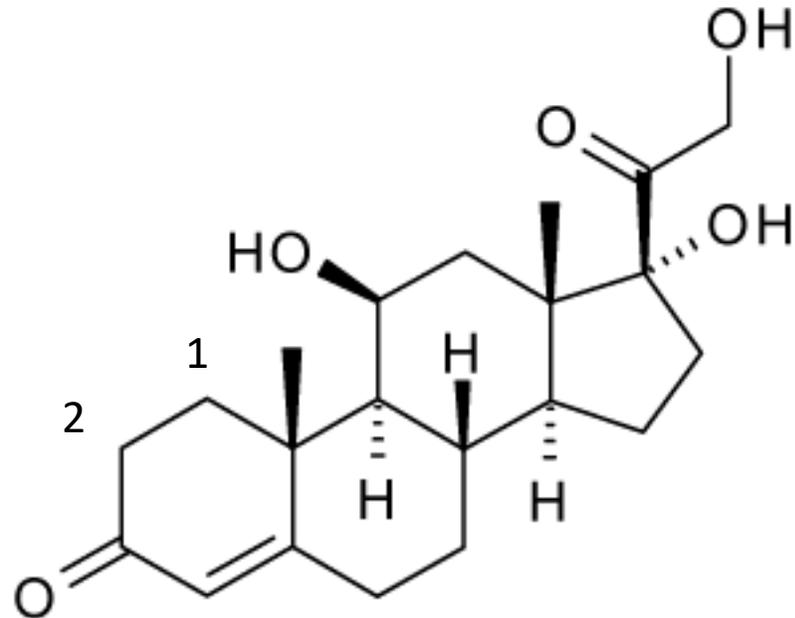
C - Céfotaxime

D - Oxacilline

E - Péfloxacine

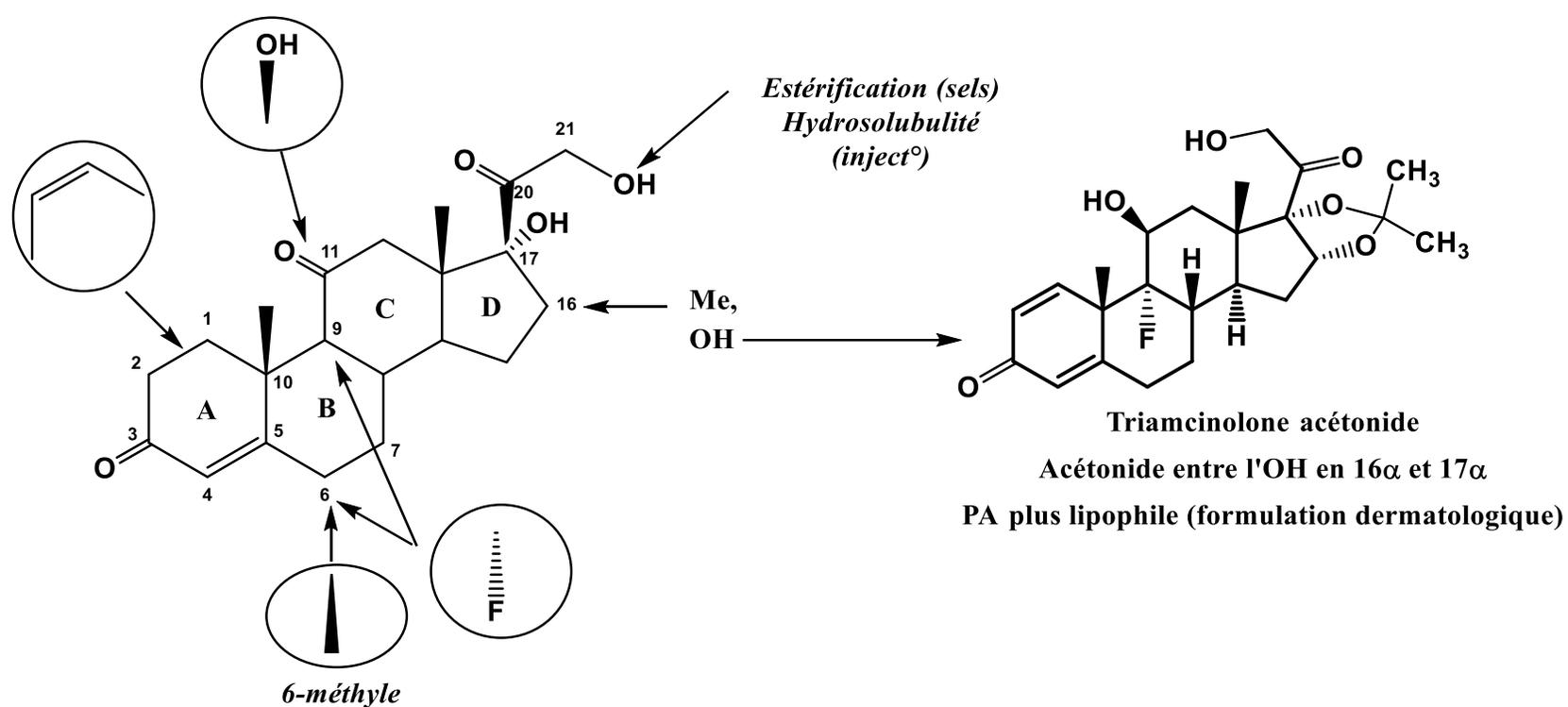
Parmi les propositions suivantes concernant l'hydrocortisone, quelles sont celles qui sont exactes.
L'augmentation de l'activité anti-inflammatoire de l'hydrocortisone est due à la présence de :

- A - Double liaison en 1,2
- B - Fluor en 7
- C - Hydroxyle en 15
- D - Fluor en 9
- E - Méthyle en 16



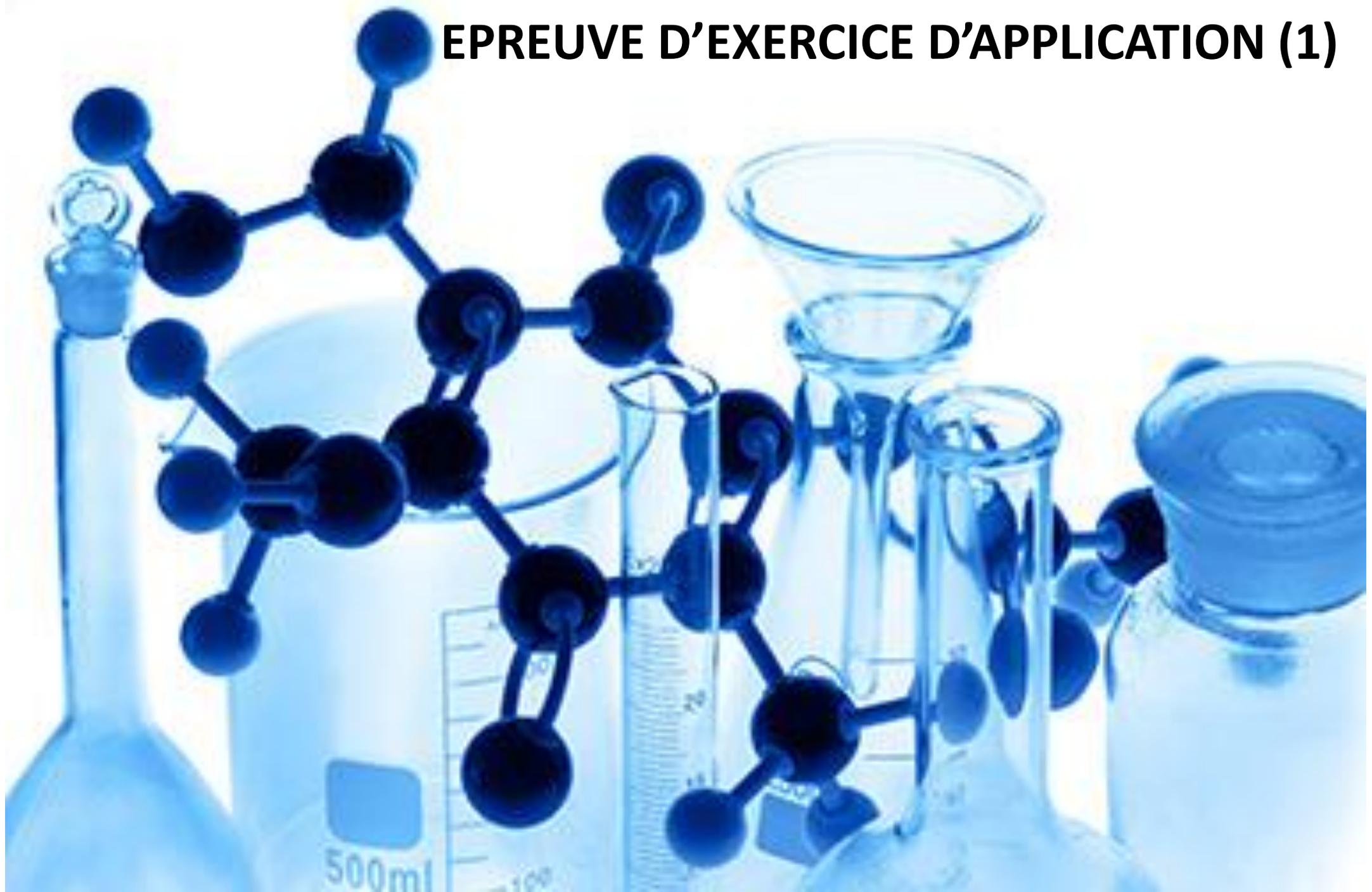
GLUCOCORTICOÏDES RSA

↗ Double C1,C2
activités AI et anti-allergique
x 5



	C-1,2	C-6	C-9	C-11	C-16	Ac. AI	Ac. MC
Cortisone	-H		-H	=O	-H		
Prednisone	=		-H	=O	-H	↗	↔
Triamcinolone	=		-F	-OH	-OH α	↗	↘ ↙
Dexaméthasone	=		-F	-OH	-Me α	↗	↘ ↙
Fluméthasone	=	-F	-F	-OH	-Me α	↗ 20x	↘ ↙
Cortivazol	Ph-pyrazole en 2,3	-Me	-H	-OH	-Me α	↗ 60x	↘ ↙

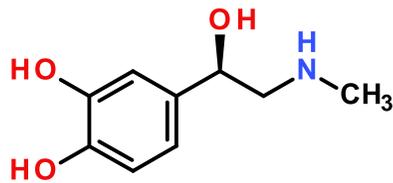
EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION (1)



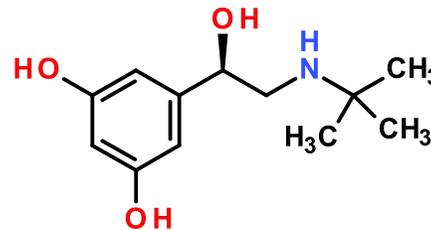
E1-2007S (40 points) chimie thérapeutique

De nombreux composés comportant le **squelette aryléthanolamine** (Ar-CHOH-CH₂-NHR) interfèrent avec le système adrénergique.

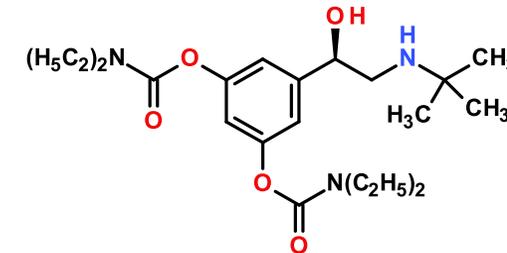
Leur profil d'activité est largement tributaire de la nature des substituants présents aussi bien sur la chaîne aminée que sur le noyau aromatique.



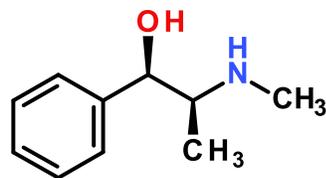
1. Adrénaline



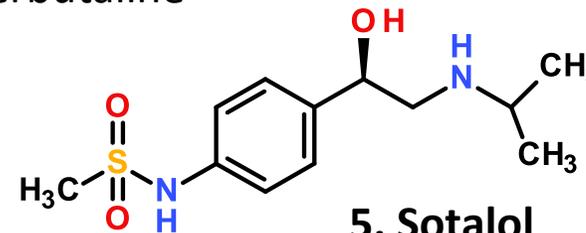
2. Terbutaline



3. Bambutérol



4. Ephédrine



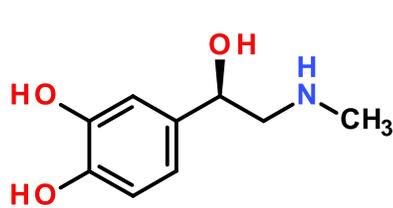
5. Sotalol

Q1. Sur quels types de récepteurs agissent ces 5 molécules ? S'agit-il d'agonistes, antagonistes directs ou indirects ?

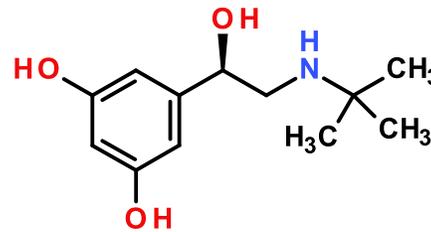
E1-2007S (40 points) chimie thérapeutique

De nombreux composés comportant le **squelette aryléthanolamine** (Ar-CHOH-CH₂-NHR) interfèrent avec le système adrénergique.

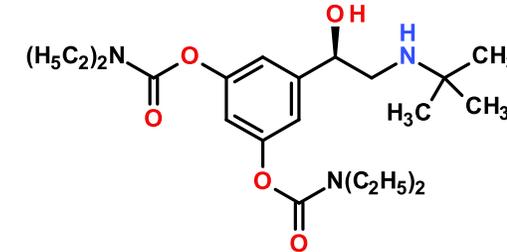
Leur profil d'activité est largement tributaire de la nature des substituants présents aussi bien sur la chaîne aminée que sur le noyau aromatique.



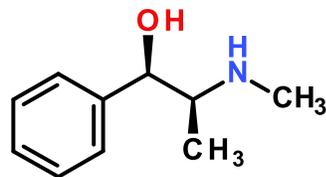
1. Adrénaline



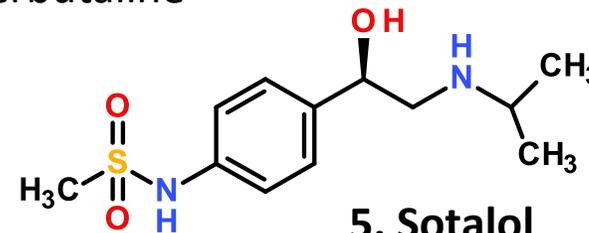
2. Terbutaline



3. Bambutérol



4. Ephédrine



5. Sotalol

Q1. Sur quels types de récepteurs agissent ces 5 molécules ? S'agit-il d'agonistes, antagonistes directs ou indirects ?

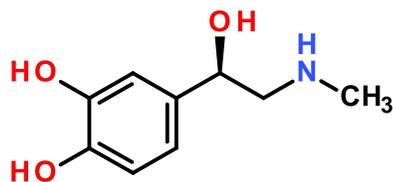
Q1. Molécules; **1** : neurotransmetteur agoniste direct des R α et R β ; **2** : stimulant direct R β 2 bronchiques , **3** : métabolisé en 2, stimulant direct R β 2 bronchiques ; **Molécule 4 = sympathomimétique direct et indirect** ;

L'éphédrine est une amine sympathomimétique agissant directement sur les récepteurs α et β et indirectement en augmentant la libération de la noradrénaline par les terminaisons nerveuses sympathiques. ; **Molécule 5 = antagoniste R β** (direct)

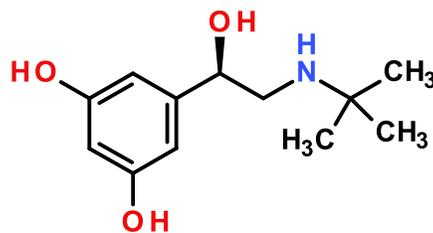
E1-2007S (40 points) chimie thérapeutique

De nombreux composés comportant le **squelette aryléthanolamine** ($\text{Ar-CHOH-CH}_2\text{-NHR}$) interfèrent avec le système adrénergique.

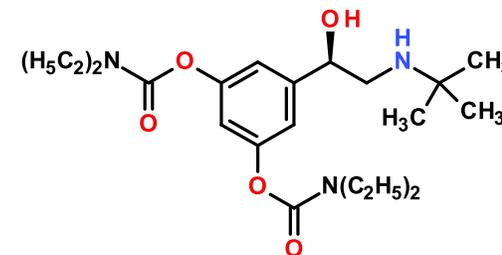
Leur profil d'activité est largement tributaire de la nature des substituants présents aussi bien sur la chaîne aminée que sur le noyau aromatique.



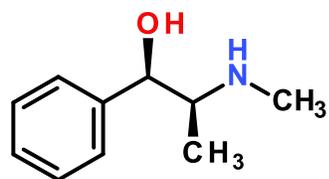
1. Adrénaline



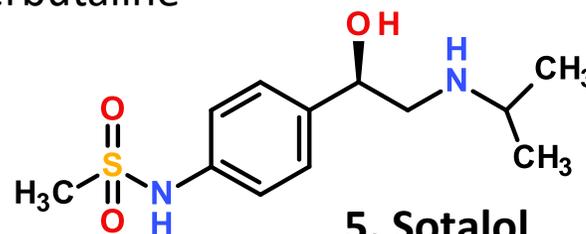
2. Terbutaline



3. Bambutérol



4. Ephédrine



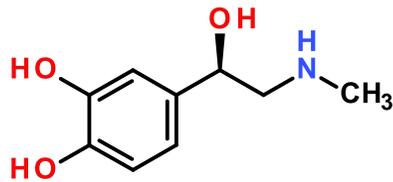
5. Sotalol

Q2. Le composé **3** étant métabolisé en terbutaline, comme appelle-t-on ce type de composé ? Préciser son intérêt par rapport à la terbutaline.

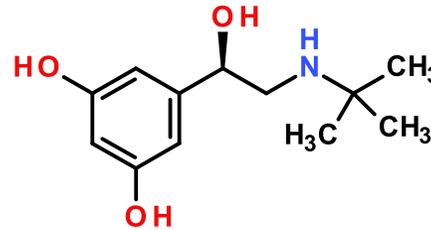
E1-2007S (40 points) chimie thérapeutique

De nombreux composés comportant le **squelette aryléthanolamine** (Ar-CHOH-CH₂-NHR) interfèrent avec le système adrénergique.

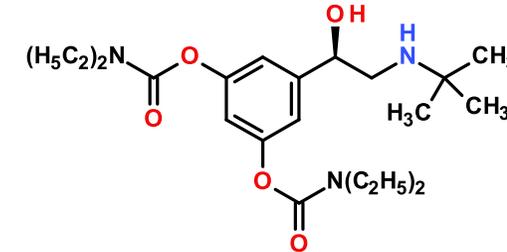
Leur profil d'activité est largement tributaire de la nature des substituants présents aussi bien sur la chaîne aminée que sur le noyau aromatique.



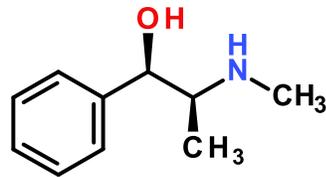
1. Adrénaline



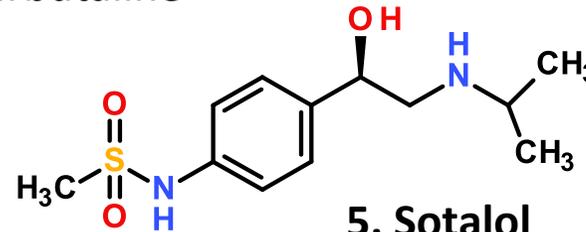
2. Terbutaline



3. Bambutérol



4. Ephédrine



5. Sotalol

Q2. Le composé **3** étant métabolisé en terbutaline, comme appelle-t-on ce type de composé ? Préciser son intérêt par rapport à la terbutaline.

Q2. Prodrogue. $t_{1/2}$ du bambutérol par VO = 9 à 17 heures. (action prolongée)

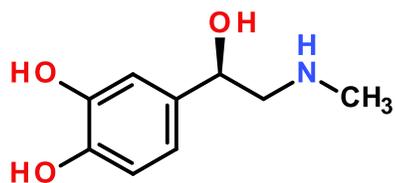
Les **2 fonctions carbamates** permettent d'obtenir une **absorption par voie orale** (OXEOL 10 mg cp séc). Ce qui n'est pas le cas de la terbutaline. Après résorption, le bambutérol est lentement métabolisé par hydrolyse (**cholinestérase plasmatisque, attention interactions médicamenteuses**) en terbutaline active.

Comparé à la terbutaline (plusieurs doses par jour), le bambutérol (une dose par jour) procure un meilleur soulagement symptomatique de l'asthme nocturne avec un profil d'effets secondaires plus bas.

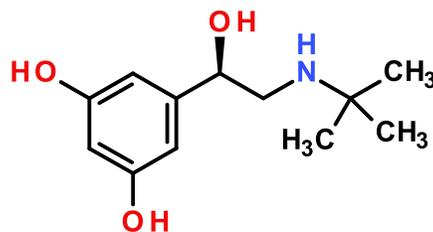
E1-2007S (40 points) chimie thérapeutique

De nombreux composés comportant le **squelette aryléthanolamine** ($\text{Ar-CHOH-CH}_2\text{-NHR}$) interfèrent avec le système adrénergique.

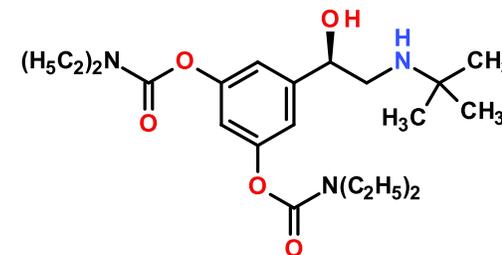
Leur profil d'activité est largement tributaire de la nature des substituants présents aussi bien sur la chaîne aminée que sur le noyau aromatique.



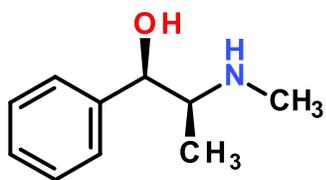
1. Adrénaline



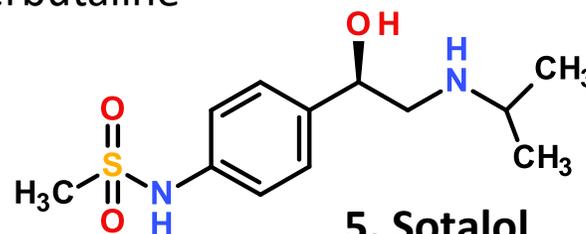
2. Terbutaline



3. Bambutérol



4. Ephédrine



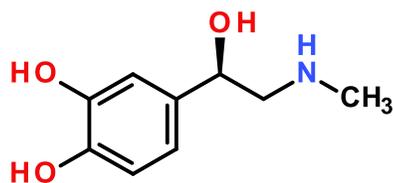
5. Sotalol

Q3. Combien de centre(s) d'asymétrie présente chacune des molécules ? Combien existe-t-il d'isomères optiquement actifs et de racémiques ?

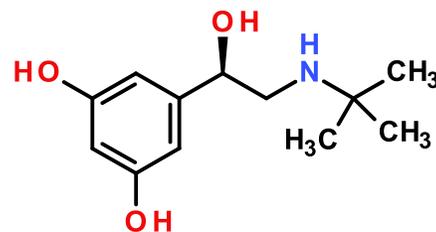
E1-2007S (40 points) chimie thérapeutique

De nombreux composés comportant le **squelette aryléthanolamine** (Ar-CHOH-CH₂-NHR) interfèrent avec le système adrénergique.

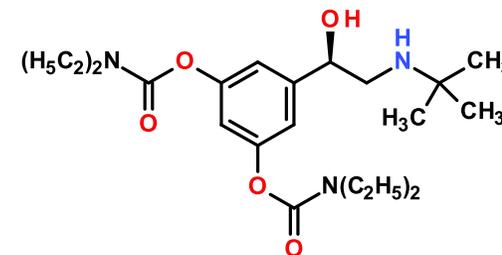
Leur profil d'activité est largement tributaire de la nature des substituants présents aussi bien sur la chaîne aminée que sur le noyau aromatique.



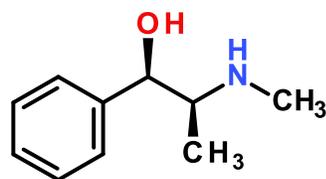
1. Adrénaline



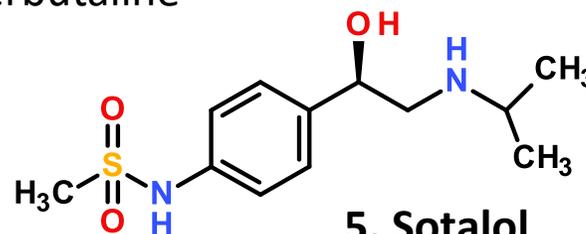
2. Terbutaline



3. Bambutérol



4. Ephédrine



5. Sotalol

Q3. Combien de centre(s) d'asymétrie présente chacune des molécules ? Combien existe-t-il d'isomères optiquement actifs et de racémiques ?

Q3. **Molécules 1,2,3,5** : 1 centre de chiralité = 2 énantiomères;

molécule 4 : 2 centres de chiralité = 2² = 4 isomères optiquement actifs

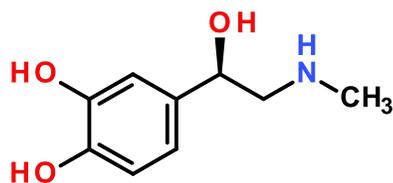
2 diastéréomères, 1^{er} diastéréomère (= éphédrine) dédoublable en ses 2 énantiomères

(1R, 2S) et (1S, 2R) ; 2^{sd} diastéréomère (= *pseudo-éphédrine*) dédoublable en ses 2 énantiomères : (1R, 2R) et (1S, 2S)

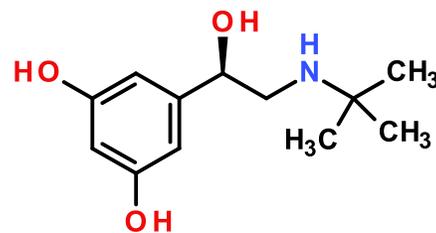
E1-2007S (40 points) chimie thérapeutique

De nombreux composés comportant le **squelette aryléthanolamine** ($\text{Ar-CHOH-CH}_2\text{-NHR}$) interfèrent avec le système adrénergique.

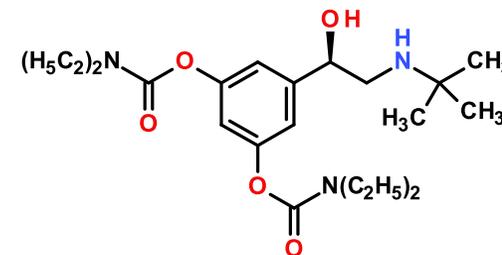
Leur profil d'activité est largement tributaire de la nature des substituants présents aussi bien sur la chaîne aminée que sur le noyau aromatique.



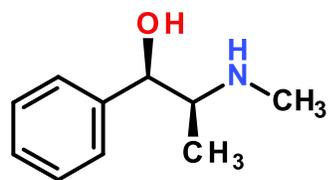
1. Adrénaline



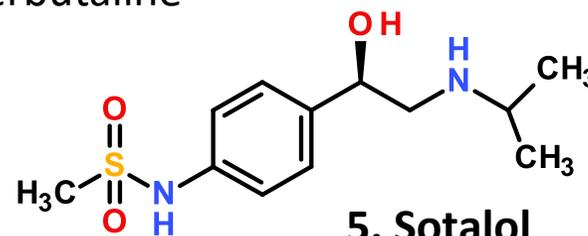
2. Terbutaline



3. Bambutérol



4. Ephédrine



5. Sotalol

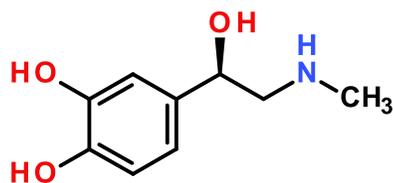
Q4. Dans le cas des molécules 1 à 5, tous les isomères présent-ils la même activité pharmacologique ?

Q4. NON pour 1, 2, 3,

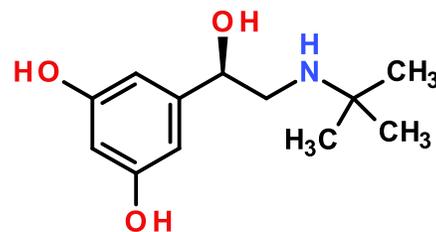
E1-2007S (40 points) chimie thérapeutique

De nombreux composés comportant le **squelette aryléthanolamine** ($\text{Ar-CHOH-CH}_2\text{-NHR}$) interfèrent avec le système adrénergique.

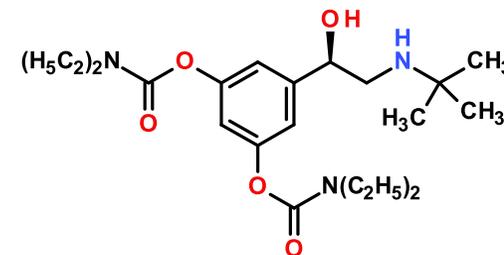
Leur profil d'activité est largement tributaire de la nature des substituants présents aussi bien sur la chaîne aminée que sur le noyau aromatique.



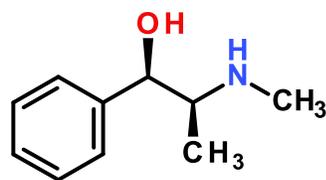
1. Adrénaline



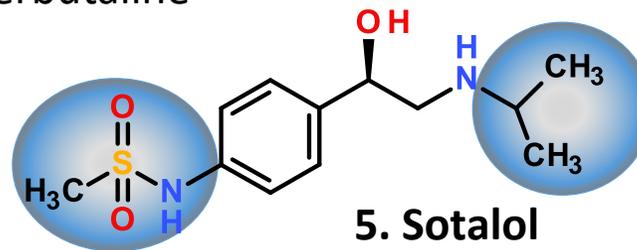
2. Terbutaline



3. Bambutérol

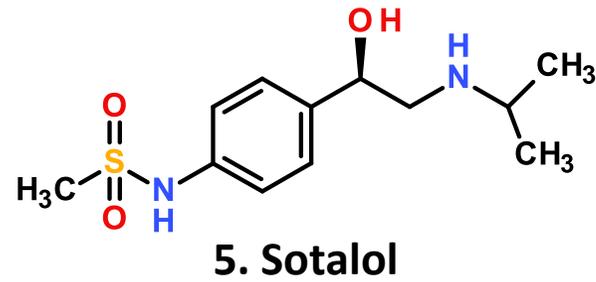


4. Ephédrine



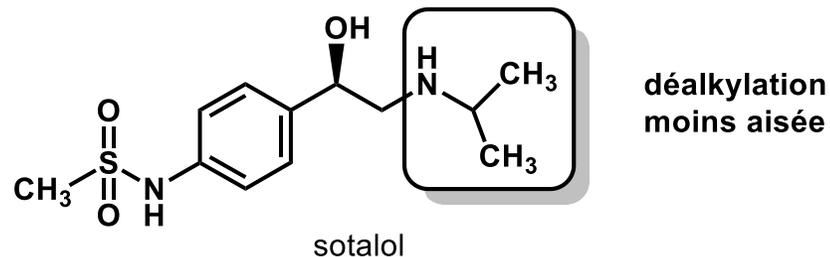
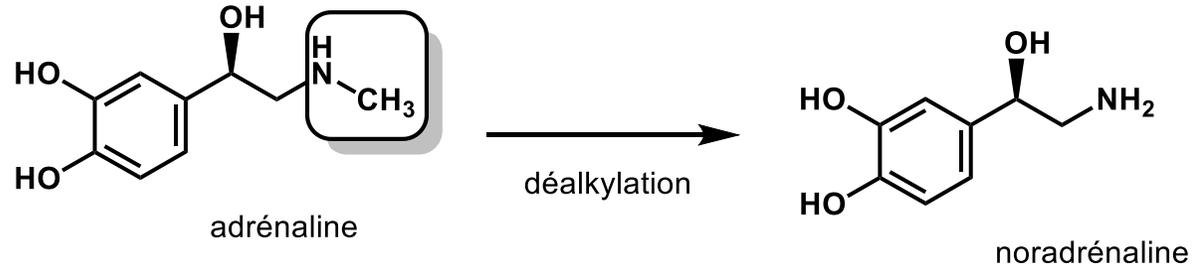
5. Sotalol

Q5. Quel(s) élément(s) structural(aux) est(sont) responsable(s) de l'effet pharmacologique de la molécule 5 ?



Q5. Quel(s) élément(s) structural(aux) est(sont) responsable(s) de l'effet pharmacologique de la molécule 5 ?

- Substituant volumineux sur l'amine de la chaîne latérale (isopropyle)
 - ➔ Affinité récepteur β
 - ➔ Stabilité métabolique



- La présence d'un groupement en position para ($-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$) du noyau aromatique permet le contrôle de la sélectivité

Enoncé

Mme B, âgée de 74 ans, 60 kg, souffre d'un cancer du sein gauche avec métastases osseuses et hépatiques. Elle reçoit, comme traitement antalgique, du sulfate de morphine (Skenan LP[®]) 60 mg matin et soir, associé à un traitement préventif de la constipation et à un traitement anxiolytique : alprazolam 0,5 mg (Xanax[®]).

Son bilan biologique est le suivant :

- Pl Sodium : 140 mmol/L
- Pl Potassium : 4,4 mmol/L
- Pl Chlorure : 100 mmol/L
- Pl Créatinine : 132 μ mol/L
- Pl Urée : 6,9 mmol/L

Le traitement du cancer du sein est réalisé par le protocole FEC toutes les 3 semaines :

Fluorouracile IV 500 mg/m² J1

Epirubicine IV 100 mg/m² J1

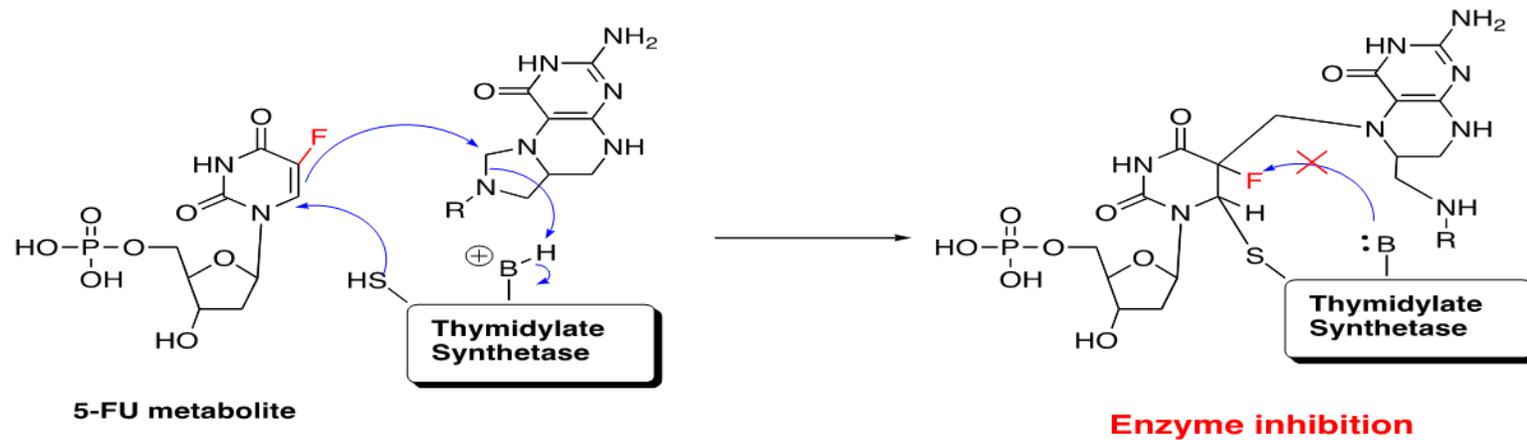
Cyclophosphamide IV 500 mg/m² J1

QUESTION N° 1 :

Quel est le mécanisme d'action de chaque anticancéreux prescrit ?

Fluorouracil

1. FU inactif par lui-même, mais devient cytotoxique après biotransformation en nucléotide : 5-fluorodésoxyuridine monophosphate (F-dUMP). **F-dUMP inhibe spécifiquement la thymidylate synthétase qui transforme l'uracile en thymidine** incorporé dans l'ADN

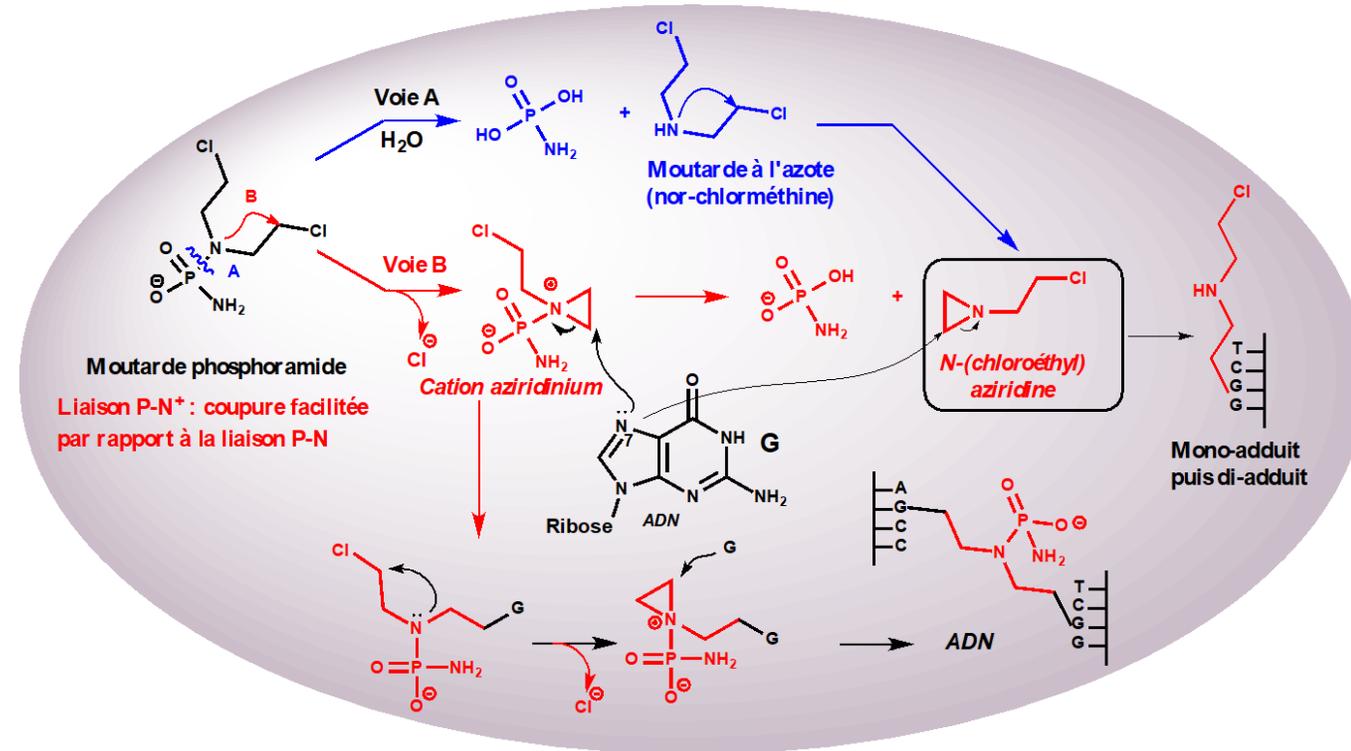
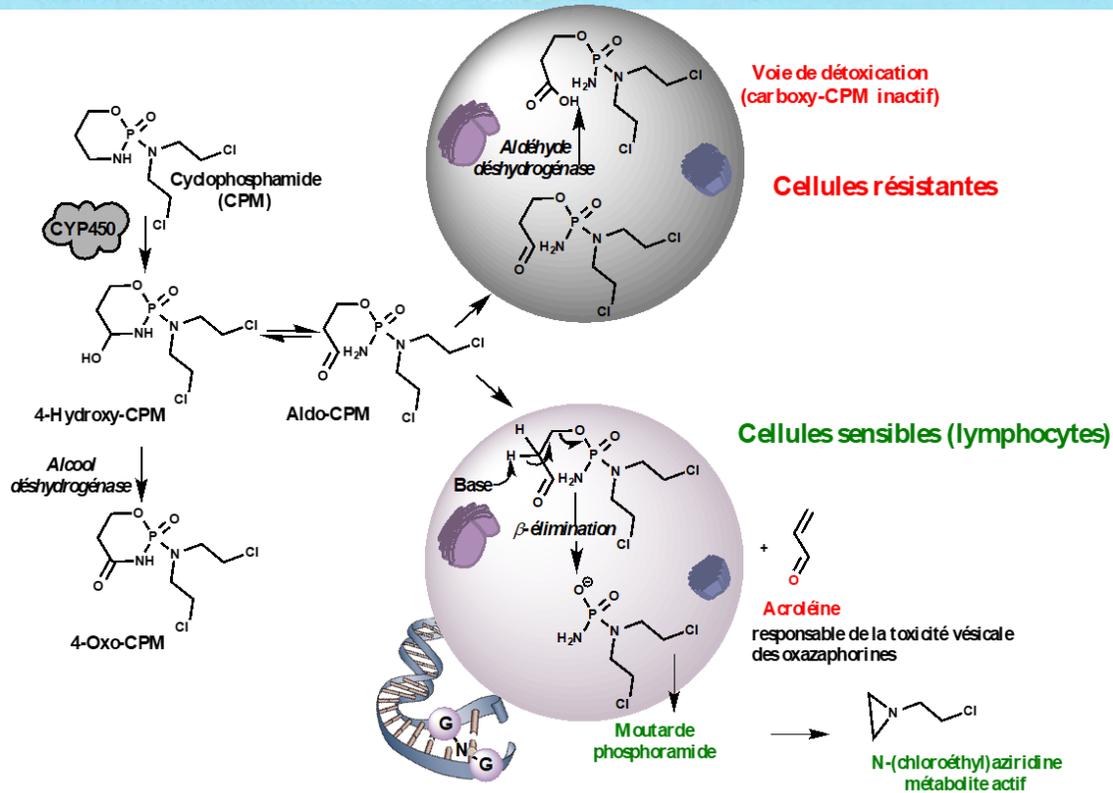


Mécanisme supplémentaire : incorp. ADN / ARN → d'autre part, il est phosphorylé et triphosphaté (FUTP) et incorporé à la place de l'uracile dans les ARNs (acides ribonucléiques), entraînant des erreurs de lecture du code génétique lors de la synthèse de protéines et d'enzymes.

QUESTION N° 1 :

Quel est le mécanisme d'action de chaque anticancéreux prescrit ?

Cyclophosphamide



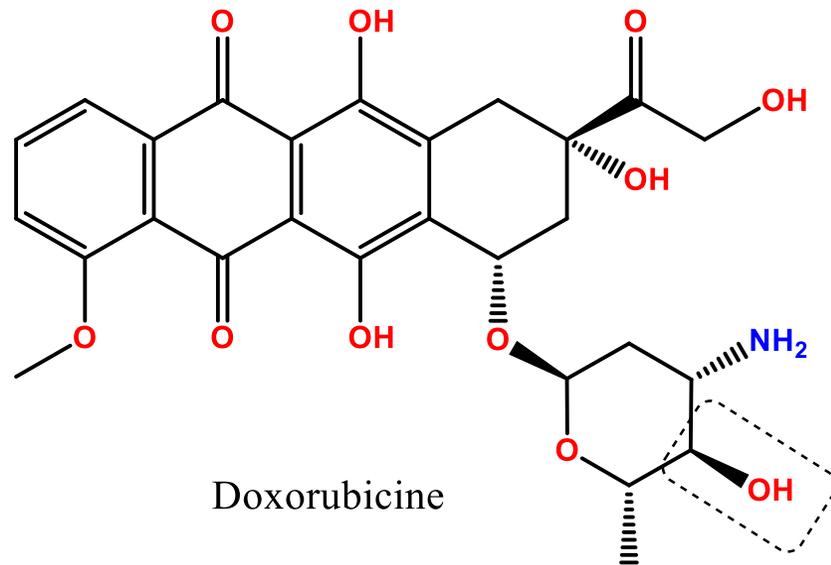
Le cyclophosphamide est un agent alkylant de type oxazaphosphorine, appartenant à la famille des moutardes azotées. Il s'agit d'une **prodrogue** qui n'agit qu'après **transformation dans l'organisme**, notamment au niveau des microsomes hépatiques. Le cyclophosphamide agit par **interaction directe sur l'ADN** en formant des **liaisons covalentes** avec les substrats nucléophiles par l'intermédiaire de **ses intermédiaires aziriduniums**. Cette action entraîne des modifications profondes chimiques ou enzymatiques de l'ADN, ainsi que la formation de ponts intrabrinns ou interbrinns, avec pour conséquence une inhibition de la transcription et de la réplication de l'ADN aboutissant à la destruction cellulaire.

QUESTION N° 1 :

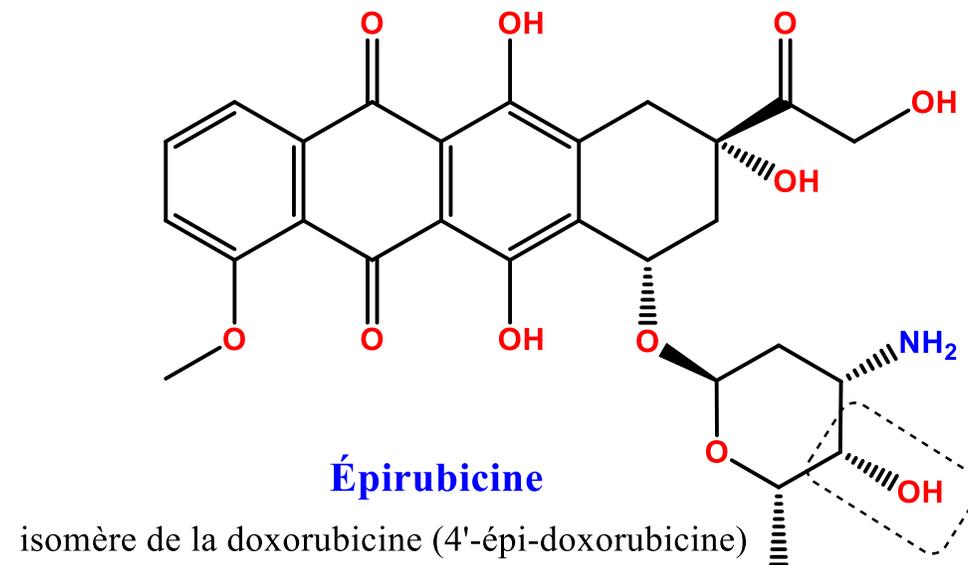
Quel est le mécanisme d'action de chaque anticancéreux prescrit ?

épirubicine

L'épirubicine appartient au groupe des antibiotiques anthracyclines. L'épirubicine se lie à l'ADN (acide désoxyribonucléique) et inhibe l'action des polymérase des acides nucléiques. Il est moins cardiotoxique que la doxorubicine.



Risk of heart failure > 400 mg/m²



Risk of heart failure > 900 mg/m²

QUESTION N° 2 :

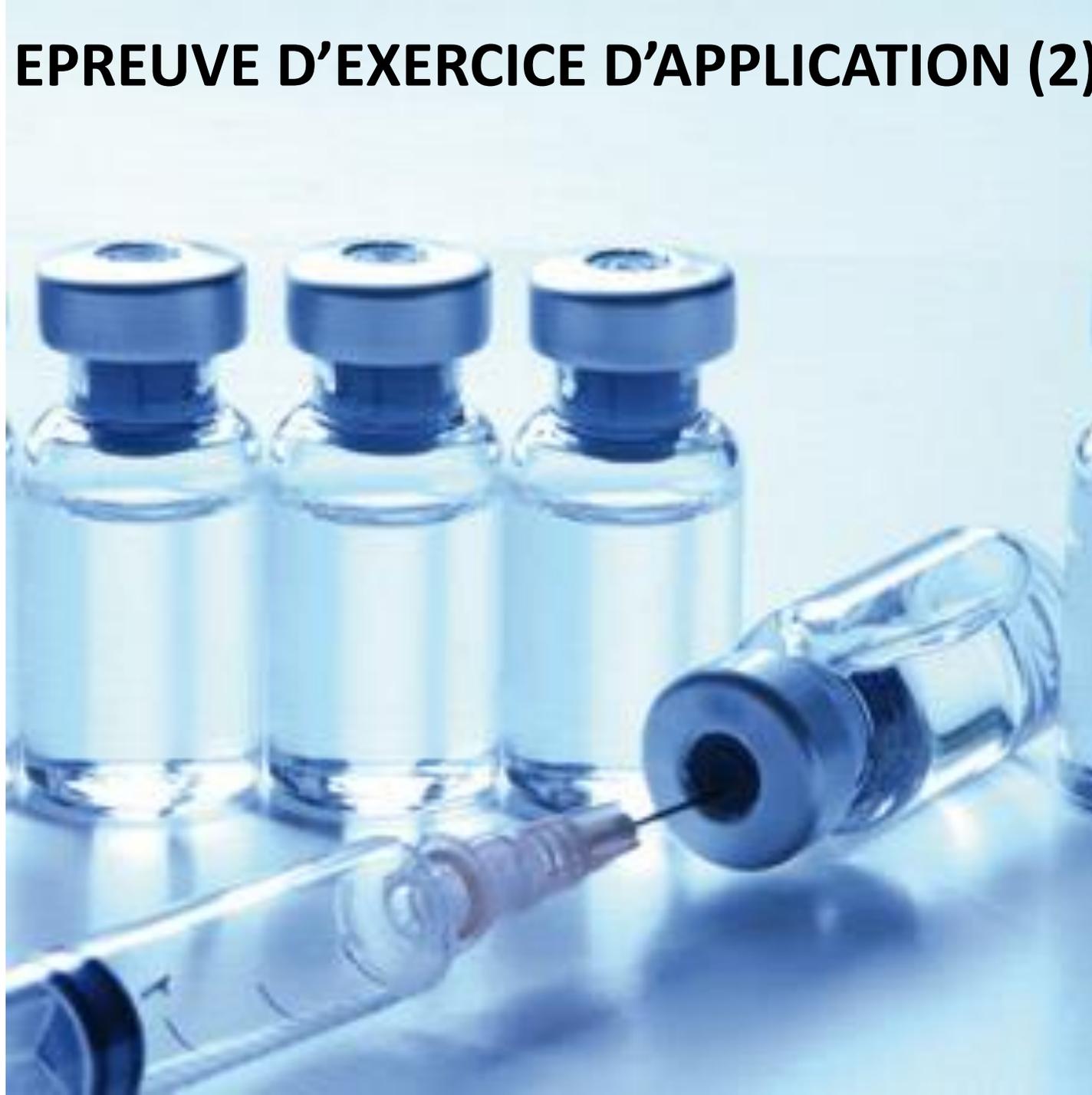
L'un des anticancéreux prescrits est responsable d'une diminution de la fraction d'éjection systolique cardiaque ? Lequel ?

Il s'agit de l'**épirubicine**

La **cardiotoxicité** est un risque du traitement par **anthracycline** qui peut se manifester par des effets précoces (aigus) ou des effets tardifs (retardés).

Cela provoque une réduction définitive du voltage de l'onde QRS, **une prolongation au-delà des limites normales de l'intervalle de temps systolique** (rapport PEP/LVET) et **une réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche.**

EPREUVE D'EXERCICE D'APPLICATION (2)



•[E3-2002N] EXERCICE N°3 (40 POINTS)

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I présentent, pour la plupart, un motif structural commun apparenté au dipeptide *L*-alanyl-*L*-proline.

Des études de RSA, résumées dans le tableau ci-dessous, ont permis l'émergence de puissants inhibiteurs à partir d'une tête de série représentée par la molécule **1**. L'activité de ces composés est évaluée par leur CI_{50} .

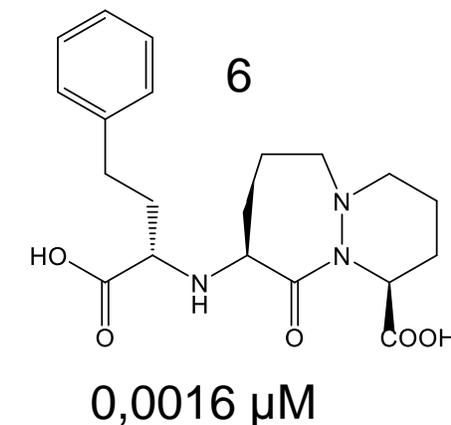
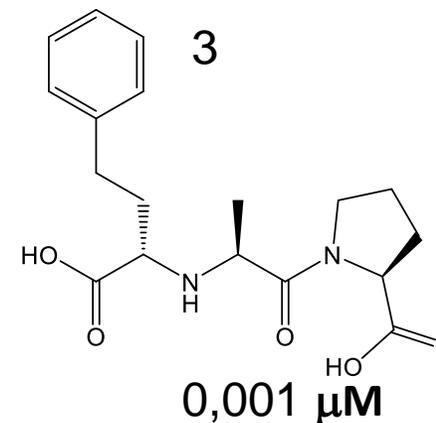
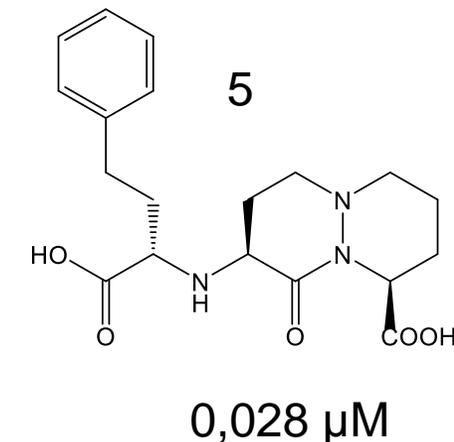
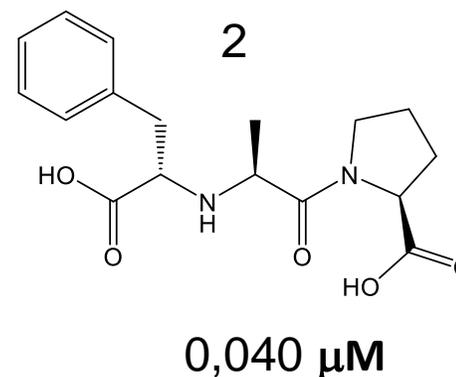
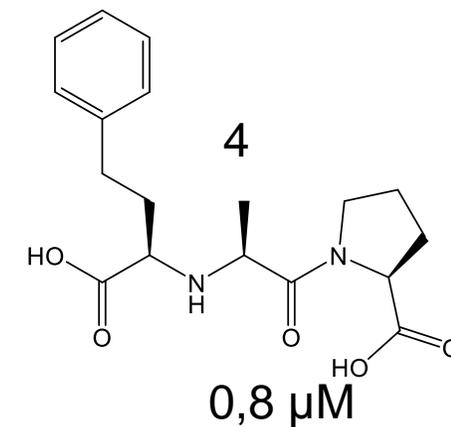
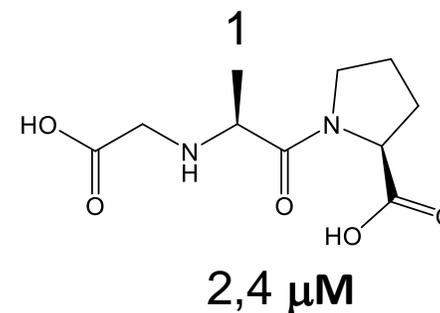
Q1 : Pourquoi la configuration des carbones chiraux a-t-elle une influence si déterminante sur l'activité de ces molécules ?

Les molécules **3** et **4** sont-elles énantiomères ou diastéréomères ?

Q2 : En comparant les structures **1** à **3**, quelle propriété physico-chimique se trouve modifiée ? Justifier son influence sur l'activité de ces molécules.

Q3 : Comparer et commenter les activités inhibitrices des composés **3** et **4**.

Q4 : La molécule **3** est le métabolite actif de l'énalaprilate. Quelle différence structurale existe-t-il entre le composé **3** et l'énalaprilate ? Comment appeler ce type de composé ? Quel est l'intérêt de cette modification chimique ?



•[E3-2002N] EXERCICE N°3 (40 POINTS)

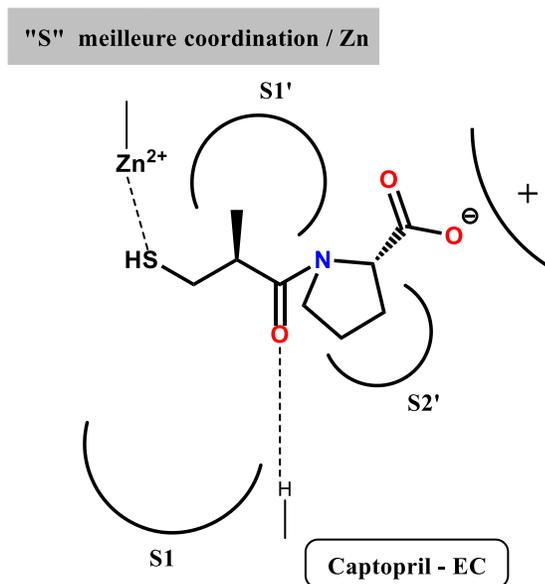
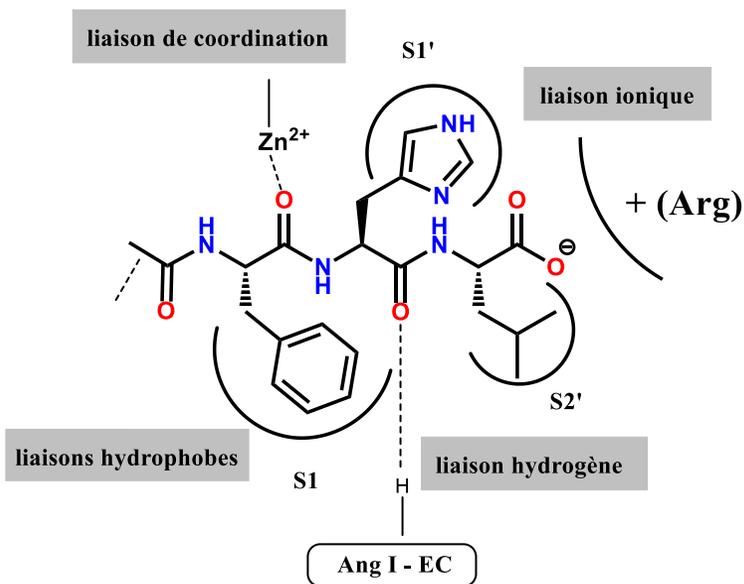
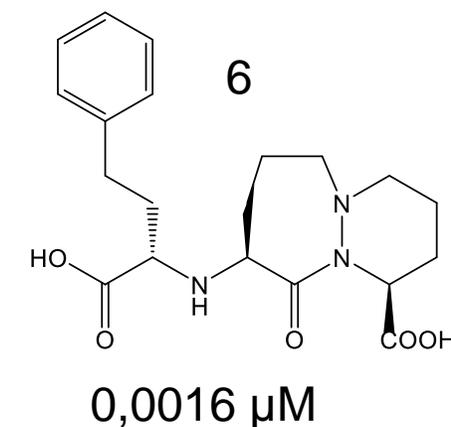
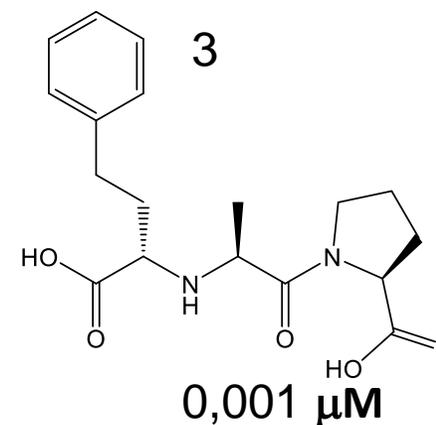
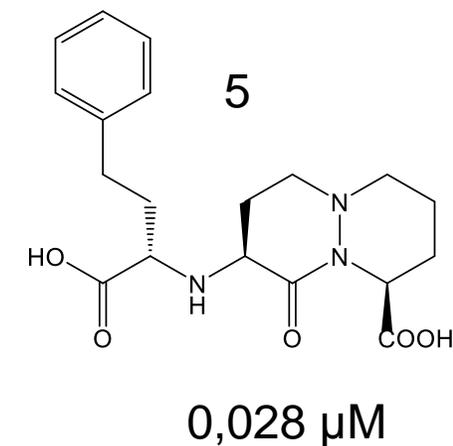
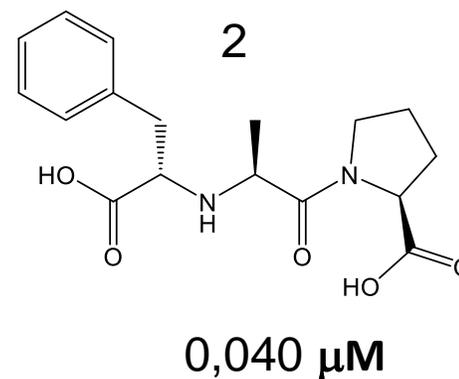
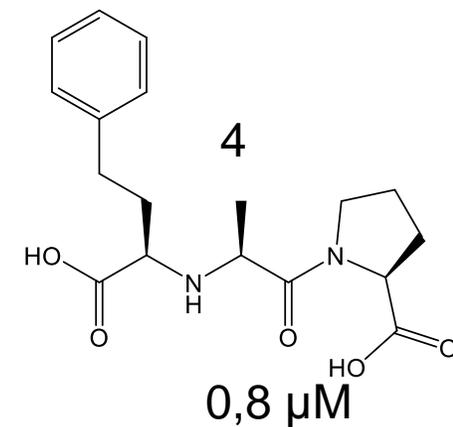
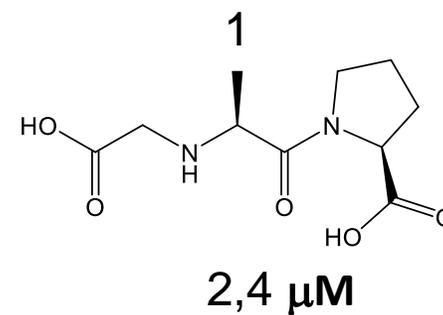
Q1 : Pourquoi la configuration des carbones chiraux a-t-elle une influence si déterminante sur l'activité de ces molécules ?

Les molécules 3 et 4 sont-elles énantiomères ou diastéréomères ?

R1. La chiralité est importante car elle détermine la géométrie de la fixation de la molécule sur le site actif de l'enzyme, elle même protéine hautement chirale !

• l'interaction entre ces molécules et les sites catalytiques de l'enzyme est stéréo-spécifique.

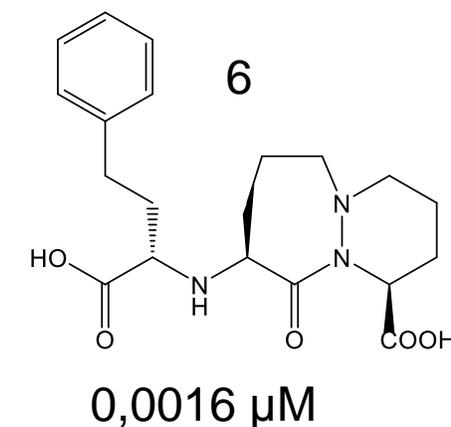
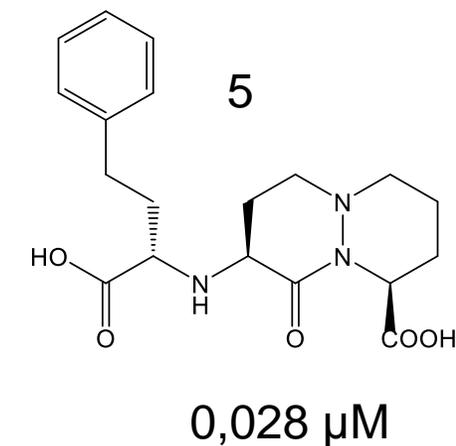
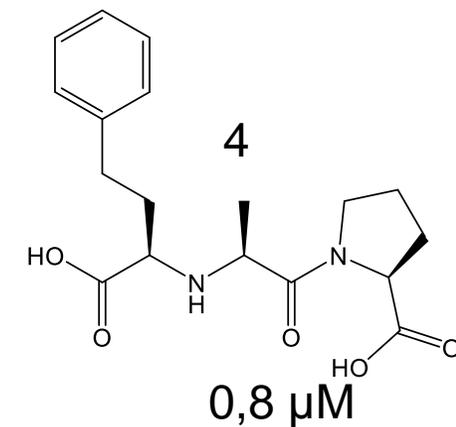
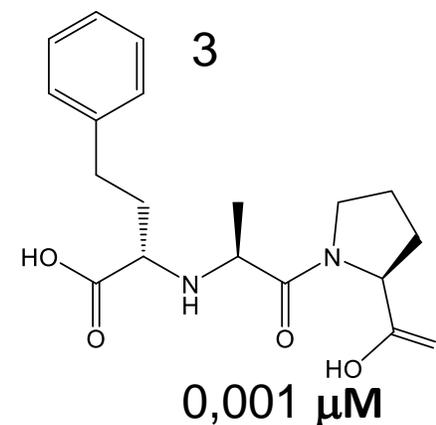
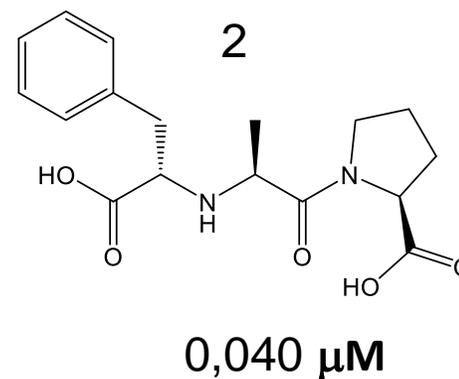
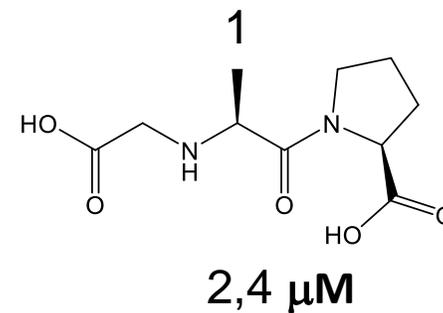
• Les molécules 3 et 4 présentent 3 centres d'asymétrie. Elles sont diastéréomères.



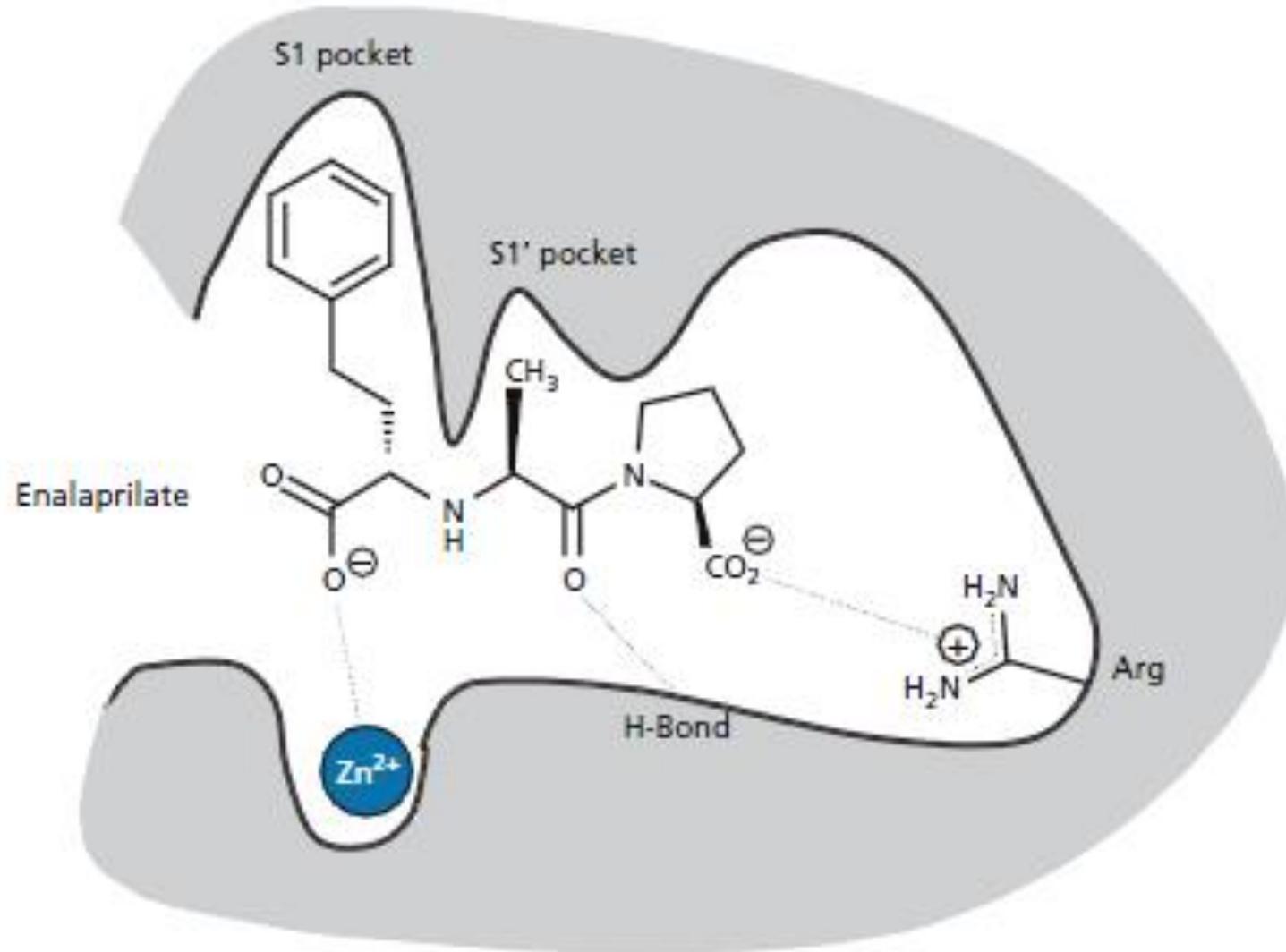
•[E3-2002N] EXERCICE N°3 (40 POINTS)

Q2 : En comparant les structures 1 à 3, quelle propriété physico-chimique se trouve modifiée ? Justifier son influence sur l'activité de ces molécules.

R2. La substitution d'un hydrogène par un benzyle (2) et par un phényléthyle (3) augmente considérablement l'activité inhibitrice (2 μM à 1 nM !). Le caractère lipophile de la molécule est certes augmenté, mais **surtout le phényle à bonne distance (2C)** doit accéder à une poche de l'enzyme où il contracte des **liaisons de type π stacking**. Cette stabilisation augmente le pouvoir inhibiteur de la molécule.



LIAISON de l'ÉNALAPRILATE à EC

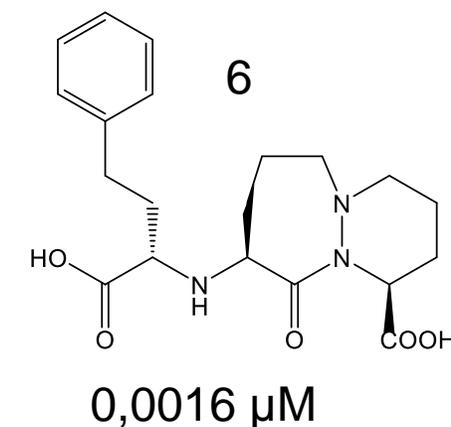
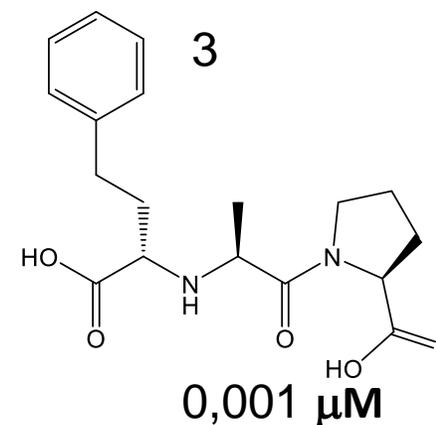
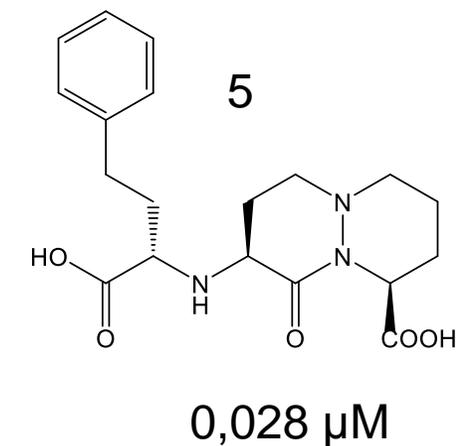
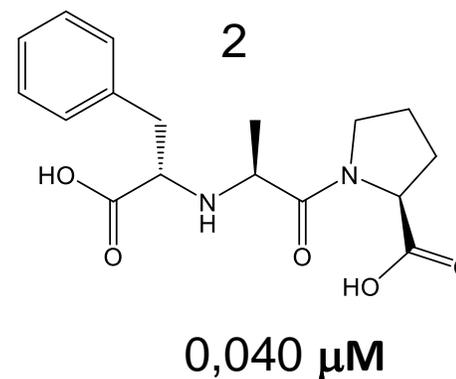
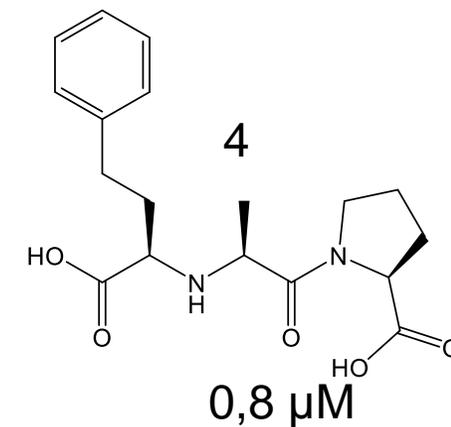
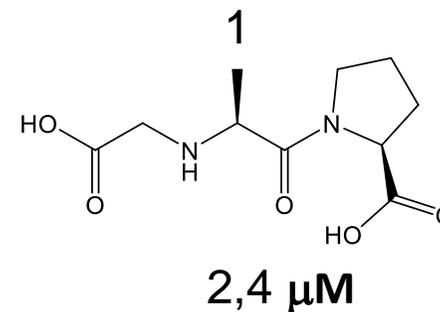


•[E3-2002N] EXERCICE N°3 (40 POINTS)

Q3 : Comparer et commenter les activités inhibitrices des composés 3 et 4.

R3. L'inversion de configuration du carbone porteur de la chaîne phényléthyle entraîne **une diminution importante du pouvoir inhibiteur.**

La chaîne ne se trouve plus dans la partie de l'espace où elle peut se glisser dans la poche lipophile. Au contraire, elle introduit un encombrement stérique préjudiciable.

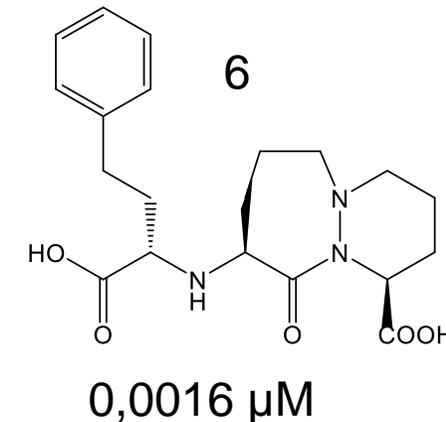
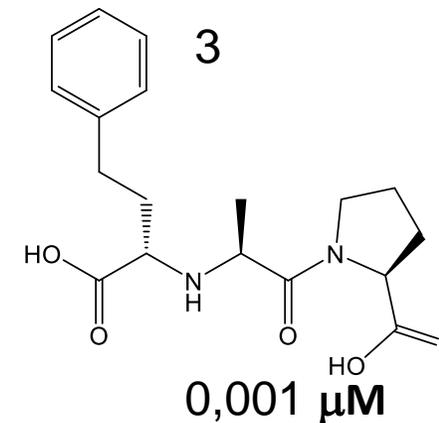
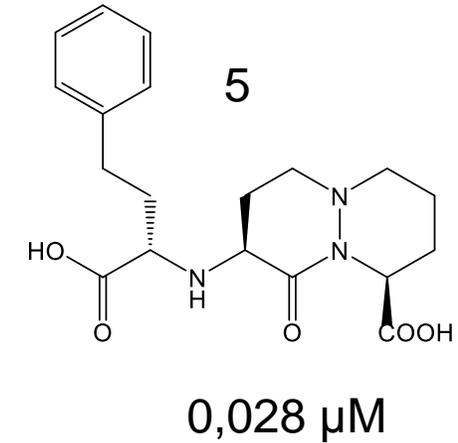
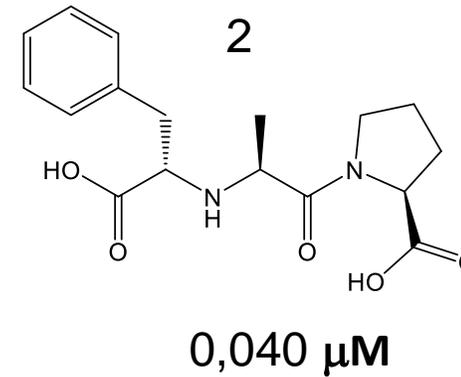
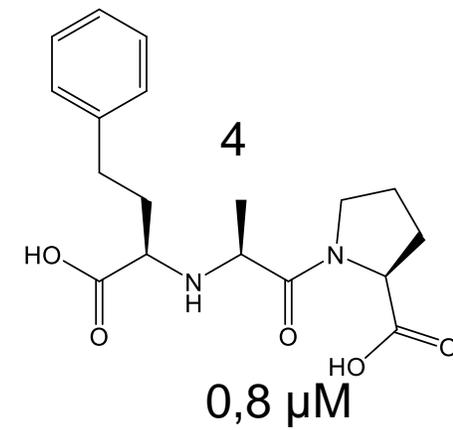
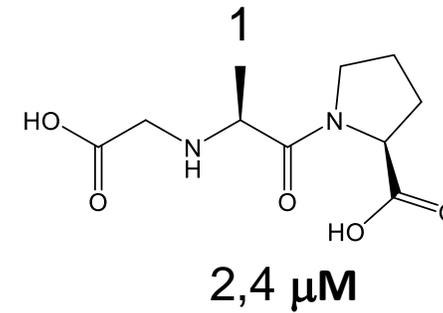


•[E3-2002N] EXERCICE N°3 (40 POINTS)

Q4 : Le composé 3 est le métabolite actif de l'énalapril. Quelle différence structurale existe-t-il entre le composé 3 et l'énalapril ? Concernant l'énalapril, comment appelle-t-on ce type de composé et quel est l'intérêt de cette modification chimique ?

•R4. l'énalapril correspond à un monoester éthylique du composé 3 (acide gauche). Cet ester est moins ionisé ce qui permet une meilleure résorption. Il est transformé par les estérases hépatiques. L'énalapril constitue une prodrogue qui va générer in vivo le composé 3 énalaprilate

L'estérification est capitale sur le plan pharmacocinétique ; elle permet d'augmenter le caractère lipophile de l'inhibiteur et donc de lui faire mieux passer la barrière digestive.



ÉPREUVE DE DOSSIERS THERAPEUTIQUES ET BIOLOGIQUES - Mai 2014 DOSSIER N° 1

ÉNONCÉ

Mme A, 41 ans, consulte son médecin pour asthénie, prise de poids, constipation. A l'interrogatoire, la patiente se plaint également d'une frilosité d'apparition récente. La patiente présente une respiration lente et des troubles de l'humeur traités par lithium depuis un an. Le médecin traitant oriente son diagnostic vers une dysthyroïdie.

Les examens biologiques plasmatiques donnent les résultats suivants : TSH : 190 pmol/L
T4L : 3,2 pmol/L.

Les anticorps anti-thyroperoxydase et anti-thyroglobuline sont retrouvés à des taux élevés.

Lors de l'hospitalisation qui s'ensuit, le lithium est remplacé par la carbamazépine (TEGRETOL®).

QUESTION n°: 6

De quelle autre famille de psychotropes, la carbamazépine est-elle proche structurellement ? Quelles sont les principales indications de la carbamazépine ?

Carbamazépine : structure proche de celle de l'imipramine

La carbamazépine est un dérivé de la dibenzazépine dotée de propriétés antiépileptiques, neurotropes et psychotropes :

La carbamazépine est utilisée dans la prise en charge de :

- douleurs neuropathiques,
- épilepsies,
- névralgies faciales,
- troubles bipolaires.

Mademoiselle A., 18 ans, 1m50, 54 kg, présente depuis l'âge de 2 ans un syndrome néphrotique cortico-sensible et cortico-dépendant. Son traitement actuel consiste en :

Néoral[®] (ciclosporine) capsule : 125 mg, 2 fois par jour

Cortancyl[®] (prednisone) comprimé : 11 mg par jour

Dédrogyl[®], (calcifédiol) : 8 gouttes par jour

Gluconate de potassium[®] : 2 cuillerées à soupe par jour,

Calcium comprimé : 500 mg par jour.

Elle est hospitalisée pour fièvre (38,5°C), plaques érythémateuses vésiculaires associées à des douleurs et des troubles de la sensibilité au niveau thoracique.

QUESTION N° 3 :

Une prescription de Zovirax[®] (aciclovir, 500 mg par perfusion intraveineuse de 1 heure 3 fois par jour) et de paracétamol (1 g par voie intraveineuse 4 fois par jour) est effectuée.

Justifier les prescriptions de l'aciclovir (Zovirax[®]) et du paracétamol.

Préciser le mécanisme d'action de l'aciclovir vis-à-vis du micro-organisme impliqué.

Mécanisme d'action de l'aciclovir :

L'aciclovir est un antiviral. Il est lui-même un composé pharmacodynamiquement inactif. In vivo, après avoir été phosphorylé en aciclovir triphosphate, il inhibe la synthèse de l'ADN (acide désoxyribonucléique) viral.

La première étape de la phosphorylation est assurée uniquement par une enzyme virale spécifique. Pour les virus HSV et VZV, il s'agit d'une thymidine kinase virale qui est présente uniquement dans les cellules infectées par le virus. La phosphorylation de l'aciclovir monophosphate en di- et triphosphate est assurée par des kinases cellulaires.

L'aciclovir triphosphate inhibe l'ADN polymérase virale mais pas l'ADN polymérase cellulaire. De ce fait, l'aciclovir est peu toxique pour les cellules non infectées.

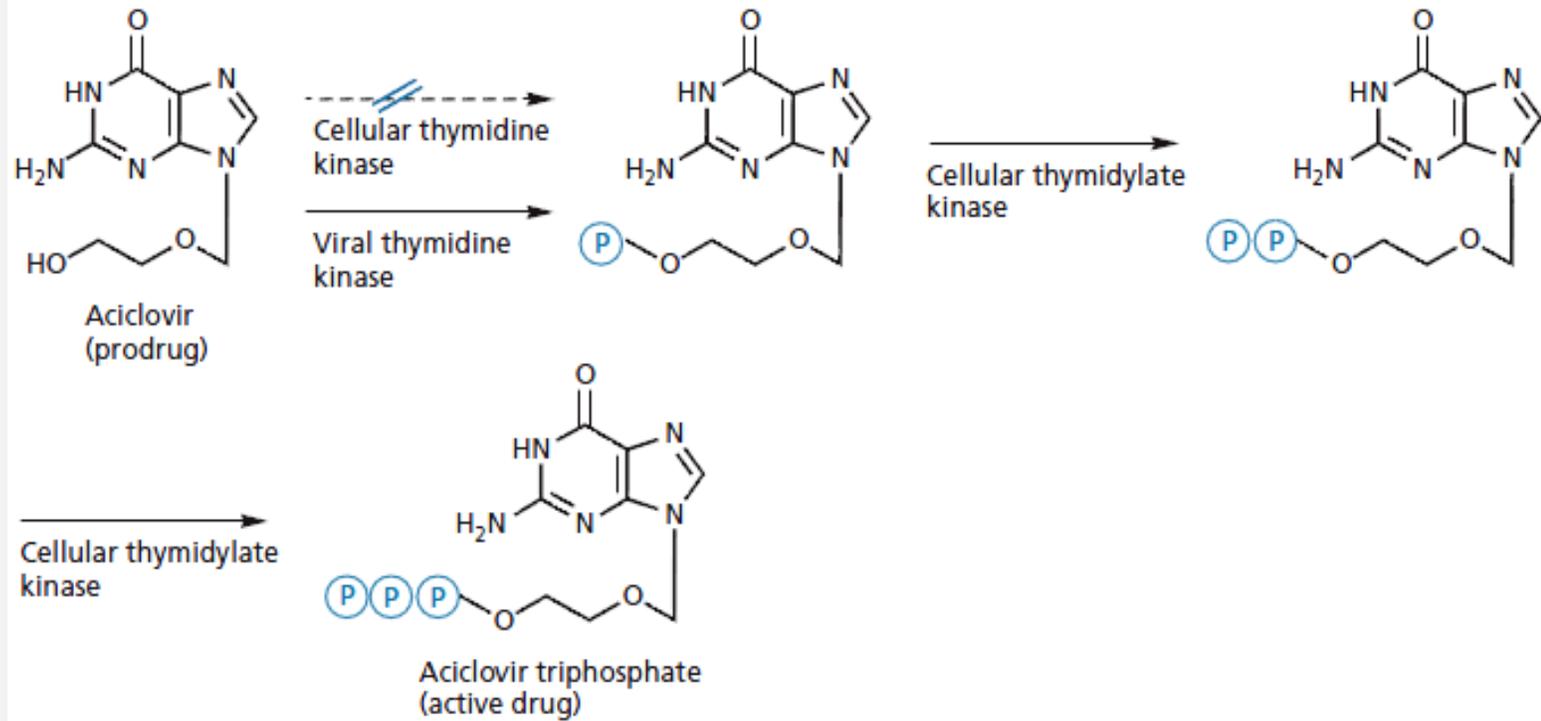
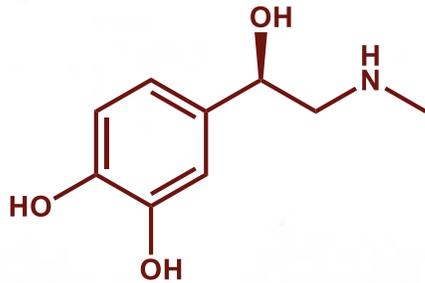


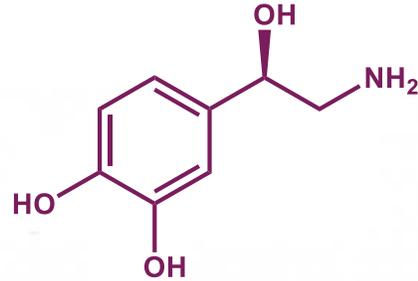
FIGURE 20.3 Activation of aciclovir. (P) represents phosphate groups.

STRUCTURES DES NEUROTRANSMETTEURS (NT)

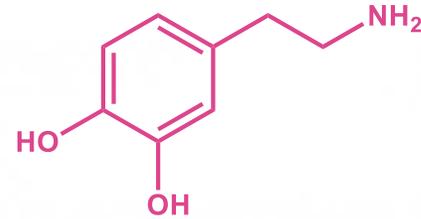
Adrénaline
NT de lutte



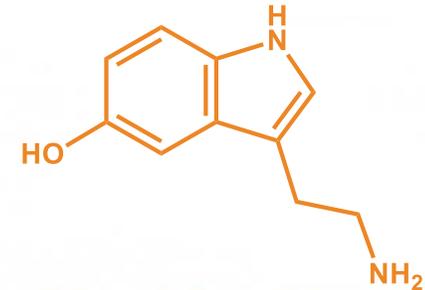
Noradrénaline
NT de concentration



Dopamine
NT de plaisir



Sérotonine
NT de l'humeur



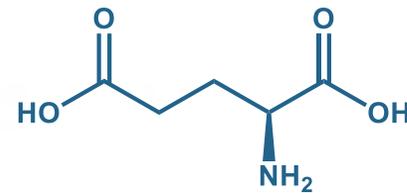
GABA
NT calmant



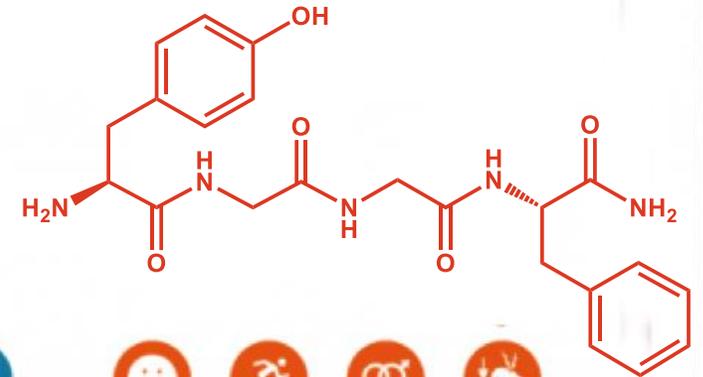
Acétylcholine
NT d'apprentissage



Glutamate
NT de mémoire



Endorphine
NT d'euphorie

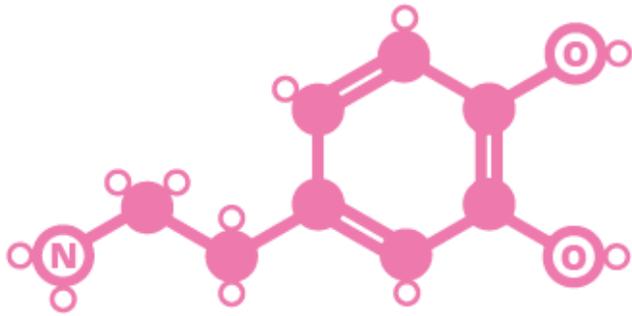


DCI : QUELQUES SUFFIXES

SUFFIXES	ACTIVITÉ PHARMACOLOGIQUE	EXEMPLE (INDICATION THÉRAPEUTIQUE)
-olol	Bêta-bloquant	Propranolol (HTA)
-tropium	Antagoniste muscarinique	Ipratropium (asthme)
-lukast	Antagoniste des récepteurs des leukotriènes	Montélukast (Asthme)
-dipines	Antagoniste des canaux calciques de type L	Nifédipine, félodipine, amlodipine (HTA)
-azépam	Antagoniste du récepteur du GABA	Diazépam, nitrazépam (anxiété, troubles du sommeil, convulsions...)
-azolam	(benzodiazépine)	
-azine	Antidopaminergique	Chlorpromazine (états psychotiques)
-irène	Inhibiteur de la rénine	Aliskirène (HTA)
-pril	Inhibiteur de l'enzyme de conversion	Enalapril (HTA)
-sartan	Antagoniste ARA II	Irbésartan (HTA)
-tinib	Inhibiteur de tyrosine kinase	Erlotinib (Cancer)
-rafénib	Inhibiteur de RAF	SoRAFénib (Cancer)
-navir	Inhibiteur de la protéase du VIH	Indinavir (SIDA)
-tidine	Antisécrétoire H2	cimétidine, ranitidine (ulcère G-D)
-prazole	Inhibiteur de la H ⁺ /K ⁺ ATPase	Oméprazole (ulcère G-D + trait AINS)
-thiazide	diurétique du tubule contourné distal	Hydrochlorothiazide (HTA)
-xaban	inhibiteur du facteur Xa (Nouvel AntiCoagulant Oral NACO)	Rivaroxaban (Accidents thrombo-emboliques)
-grel	Anti-agrégant plaquettaire	Clopidogrel (Thromboses)
-triptan	Antagoniste des récepteurs 5-HT1	Sumatriptan (Migraine)

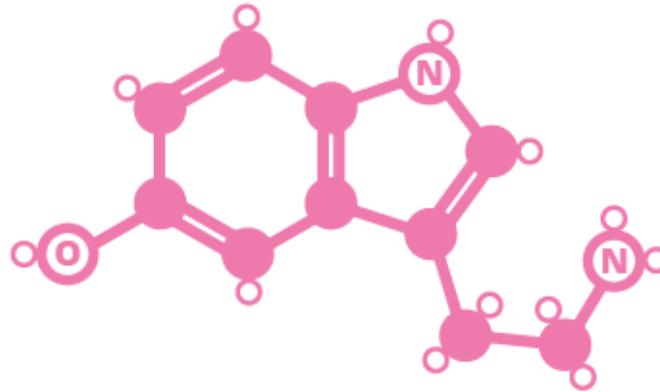
HAPPY VALENTINE'S DAY!

● Carbon ○ Oxygen ● Nitrogen ○ Hydrogen



DOPAMINE

Levels of dopamine in the brain increase when you're in love, giving feelings of pleasure. People repeat behaviours that lead to dopamine release.



SEROTONIN

Studies have shown serotonin levels to be lower in people who are in love. They suggest these lower levels can lead to anxiety and obsession.



ADRENALINE

Adrenaline, along with noradrenaline, is produced in stressful or exciting situations. It increases heart rate, and contributes to the thrill of being in love.

<http://www.compoundchem.com/>