

Table des matières

Comité éditorial	III
Liste des auteurs	IV
Introduction	V

Première partie

Neurologie

Chapitre 1

Antiépileptiques

1. Généralités	3
1.1. Historique	3
1.2. Classification des épilepsies	4
1.2.1. Les crises généralisées	4
1.2.2. Les crises partielles ou focales	5
1.3. Étiologies des épilepsies	6
2. Les antiépileptiques	8
2.1. Historique	8
2.2. Classification	9
2.3. Phénobarbital et primidone	9
2.3.1. Structure	9
2.3.2. Voies d'accès	10
2.3.3. Propriétés physico-chimiques	11
2.3.4. Données spectrales	12
2.3.5. Contrôle	13
2.4. Phénytoïne et fosphénytoïne	15
2.4.1. Structure	15
2.4.2. Voies d'accès	15
2.4.3. Propriétés physico-chimiques	16
2.4.4. Données spectrales	17
2.4.5. Contrôle	18

2.5.	Éthosuximide	20
2.5.1.	Structure	20
2.5.2.	Voie d'accès	20
2.5.3.	Propriétés physico-chimiques	20
2.5.4.	Données spectrales	21
2.5.5.	Contrôle	21
2.6.	Carbamazépine et oxcarbazépine	22
2.6.1.	Structure	22
2.6.2.	Voies d'accès	22
2.6.3.	Propriétés physico-chimiques	24
2.6.4.	Données spectrales	25
2.6.5.	Contrôle analytique de la carbamazépine	25
2.7.	Acide valproïque	26
2.7.1.	Structure	27
2.7.2.	Voie d'accès	27
2.7.3.	Propriétés physico-chimiques	27
2.7.4.	Données spectrales	27
2.7.5.	Contrôle	29
2.8.	Benzodiazépines : diazépam, clonazépam et clobazam	29
2.9.	Vigabatrine	30
2.9.1.	Structure	30
2.9.2.	Voie d'accès	30
2.9.3.	Propriétés physico-chimiques	31
2.9.4.	Données spectrales	31
2.9.5.	Contrôle	31
2.10.	Gabapentine	32
2.10.1.	Structure	32
2.10.2.	Voies d'accès	32
2.10.3.	Propriétés physico-chimiques	32
2.10.4.	Données spectrales	32
2.11.	Lamotrigine	33
2.11.1.	Structure	33
2.11.2.	Voie d'accès	34
2.11.3.	Propriétés physico-chimiques	34
2.11.4.	Données spectrales	34
2.11.5.	Contrôle	35
2.12.	Felbamate	36
2.12.1.	Structure	36
2.12.2.	Voies d'accès	36
2.12.3.	Propriétés physico-chimiques	37
2.13.	Tiagabine	37
2.13.1.	Structure	37
2.13.2.	Voie d'accès	37
2.13.3.	Propriétés physico-chimiques	37
2.13.4.	Contrôle	38
2.14.	Topiramate	39
2.14.1.	Structure	39
2.14.2.	Voie d'accès	39
2.14.3.	Propriétés physico-chimiques	39

2.15. Lévétiracétam	39
2.15.1. Structure	39
2.15.2. Voies d'accès	40
2.15.3. Propriétés physico-chimiques	40
2.15.4. Données spectrales	41
2.16. Stiripentol	41
2.16.1. Structure	41
2.16.2. Voie d'accès	41
2.16.3. Propriétés physico-chimiques	42
2.17. Prégabaline	42
2.17.1. Structure	42
2.17.2. Voie d'accès	42
2.17.3. Propriétés physico-chimiques	43
2.17.4. Données spectrales	43
2.18. Zonisamide	43
2.18.1. Structure	43
2.18.2. Voie d'accès	44
2.18.3. Propriétés physico-chimiques	44
3. Propriétés pharmacocinétiques	45
3.1. Absorption	46
3.2. Distribution	47
3.3. Métabolisme et élimination	47
3.3.1. Phénobarbital	48
3.3.2. Primidone	48
3.3.3. Phénytoïne et fosphénytoïne	49
3.3.4. Éthosuximide	49
3.3.5. Carbamazépine	50
3.3.6. Oxcarbazépine	50
3.3.7. Acide valproïque	51
3.3.8. Benzodiazépines	52
3.3.9. Vigabatrine	53
3.3.10. Gabapentine	53
3.3.11. Lamotrigine	53
3.3.12. Tiagabine	53
3.3.13. Topiramate	54
3.3.14. Felbamate	54
3.3.15. Lévétiracétam	54
3.3.16. Stiripentol	55
3.3.17. Prégabaline	55
3.3.18. Zonisamide	55
4. Propriétés pharmacologiques	56
4.1. Modulation des canaux ioniques	56
4.1.1. Canaux sodiques	56
4.1.2. Canaux calciques	57
4.1.3. Canaux potassiques	58
4.2. Inhibition médiée par l'acide γ -aminobutyrique	58
4.3. Excitation médiée par le glutamate	60
4.4. Molécules à modes d'action multiples	61

5.	Effets indésirables et précautions d'emploi	63
5.1.	Phénobarbital et primidone	63
5.2.	Phénytoïne et fosphénytoïne	65
5.3.	Éthosuximide	66
5.4.	Carbamazépine et oxcarbazépine	66
5.5.	Acide valproïque	66
5.6.	Benzodiazépines	66
5.7.	Vigabatrine	67
5.8.	Gabapentine	67
5.9.	Lamotrigine	67
5.10.	Tiagabine	67
5.11.	Topiramate	67
5.12.	Felbamate	68
5.13.	Lévétiracétam	68
5.14.	Stiripentol	68
5.15.	Prégabaline	68
5.16.	Zonisamide	68
6.	Interactions médicamenteuses	69
6.1.	Antiépileptique non inducteur et non inhibiteur enzymatique	69
6.2.	Antiépileptiques inhibiteurs enzymatiques	69
6.2.1.	Acide valproïque	69
6.2.2.	Stiripentol	69
6.3.	Antiépileptiques faiblement inducteurs enzymatiques	70
6.4.	Antiépileptiques inducteurs enzymatiques	70
6.4.1.	Interactions communes	70
6.4.2.	Interactions spécifiques	70
6.5.	Interactions entre antiépileptiques	71
7.	Contre-indications	72
7.1.	Réactions d'hypersensibilité	72
7.2.	Affections respiratoires	73
7.3.	Affections hépatiques	73
7.4.	Affections sanguines ou cardiovasculaires	73
7.5.	Troubles métaboliques	73
7.6.	Autres contre-indications	73
8.	Indications	73
8.1.	Stratégies thérapeutiques	75
8.2.	Mise en place du traitement	75
8.3.	Modification du traitement	78
8.4.	Arrêt du traitement	78
8.5.	Populations particulières	78
8.5.1.	Utilisation chez la femme enceinte	78
8.5.2.	Utilisation chez l'enfant	80
8.5.3.	Utilisation chez les personnes âgées	80
8.5.4.	Utilisation chez l'insuffisant hépatique	81
8.5.5.	Utilisation chez l'insuffisant rénal	81
8.6.	Autres usages des antiépileptiques	81
8.6.1.	Convulsions fébriles	81
8.6.2.	Psychiatrie	81
8.6.3.	Douleur	82
8.6.4.	Divers	82

9. Autres traitements de l'épilepsie	82
9.1. Chirurgie	82
9.2. Corticothérapie	82
9.3. Régime cétogène	82
9.4. Stimulation du nerf vague	83
10. Conclusion	83
11. Perspectives	83
11.1. Analogues structuraux d'antiépileptiques connus	83
11.1.1. Brivaracétam et sélétracétam	84
11.1.2. Acétate d'eslicarbazépine	84
11.1.3. Fluorofelbamate	85
11.1.4. Valrocémide	85
11.1.5. JZP-4	85
11.2. Antiépileptiques originaux	85
11.2.1. Lacosamide	85
11.2.2. Rétigabine	86
11.2.3. Rufinamide	87
11.2.4. Ganaxolone	87
11.2.5. Talampanel	87
11.2.6. Losigamone	88
11.2.7. Carisbamate	88
Bibliographie	88

Chapitre 2

Médicaments antimigraineux

Sous-chapitre 1

Bref rappel sur la migraine et son traitement médicamenteux

1. Physiopathologie	93
2. Prévention et traitement de la migraine	94
2.1. La crise migraineuse	95
2.2. Le traitement de fond	95
2.2.1. Bêtabloquants	95
2.2.2. Antidépresseurs	95
2.2.3. Antiépileptiques	95
2.2.4. Autres molécules utilisables	96
3. Perspectives	98
3.1. Traitement de la crise migraineuse	98
3.2. Traitement de fond	100
Bibliographie	100

Sous-chapitre 2

Triptans

1. Structure – nomenclature	102
2. Voies d'accès	104

2.1. Sumatriptan.....	104
2.2. Naratriptan	105
2.3. Zolmitriptan.....	105
3. Caractéristiques physico-chimiques	106
3.1. Caractères	106
3.2. Données spectrales	107
3.2.1. Spectres UV	107
3.2.2. Spectres de RMN ¹ H	107
3.2.3. Spectre de masse du sumatriptan	108
4. Contrôle	108
4.1. Identification.....	108
4.2. Essai	109
4.3. Dosage	109
4.4. Conservation	110
5. Données pharmacocinétiques.....	110
5.1. Absorption.....	110
5.2. Distribution	111
5.3. Métabolisme et élimination	112
6. Mécanisme d'action.....	113
7. Indications	113
8. Présentation, posologie, voies d'administration	113
9. Effets indésirables	113
10. Contre-indications – Précautions d'emploi	115
Bibliographie	116

Sous-chapitre 3

Alcaloïdes de l'ergot, dérivés hémisynthétiques et analogues structuraux

1. Structure.....	118
1.1. Nomenclature	118
1.2. Biogenèse	119
1.3. Sites potentiels de pharmacomodulation	121
1.4. Conformation du cycle D	122
1.4.1. Dérivés insaturés en 9,10	122
1.4.2. Dérivés insaturés en 8,9	123
1.4.3. Dérivés saturés en 9,10.....	123
2. Voies d'accès.....	123
2.1. Origine.....	123
2.2. Hémisynthèses.....	124
2.2.1. Stratégie générale	124
2.2.2. Ajustements fonctionnels, procédés industriels.....	125
2.3. Synthèses totales de dérivés de l'acide lysergique	128
2.3.1. Fonctionnalisation de la position 4 de l'indole	128
2.3.2. Réactions de cyclisation	129
2.3.3. Synthèse de REBEK	130
2.4. Le quinagolide.....	131
3. Caractéristiques physico-chimiques	133

3.1. Caractères	133
3.2. Données spectrales	135
3.2.1. Spectres UV	135
3.2.2. Spectres IR	135
3.2.3. Spectres de RMN	135
3.2.4. Spectres de masse	137
3.3. Propriétés chimiques	138
4. Contrôle	139
4.1. Identification	139
4.2. Essai	140
4.3. Dosages	141
5. Données pharmacocinétiques	142
5.1. Absorption	142
5.2. Biodisponibilité et métabolisme	143
5.3. Exemple de biotransformations	144
5.4. Élimination	145
5.5. Passage dans la circulation placentaire	145
6. Propriétés pharmacologiques	145
7. Mécanisme d'action	145
7.1. Action sur les récepteurs adrénergiques	145
7.2. Action sur les récepteurs sérotoninergiques	146
7.3. Action sur les récepteurs dopaminergiques	147
7.4. Autres activités pharmacologiques	147
7.4.1. Effet antioxydant	147
7.4.2. Effet neuroprotecteur	148
7.4.3. Effet sur le récepteur H ₁ de l'histamine	148
7.4.4. Effet sur le métabolisme des glucides	148
8. Indications	148
8.1. Médicaments à action utérotonique	148
8.2. Médicaments agissant sur la migraine	148
8.3. Médicaments agissant sur les troubles cognitifs et sensoriels des sujets âgés	149
8.4. Médicaments agissant sur la sécrétion de prolactine	149
8.5. Maladie de Parkinson	149
9. Présentation et posologie	149
Bibliographie	152

Chapitre 3

Maladies neurodégénératives d'origine centrale: généralités

1. Modifications conformationnelles de protéines	155
1.1. Hypothèses physiopathologiques	155
1.1.1. Dysfonctionnement du système ubiquitine-protéasome (UPS)	156
1.1.2. Diminution du processus d'autophagie neuronale	157
1.1.3. Surexpression de protéines auxiliaires	157
1.2. Classification de quelques pathologies	158
2. Implication du stress oxydant	159

2.1. Généralités.	159
2.2. Dommages provoqués par les espèces réactives oxygénées (ERO)	160
2.2.1. Altérations des lipides membranaires.	160
2.2.2. Altérations des protéines.	160
2.2.3. Oxydation des acides nucléiques.	163
2.3. Rôle des métaux	164
2.3.1. Cuivre	164
2.3.2. Fer	165
2.3.3. Zinc	165
3. Facteurs impliqués dans la neurodégénération.	166
3.1. Séquestration de facteurs indispensables à la viabilité neuronale	166
3.2. Dysfonctionnements mitochondriaux	167
3.2.1. Altérations portant sur des enzymes mitochondriales.	167
3.2.2. Altérations impliquant les flux de calcium intracellulaires	167
3.3. Neuro-inflammation et excitotoxicité	167
3.3.1. Neuro-inflammation	167
3.3.2. Excitotoxicité	168
3.4. Induction d'un processus de mort cellulaire programmée.	168
3.4.1. Apoptose.	168
3.4.2. Nécrose	168
4. Imagerie et maladies neurodégénératives.	168
4.1. Traceurs contenant du technétium	169
4.1.1. Obtention du pertechnétate de sodium.	169
4.1.2. Utilisation des complexes de technétium-oxo	169
4.2. Traceur biochimique : ¹⁸ F-fludésoxyglucose	170
4.2.1. Structure et voie d'accès	171
4.2.2. Utilisation	171
4.3. Autres traceurs en étude	171
4.3.1. Maladie d'Alzheimer	171
4.3.2. Maladie de Parkinson.	173
Bibliographie	173

Chapitre 4

Médicaments utilisés dans la maladie d'Alzheimer et perspectives thérapeutiques

1. Généralités sur la maladie d'Alzheimer	179
1.1. Évolution clinique	179
1.2. Aspects histologiques et biochimiques	180
1.2.1. Plaques séniles	180
1.2.2. Dégénérescences neurofibrillaires (DNF)	181
1.3. Étiologie, facteurs de risque.	181
1.3.1. Formes familiales	182
1.3.2. Formes sporadiques	182
1.4. Stratégies thérapeutiques	182
2. Anticholinestérasiques centraux.	183

2.1.	Structures	183
2.2.	Voies d'accès	183
2.2.1.	Donépézil	183
2.2.2.	Galantamine (ou galanthamine)	185
2.2.3.	Rivastigmine	188
2.3.	Caractéristiques physico-chimiques	189
2.3.1.	Donépézil	189
2.3.2.	Galantamine	191
2.3.3.	Rivastigmine	191
2.4.	Mécanisme d'action	192
2.4.1.	Généralités sur les cholinestérases	192
2.4.2.	Mode d'action des inhibiteurs	193
2.5.	Propriétés pharmacocinétiques	195
2.5.1.	Absorption, distribution	195
2.5.2.	Métabolisme, élimination	196
2.6.	Présentations, posologie	197
2.7.	Effets indésirables	197
2.8.	Interactions médicamenteuses	198
2.8.1.	Interactions pharmacodynamiques	198
2.8.2.	Interactions pharmacocinétiques	198
3.	Antagoniste des récepteurs NMDA: mémantine	198
3.1.	Structure	199
3.2.	Voie d'accès	199
3.3.	Caractéristiques physico-chimiques	200
3.4.	Mécanisme d'action	201
3.4.1.	Action antagoniste à l'égard des récepteurs NMDA	201
3.4.2.	Inhibition de la protéolyse de Tau	201
3.4.3.	Inhibition de la production de A β	202
3.5.	Données pharmacocinétiques	202
3.6.	Indications, posologie	202
3.7.	Effets indésirables et interactions médicamenteuses	202
4.	Approches anti-amyloïdes	203
4.1.	Molécules ciblant les sécrétases	204
4.1.1.	Inhibiteurs de β -sécrétase	204
4.1.2.	Inhibiteurs de γ -sécrétase	205
4.1.3.	Modulateurs indirects de γ -sécrétase	206
4.2.	Activateurs de l'élimination de A β	207
4.3.	Modulateurs de la polymérisation de A β	207
4.3.1.	Agents chélateurs de métaux	207
4.3.2.	Inhibiteurs de l'agrégation du peptide amyloïde	209
5.	Approches ciblant la protéine Tau	210
5.1.	Modulation de la phosphorylation	211
5.1.1.	Inhibiteurs de GSK-3 β	211
5.1.2.	Inhibiteurs directs ou indirects de Cdk5	211
5.2.	Inhibition de l'agrégation	213
5.3.	Stimulation de l'élimination cellulaire de Tau	214
5.3.1.	Activation de la dégradation protéasomique	214
5.3.2.	Activation de la voie macro-autophagique	214

6. Approches thérapeutiques diverses	214
6.1. Immunothérapie	214
6.1.1. Immunothérapie anti- $A\beta$ active.	214
6.1.2. Immunothérapie anti- $A\beta$ passive.	215
6.2. Agonistes des récepteurs PPAR- γ	215
6.3. Agonistes muscariniques	216
6.4. Statines	217
6.5. Antagoniste sérotoninergique 5-HT ₆	217
6.6. Modulateurs de GTPases Rho.	217
Bibliographie	218

Chapitre 5

Traitement de la maladie de Parkinson

1. Historique.	223
2. Dopathérapie.	225
2.1. Structure	226
2.1.1. Lévodopa	226
2.1.2. Carbidopa	226
2.1.3. Bensérazide.	226
2.2. Voies d'accès	226
2.2.1. Lévodopa	226
2.2.2. Carbidopa	229
2.2.3. Bensérazide.	230
2.3. Caractéristiques physico-chimiques et contrôle analytique	230
2.3.1. Lévodopa	230
2.3.2. Carbidopa	234
2.3.3. Bensérazide.	235
2.4. Données pharmacocinétiques	237
2.4.1. Lévodopa	237
2.4.2. Association avec la carbidopa	238
2.4.3. Association avec le bensérazide	240
2.5. Indications	240
2.6. Contre-indications.	241
2.7. Présentations, posologie et conduite du traitement	241
2.8. Effets indésirables.	242
2.9. Surdosage	243
2.10. Précautions d'emploi	243
2.11. Interactions	244
2.11.1. Interactions médicamenteuses.	244
2.11.2. Grossesse, allaitement.	244
2.11.3. Interactions alimentaires	244
3. Inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase.	245
3.1. Entacapone	245
3.1.1. Structure	245
3.1.2. Voie d'accès.	246
3.1.3. Caractéristiques physico-chimiques.	246
3.1.4. Contrôle analytique	247

3.1.5.	Données pharmacocinétiques	247
3.1.6.	Activité pharmacologique	248
3.1.7.	Indications.	248
3.1.8.	Contre-indications	248
3.1.9.	Effets indésirables.	248
3.1.10.	Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions.	249
3.1.11.	Posologie, mode d'administration, présentations	249
3.2.	Tolcapone	249
3.2.1.	Structure	249
3.2.2.	Caractéristiques physico-chimiques.	250
3.2.3.	Données pharmacocinétiques	250
3.2.4.	Propriétés pharmacologiques	250
3.2.5.	Indications.	251
3.2.6.	Contre-indications	251
3.2.7.	Posologie, présentation	251
3.2.8.	Effets indésirables.	251
4.	Inhibiteurs de la monoamine oxydase B	251
4.1.	Sélégiline	252
4.1.1.	Structure	252
4.1.2.	Voies d'accès	252
4.1.3.	Caractéristiques physico-chimiques.	254
4.1.4.	Contrôle analytique	254
4.1.5.	Données pharmacocinétiques	255
4.1.6.	Propriétés pharmacologiques	256
4.1.7.	Indications.	256
4.1.8.	Effets indésirables.	256
4.1.9.	Interactions médicamenteuses	257
4.1.10.	Posologie, présentation	257
4.2.	Rasagiline.	257
4.2.1.	Structure	257
4.2.2.	Mode d'obtention	258
4.2.3.	Caractéristiques physico-chimiques.	258
4.2.4.	Données pharmacocinétiques	260
4.2.5.	Propriétés pharmacologiques	260
4.2.6.	Indications.	261
4.2.7.	Effets indésirables.	261
4.2.8.	Interactions médicamenteuses	262
4.3.	Lazabémide	262
4.3.1.	Caractéristiques physico-chimiques.	262
4.3.2.	Propriétés pharmacologiques	262
5.	Agonistes dopaminergiques	263
5.1.	Apomorphine (chlorhydrate d')	263
5.1.1.	Structure	263
5.1.2.	Voie d'accès.	263
5.1.3.	Caractéristiques physico-chimiques.	264
5.1.4.	Contrôle analytique	265
5.1.5.	Données pharmacocinétiques	266
5.1.6.	Propriétés pharmacologiques, indications	266

5.1.7.	Posologie, Présentation	266
5.1.8.	Contre-indications	267
5.1.9.	Effets indésirables.	267
5.2.	Ergolines	267
5.2.1.	Données pharmacocinétiques	267
5.2.2.	Propriétés pharmacologiques	268
5.2.3.	Effets indésirables.	269
5.2.4.	Présentation, posologie, mode d'administration.	270
5.3.	Ropinirole	270
5.3.1.	Structure	270
5.3.2.	Voies d'accès	271
5.3.3.	Caractéristiques physico-chimiques.	274
5.3.4.	Contrôle analytique	274
5.3.5.	Données pharmacocinétiques	275
5.3.6.	Propriétés pharmacologiques, indications	277
5.3.7.	Effets indésirables.	277
5.3.8.	Présentation, posologie, mode d'administration.	277
5.3.9.	Interactions médicamenteuses	277
5.4.	Pramipexole.	278
5.4.1.	Structure	278
5.4.2.	Voies d'accès	278
5.4.3.	Caractéristiques physico-chimiques.	278
5.4.4.	Données pharmacocinétiques	279
5.4.5.	Propriétés pharmacologiques, indications	279
5.4.6.	Posologie, présentation	280
5.4.7.	Effets indésirables.	280
5.4.8.	Précautions d'emploi	281
5.5.	Piribédil	281
5.5.1.	Structure	281
5.5.2.	Voie d'accès.	281
5.5.3.	Caractères	281
5.5.4.	Données pharmacocinétiques	282
5.5.5.	Indications.	282
5.5.6.	Posologie, présentation, mode d'administration.	282
5.5.7.	Effets indésirables.	282
5.6.	Amantadine.	283
5.6.1.	Structure	283
5.6.2.	Voie d'accès.	283
5.6.3.	Caractéristiques physico-chimiques.	283
5.6.4.	Contrôle analytique	285
5.6.5.	Données pharmacocinétiques	286
5.6.6.	Propriétés pharmacologiques, indications	286
5.6.7.	Posologie et mode d'administration.	287
5.6.8.	Contre-indications	287
5.6.9.	Effets indésirables.	287
5.6.10.	Interactions médicamenteuses.	287
5.6.11.	Mises en garde et précautions d'emploi	288
5.6.12.	Perspectives	288

6. Anticholinergiques	289
6.1. Trihexyphénidyle (chlorhydrate de)	289
6.1.1. Structure	289
6.1.2. Voie d'accès	289
6.1.3. Caractéristiques physico-chimiques	290
6.1.4. Contrôle analytique	291
6.2. Bipéridène (chlorhydrate de)	291
6.2.1. Structure – Nomenclature	291
6.2.2. Voie d'accès	292
6.2.3. Caractéristiques physico-chimiques	292
6.2.4. Contrôle analytique	292
6.3. Tropatépine (chlorhydrate de)	293
6.3.1. Structure	293
6.3.2. Voie d'accès	294
6.3.3. Caractéristiques physico-chimiques	294
6.4. Utilisation thérapeutique des anticholinergiques	294
6.4.1. Données pharmacocinétiques	294
6.4.2. Indications	294
6.4.3. Contre-indications	295
6.4.4. Effets indésirables, précautions d'emploi	295
6.4.5. Présentations, posologie	295
7. Stratégie thérapeutique	295
8. Perspectives	297
8.1. Traitements médicamenteux	297
8.1.1. Dopathérapie	297
8.1.2. IMAO	297
8.1.3. Agonistes dopaminergiques	298
8.1.4. Antagonistes du récepteur A _{2A} de l'adénosine	299
8.1.5. Agents sérotoninergiques	302
8.1.6. Médicaments à visée cholinergique	302
8.1.7. Opioïdes	303
8.1.8. Stimulants de l'activité motrice	303
8.1.9. Antagonistes α ₂ -adrénergiques	304
8.1.10. Autres substances	304
8.1.11. Neuroprotecteurs potentiels	305
8.2. Traitements chirurgicaux	307
8.2.1. Techniques lésionnelles	308
8.2.2. Stimulation cérébrale profonde	308
8.2.3. Techniques de thérapie cellulaire et de thérapie génique	309
Annexes	310
Bibliographie	317

Chapitre 6

Approches thérapeutiques de la sclérose latérale amyotrophique (SLA)

1. Généralités sur la SLA	323
1.1. Étiologie	324

1.1.1.	Formes à transmission autosomique dominante	324
1.1.2.	Formes sans transmission héréditaire	324
1.2.	Hypothèses physiopathologiques	324
1.2.1.	Neurodégénérescence excitotoxique	324
1.2.2.	Stress oxydant.	326
1.2.3.	Perturbations mitochondriales	327
1.2.4.	Anomalies du transport axonal.	327
1.2.5.	Production musculaire de protéine Nogo-A.	328
2.	Traitement de la SLA : riluzole	328
2.1.	Structure	328
2.2.	Voie d'accès	329
2.3.	Caractéristiques physico-chimiques	330
2.3.1.	Basicité	331
2.3.2.	Propriétés liées à la trifluoruration.	331
2.4.	Contrôle.	332
2.4.1.	Identification	332
2.4.2.	Essai.	332
2.4.3.	Dosage	332
2.5.	Données pharmacocinétiques	332
2.5.1.	2.5.1. Absorption	333
2.5.2.	Distribution.	333
2.5.3.	Métabolisme	333
2.5.4.	Élimination	334
2.6.	Mécanisme d'action	334
2.7.	Indication, présentation, posologie	334
2.7.1.	Indication principale	334
2.7.2.	Autres indications potentielles	334
2.8.	Effets indésirables	334
2.9.	Contre-indications – Précautions d'emploi	335
2.10.	Interactions médicamenteuses.	335
3.	Approches thérapeutiques de la SLA en étude	335
3.1.	Analogues du riluzole.	335
3.2.	Autres stratégies antiglutamatergiques	336
3.2.1.	Antagonistes des récepteurs NMDA	336
3.2.2.	Antiépileptiques à composante antiglutamatergique.	336
3.2.3.	Modulateurs du transporteur astrocytaire du glutamate	336
3.3.	Modulateurs de la perméabilité mitochondriale	337
3.4.	Facteurs de croissance.	337
3.5.	Stratégies anti-oxydantes ou anti-inflammatoires	338
4.	Conclusion	338
	Bibliographie.	338

Chapitre 7

Approches thérapeutiques de la sclérose en plaques (SEP)

1.	Généralités sur la sclérose en plaques	341
1.1.	Aspects cliniques	341
1.2.	Aspects étiopathogéniques	342

1.2.1. Étiologie, facteurs de risque	342
1.2.2. Mécanismes physiopathologiques	343
2. Médicaments utilisés dans la SEP	346
2.1. Glucocorticoïdes	346
2.2. Antispastiques	346
2.2.1. Baclofène	346
2.2.2. Autres antispastiques	349
2.3. Modulateurs de l'immunité	349
2.3.1. Interférons β	351
2.3.2. Acétate de glatiramère (Copaxone)	352
2.3.3. Anticorps monoclonaux	354
2.3.4. Agents cytostatiques	355
2.4. Composés en cours d'étude et/ou de développement	357
2.4.1. Mycophénolate mofétil	357
2.4.2. Autres immunomodulateurs	358
2.4.3. Fingolimod (FTY-720)	359
2.4.4. Autres approches	361
Bibliographie	363

Deuxième partie

Psychiatrie

Chapitre 8

Quelques cibles biologiques pour de nouveaux traitements médicamenteux en thérapeutique psychiatrique

1. Plasticité de la cellule nerveuse	370
1.1. Facteurs physiologiques et environnementaux impliqués dans l'homéostasie de la plasticité neuronale	370
1.1.1. Facteurs extrinsèques	370
1.1.2. Facteurs intrinsèques	372
1.2. Facteurs susceptibles d'améliorer la plasticité neuronale	373
1.3. Neurogenèse	373
2. Relations interneuronales et contrôle des voies de stimulation	373
2.1. Système glutamatergique	374
2.1.1. Le récepteur NMDA: fonctionnement et différents types d'antagonistes	375
2.1.2. Agonistes et antagonistes des récepteurs mGlu _{2/3}	376
2.1.3. Modulateurs des récepteurs mGlu ₅	377
2.1.4. Inhibiteurs de la NAAGP	377
2.1.5. Canaux sodiques	379
2.1.6. Récepteurs muscariniques et NMDA	379
2.1.7. Système purinergique et glutamate	379
2.1.8. Transporteurs des aminoacides excitateurs	379
2.2. Contrôle des voies dopaminergiques	380
2.2.1. Canaux calciques	380

2.2.2.	Antagonistes des récepteurs des tachykinines	380
2.2.3.	Récepteurs muscariniques et voies dopaminergiques	381
2.2.4.	Récepteurs A _{2A} de l'adénosine et voies dopaminergiques	382
2.3.	Contrôle de la voie sérotoninergique	382
2.3.1.	Antagoniste du système galaninergique	382
2.3.2.	Métabolisme du tryptophane	383
2.4.	Hétérodimérisation de récepteurs couplés aux protéines G	384
2.5.	Modulation des interactions entre récepteurs et kinases	384
3.	Activité cellulaire	384
3.1.	Seconds messagers et système nerveux central.	385
3.1.1.	Phosphodiésterases et SNC	385
3.1.2.	Propriétés pharmacologiques des inhibiteurs des PDE	385
3.2.	Voies de signalisation de la cellule nerveuse.	388
3.2.1.	Voies impliquant des récepteurs à activité tyrosine kinase	388
3.2.2.	Voies impliquant des RCPG	388
3.2.3.	Voies impliquant les protéines Wnt	389
	Bibliographie	389

Sous-partie 1

Médicaments à composante sédative (psycholeptiques)

Chapitre 9

Benzodiazépines : aspects physico-chimiques

1.	Structure	396
2.	Voies d'accès.	399
2.1.	Série des 1,4-benzodiazépines	399
2.1.1.	N-oxyde de 1,4-benzodiazépine	401
2.1.2.	Préparation des 1,4-benzodiazépin-2-ones et dérivés.	401
2.1.3.	Préparation des triazolo-1,4-benzodiazépines.	407
2.1.4.	Préparation des imidazolo-1,4-benzodiazépines	408
2.1.5.	Préparation des oxazolo- et oxazino-1,4-benzodiazépines.	408
2.2.	Synthèse de 1,4-benzodiazépines sur support solide	410
2.3.	Préparation des 1,5-benzodiazépines	410
2.4.	Préparation des 2,3-benzodiazépines	412
3.	Caractéristiques physico-chimiques	412
3.1.	Caractères	412
3.2.	Propriétés chimiques.	416
3.2.1.	Photodégradation	416
3.2.2.	Décomposition hydrolytique	417
3.2.3.	Caractère acido-basique.	418
4.	Contrôle	419
4.1.	Identification.	419
4.2.	Essai	419

4.3. Dosage	420
5. Relations structure-activité	420
5.1. Substituants portés par le noyau A	421
5.2. Substituants portés par le cycle B.	421
5.3. Nature du cycle C	422
5.4. Cas des dérivés tricycliques.	422
6. Propriétés pharmacocinétiques et pharmacologiques	424
Bibliographie	425

Chapitre 10

Hypnotiques et sédatifs

1. Généralités	427
1.1. Neurophysiologie du sommeil	427
1.2. Les insomnies	428
1.3. Classification	428
2. Barbituriques	429
2.1. Historique	429
2.2. Relations structure-activité.	430
2.2.1. Caractère acide	430
2.2.2. Lipophilie	431
2.3. Mode d'action	432
3. Composés halogénés : hydrate de chloral	432
3.1. Structure et propriétés physico-chimiques	432
3.2. Utilisation thérapeutique	433
4. Benzodiazépines (BZD)	433
4.1. Benzodiazépines sédatives ou hypnotiques	433
4.2. Voies d'accès	434
4.3. Caractéristiques physico-chimiques et contrôle	434
4.4. Données pharmacocinétiques	435
4.4.1. Absorption	435
4.4.2. Distribution.	435
4.4.3. Métabolisme	435
4.4.4. Élimination	437
4.5. Propriétés pharmacologiques.	438
4.5.1. Rappels sur les récepteurs GABA.	438
4.5.2. Mécanisme d'action des BZD et composés apparentés	438
4.6. Indications, présentation, posologie	439
4.7. Effets indésirables	439
4.8. Contre-indications et précautions d'emploi	441
4.9. Interactions médicamenteuses	441
5. Hétérocycles apparentés aux benzodiazépines	442
5.1. Pipéridinediones, clométhiazole	442
5.2. Pyrrolopyrazinones (ou cyclopyrrolones) : zopiclone et eszopiclone	443
5.2.1. Structure	443
5.2.2. Voies d'accès	444
5.2.3. Caractéristiques physico-chimiques et contrôle.	445

5.2.4.	Données pharmacocinétiques et métabolisme	445
5.2.5.	Propriétés pharmacologiques et mécanisme d'action	446
5.2.6.	Présentation, posologie, indications.	447
5.2.7.	Effets indésirables et contre-indications.	447
5.3.	Imidazopyridines : zolpidem	447
5.3.1.	Structure	447
5.3.2.	Voie d'accès.	447
5.3.3.	Caractéristiques physico-chimiques et contrôle	448
5.3.4.	Données pharmacocinétiques et métabolisme	449
5.3.5.	Propriétés pharmacologiques et mécanisme d'action	449
5.3.6.	Présentation, posologie, indications.	450
5.3.7.	Effets indésirables, interactions et contre-indications.	450
5.4.	Pyrazolopyrimidines : zaléplon	450
5.4.1.	Structure	450
5.4.2.	Voie d'accès.	450
5.4.3.	Caractéristiques physico-chimiques et contrôle	451
5.4.4.	Données pharmacocinétiques et métabolisme	451
5.4.5.	Propriétés pharmacologiques et mécanisme d'action	452
5.4.6.	Présentation, posologie, indications.	452
5.4.7.	Effets indésirables, interactions et contre-indications.	452
6.	Antihistaminiques sédatifs ou hypnotiques.	452
6.1.	Phénothiazines hypnosédatives.	453
6.1.1.	Structures	453
6.1.2.	Voie d'accès.	454
6.1.3.	Caractéristiques physico-chimiques et contrôle (chlorhydrate de prométhazine)	454
6.1.4.	Données pharmacocinétiques	455
6.1.5.	Propriétés pharmacologiques et mécanisme d'action	455
6.1.6.	Présentation, posologie, indications.	456
6.1.7.	Effets indésirables, interactions et contre-indications.	457
6.2.	Éther du benzhydrol : doxylamine.	457
6.2.1.	Structure	457
6.2.2.	Voie d'accès.	457
6.2.3.	Caractéristiques physico-chimiques et contrôle	458
6.2.4.	Données pharmacocinétiques et métabolisme	458
6.2.5.	Propriétés pharmacologiques et mécanisme d'action	458
6.2.6.	Présentation, posologie, indications.	459
6.2.7.	Effets indésirables, interactions médicamenteuses et contre-indications	459
6.3.	Dérivé pipérazinique : niaprazine	459
6.3.1.	Structure	459
6.3.2.	Voie d'accès.	459
6.3.3.	Données pharmacocinétiques	459
6.3.4.	Présentation, posologie, indications.	459
6.3.5.	Effets indésirables, interactions médicamenteuses et contre-indications	460
7.	Produits en développement	460
7.1.	Modulateurs GABAergiques.	460

7.2. Composés mélatoninergiques et ligands des récepteurs des orexines	462
7.3. Modulateurs des récepteurs de la sérotonine	462
7.4. Modulateurs des récepteurs histaminergiques	463
Conclusions – Perspectives	464
Bibliographie	465

Chapitre 11

Médicaments du cycle circadien et avancées thérapeutiques

1. Éléments de physiologie du système circadien	467
1.1. Mécanismes centraux de synchronisation	467
1.2. Mécanismes de synchronisation des organes périphériques	469
2. Intérêt thérapeutique de modulateurs du rythme circadien	469
3. Mélatonine et médicaments mélatoninergiques	469
3.1. La mélatonine	469
3.2. Physico-chimie de la mélatonine	470
3.3. Biosynthèse, récepteurs et propriétés pharmacologiques de la mélatonine	470
3.4. Mélatonine et agonistes mélatoninergiques en thérapeutique	473
3.5. Autres cibles thérapeutiques potentielles des agonistes mélatoninergiques	475
4. Orexines. Agonistes et antagonistes des récepteurs des orexines	476
5. Agonistes et antagonistes des récepteurs H ₃	478
5.1. Éléments de pharmacologie. Implications thérapeutiques des récepteurs H ₃	478
5.2. Agonistes des récepteurs H ₃	478
5.3. Antagonistes et agonistes inverses	479
Conclusion	479
Bibliographie	480

Chapitre 12

Anxiolytiques

1. Benzodiazépines	484
1.1. Benzodiazépines anxiolytiques utilisées en thérapeutique	484
1.2. Voies d'accès	485
1.3. Caractéristiques physico-chimiques et contrôle	485
1.4. Données pharmacocinétiques	485
1.4.1. Absorption	485
1.4.2. Distribution	485
1.4.3. Métabolisme	485
1.4.4. Élimination	487
1.5. Propriétés pharmacologiques des benzodiazépines	487
1.6. Indications, présentation, posologie	487
1.7. Effets indésirables	488

1.8. Contre-indications et précautions d'emploi	489
1.9. Interactions médicamenteuses	489
2. Méprobamate	490
2.1. Structure	490
2.2. Voie d'accès	490
2.3. Caractéristiques physico-chimiques et contrôle	490
2.3.1. Caractères	490
2.3.2. Identification	491
2.3.3. Dosage	491
2.4. Données pharmacocinétiques	491
2.5. Propriétés pharmacologiques	491
2.6. Indications, présentation, posologie	491
2.7. Effets indésirables	492
2.8. Contre-indications et précautions d'emploi	492
2.9. Interactions médicamenteuses	492
3. Hydroxyzine	492
3.1. Structure	492
3.2. Voies d'accès	493
3.3. Caractéristiques physico-chimiques et contrôle	493
3.3.1. Caractères	493
3.3.2. Identification	494
3.3.3. Pureté – Dosage	494
3.4. Données pharmacocinétiques	495
3.5. Propriétés pharmacologiques	495
3.6. Indications, présentation, posologie	495
3.7. Effets indésirables	495
3.8. Contre-indications et précautions d'emploi	496
3.9. Interactions médicamenteuses	496
4. Buspirone	496
4.1. Structure	496
4.2. Voies d'accès	496
4.3. Caractéristiques physico-chimiques et contrôle	496
4.3.1. Caractères	497
4.3.2. Identification	497
4.3.3. Dosage	497
4.4. Données pharmacocinétiques	497
4.5. Propriétés pharmacologiques	498
4.6. Indications, présentation, posologie	498
4.7. Effets indésirables	498
4.8. Contre-indications et précautions d'emploi	499
5. Autres composés anxiolytiques	499
5.1. Structures	499
5.1.1. Captodiame (Covatine)	499
5.1.2. Étifoxine (Stresam)	499
5.2. Propriétés pharmacologiques	500
5.2.1. Captodiame	500
5.2.2. Étifoxine	500
5.3. Indications, présentation, posologie	500
5.3.1. Captodiame	500
5.3.2. Étifoxine	500

5.4. Effets indésirables	500
5.4.1. Captodiame	500
5.4.2. Étifoxine	500
5.5. Contre-indications et précautions d'emploi	500
5.5.1. Captodiame	500
5.5.2. Étifoxine	500
Bibliographie	501

Chapitre 13

Neuroleptiques et antipsychotiques

1. Historique	503
1.1. Composés tricycliques	503
1.2. Neuroleptiques pipéridiniques de la famille des butyrophénones	506
1.3. Orthopramides dérivant du procaïnamide	508
2. Structure, nomenclature	509
2.1. Dérivés tricycliques	509
2.1.1. Phénothiazines et thioxanthènes	509
2.1.2. Composés comportant un cycle heptagonal	511
2.2. Dérivés de l'halopéridol pipéridinés et pipéraziné (aripiprazole)	512
2.3. Benzamides	513
3. Voies d'accès	513
3.1. Préparation des phénothiazines <i>N</i> -substituées	513
3.1.1. Préparation des phénothiazines	514
3.1.2. Introduction des chaînes aminées	516
3.2. Préparation des thioxanthènes	518
3.2.1. Synthèse de la thioxanthone	518
3.2.2. Introduction de la chaîne aminée; exemple du flupentixol	519
3.3. Préparation des dérivés comportant un cycle heptagonal	520
3.4. Préparation des dérivés de la fluorobutyrophénone	522
3.4.1. Synthèse historique de l'halopéridol	523
3.4.2. Synthèses industrielles à partir de dérivés de la pipéridin-4-one	523
3.4.3. Synthèse de la rispéridone et de l'aripiprazole	524
3.5. Synthèse des orthopramides	526
4. Caractéristiques physico-chimiques	528
4.1. Caractères	528
4.1.1. Caractères généraux	528
4.1.2. Stabilité, oxydation	531
4.2. Données spectrales	532
4.2.1. Spectres UV	532
4.2.2. Spectres IR	534
4.2.3. Spectres de RMN	535
4.2.4. Spectres de masse	536
5. Contrôle	537
5.1. Identification	537
5.2. Dosage	539
5.3. Essai	540

5.4. Substances apparentées	541
6. Données pharmacocinétiques.	544
6.1. Phénothiazines	544
6.2. Thioxanthènes.	545
6.3. Composés tricycliques analogues de la clozapine.	546
6.4. Halopéridol, rispéridone et analogues. Aripiprazole	547
6.5. Orthopramides	549
7. Propriétés pharmacologiques.	550
7.1. Brefs rappels sur les psychoses	550
7.2. Classification des neuroleptiques.	552
7.3. Effet antipsychotique ou sédatif	553
7.4. Antipsychotiques atypiques	553
8. Mode d'action	553
8.1. Les voies dopaminergiques.	554
8.2. Interactions avec les autres systèmes de neurotransmission	555
8.2.1. Système glutamatergique	556
8.2.2. Effets sérotoninergiques	556
8.2.3. Effets anticholinergiques	557
8.3. Conclusion	557
9. Indications	558
10. Présentations et posologie	558
11. Effets indésirables.	561
11.1. Accidents aigus	561
11.2. Effets secondaires immédiats	561
11.3. Effets à long terme	561
11.3.1. Dyskinésies tardives.	562
11.3.2. Troubles métaboliques	562
12. Contre-indications et précautions d'emploi	562
13. Interactions médicamenteuses.	563
14. Perspectives	563
14.1. Molécules en cours d'études cliniques ou d'agrément.	564
14.1.1. Molécules agissant sur la balance 5-HT _{2A} /D ₂	564
14.1.2. Molécules à effets adjuvants	566
14.1.3. Voies nouvelles	567
14.2. Conclusion	569
Bibliographie.	570

Sous-partie 2

Médicaments stimulants du psychisme (psychoanaleptiques)

Chapitre 14

Antidépresseurs

1. Généralités	578
1.1. Classification des troubles affectifs	578

1.2.	Bases moléculaires de la dépression	579
1.2.1.	Théories monoaminergiques	579
1.2.2.	Hypothèse de l'altération de la trophicité neuronale	579
1.2.3.	Théorie tachykinergique de la dépression	580
1.2.4.	Théorie corticoïde de la dépression	580
1.3.	Classification des antidépresseurs	580
2.	Inhibiteurs des monoamine oxydases (IMAO)	581
2.1.	Structure et nomenclature	582
2.2.	Voies d'accès	582
2.2.1.	Iproniazide	582
2.2.2.	Moclobémide	583
2.3.	Caractéristiques physico-chimiques	584
2.3.1.	Iproniazide	584
2.3.2.	Moclobémide	585
3.	Antidépresseurs tricycliques (ATC)	586
3.1.	Structure et nomenclature	586
3.2.	Voies d'accès	589
3.2.1.	Série de l'imipramine	589
3.2.2.	Série de l'amitriptyline et analogues	592
3.3.	Caractéristiques physico-chimiques	594
3.3.1.	Propriétés basiques	594
3.3.2.	Lipophilie	594
3.3.3.	Réactions d'oxydation	594
3.3.4.	Données spectrales	596
3.4.	Contrôle	597
3.4.1.	Identification	598
3.4.2.	Essai	598
3.4.3.	Dosage	599
4.	Autres composés apparentés aux antidépresseurs tricycliques	600
4.1.	Structure et nomenclature	600
4.2.	Voies d'accès	600
4.2.1.	Maprotiline	600
4.2.2.	Amoxapine	602
4.2.3.	Tianeptine sodique	602
4.3.	Caractéristiques physico-chimiques	604
4.3.1.	Caractères	604
4.3.2.	Données spectrales	604
4.4.	Contrôle	605
4.4.1.	Maprotiline	605
4.4.2.	Amoxapine	607
4.4.3.	Tianeptine	607
5.	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)	608
5.1.	Structure	609
5.2.	Voies d'accès	610
5.2.1.	Fluoxétine	610
5.2.2.	Paroxétine	611
5.2.3.	Sertraline	613
5.2.4.	Fluvoxamine	614
5.2.5.	Citalopram et escitalopram	614

5.3.	Caractéristiques physico-chimiques	616
5.3.1.	Caractères	616
5.3.2.	Données spectrales	618
5.4.	Contrôle	620
5.4.1.	Fluoxétine	620
5.4.2.	Paroxétine	621
5.4.3.	Chlorhydrate de sertraline	623
5.4.4.	Maléate de fluvoxamine	624
6.	Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA)	625
6.1.	Structure	625
6.2.	Voies d'accès	626
6.2.1.	Venlafaxine	626
6.2.2.	Milnacipran	628
6.2.3.	Duloxétine	630
6.3.	Caractéristiques physico-chimiques	632
6.3.1.	Caractères	632
6.3.2.	Spectres de RMN	632
6.4.	Contrôle du chlorhydrate de venlafaxine	633
6.4.1.	Identification	633
6.4.2.	Essai	633
6.4.3.	Dosage	634
7.	Antagonistes noradrénergiques et sérotoninergiques spécifiques (ANASS)	634
7.1.	Structure	634
7.2.	Voies d'accès	635
7.2.1.	Miansérine	635
7.2.2.	Mirtazapine	635
7.3.	Caractéristiques physico-chimiques	636
7.3.1.	Caractères	636
7.3.2.	Données RMN	637
7.4.	Contrôle	638
7.4.1.	Miansérine	638
7.4.2.	Mirtazapine	638
8.	Données pharmacocinétiques	639
8.1.	IMAO	639
8.1.1.	Iproniazide	639
8.1.2.	Moclobémide	639
8.2.	ATC	640
8.2.1.	Absorption	641
8.2.2.	Distribution tissulaire	641
8.2.3.	Métabolisme	642
8.2.4.	Élimination	642
8.3.	Composés apparentés aux ATC	642
8.3.1.	Maprotiline	642
8.3.2.	Amoxapine	643
8.3.3.	Tianeptine	643
8.4.	ISRS	644

8.4.1. Absorption, distribution	644
8.4.2. Métabolisme et élimination	644
8.5. IRSNA	648
8.5.1. Venlafaxine	648
8.5.2. Milnacipran	649
8.5.3. Duloxétine	649
8.6. ANASS	650
9. Mécanisme d'action	651
9.1. Cibles primaires	652
9.2. Processus neuroadaptatifs	653
9.2.1. Interaction avec des boucles de rétrocontrôles	653
9.2.2. Stimulation de la transcription génique	653
10. Propriétés pharmacologiques	654
10.1. Antidépresseurs tricycliques (ATC) et apparentés	654
10.2. Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)	655
10.2.1. Propriétés générales	655
10.2.2. Cas de l'escitalopram	656
10.3. Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA)	657
10.4. Antagonistes noradrénergiques et sérotoninergiques spécifiques (ANASS)	657
11. Présentations et posologie	657
11.1. Indication principale	657
11.2. Autres indications des antidépresseurs	659
11.2.1. Douleurs neuropathiques	659
11.2.2. Traitement des états anxieux	660
11.2.3. Énurésie nocturne de l'enfant	661
12. Effets indésirables des antidépresseurs	661
12.1. Effets cardiovasculaires	661
12.2. Troubles génito-urinaires et troubles sexuels	661
12.3. Troubles oculaires	661
12.4. Effets neurologiques	661
12.5. Troubles métaboliques ou hépatiques	662
12.6. Autres effets indésirables	662
13. Précautions d'emploi, contre-indications	662
14. Interactions médicamenteuses	662
15. Avancées récentes, perspectives	663
15.1. Agomélatine	663
15.1.1. Structure, nomenclature	663
15.1.2. Voie d'accès	664
15.1.3. Données pharmacocinétiques	664
15.1.4. Propriétés pharmacologiques	665
15.1.5. Utilisation thérapeutique	665
15.2. Ligands sérotoninergiques	665
15.2.1. Antagonistes des autorécepteurs 5-HT _{1A}	665
15.2.2. Antagonistes 5-HT _{1B}	665
15.2.3. Agonistes 5-HT ₄	666
15.2.4. Inhibiteurs de la recapture/ligands de récepteurs 5-HT	666
15.3. Inhibiteurs triples de la recapture	666

15.4. Antagonistes des récepteurs des neurokinines	667
15.5. Modulateurs de l'axe corticotrope.	668
15.5.1. Antagonistes des récepteurs du CRF	668
15.5.2. Antagonistes des récepteurs des glucocorticoïdes	668
Conclusion	669
Bibliographie.	670

Chapitre 15

Médicaments utilisés dans le traitement des troubles bipolaires

1. Sels de lithium	676
1.1. Préparation	676
1.2. Caractéristiques physico-chimiques et contrôle	677
1.2.1. Caractères	677
1.2.2. Contrôle	678
1.3. Mécanisme d'action	679
1.3.1. Voie Wnt/ β -caténine.	680
1.3.2. Voies impliquant des protéines kinases	680
1.3.3. Cycle des phospho-inositides.	681
1.4. Données pharmacocinétiques	682
1.5. Utilisation thérapeutique	683
1.5.1. Présentations et posologie	683
1.5.2. Effets indésirables	684
1.5.3. Précautions d'emploi et interactions	684
1.5.4. Surdosage	684
2. Anticonvulsivants (ou antiépileptiques).	685
2.1. Dérivés de l'acide valproïque	685
2.2. Carbamazépine	686
2.3. Autres anticonvulsivants.	686
3. Neuroleptiques	686
3.1. Neuroleptiques conventionnels	687
3.2. Neuroleptiques atypiques.	687
4. Autres approches en étude	688
4.1. Antagonistes du TNF- α	688
4.2. Modulateurs allostériques du récepteur GABA _A	690
Conclusion	690
Bibliographie.	690

Chapitre 16

Psychostimulants

1. Généralités.	695
2. Médicaments du TDAH	696
2.1. Méthylphénidate.	697
2.1.1. Structure	698
2.1.2. Voies d'accès	698

2.1.3. Caractéristiques physico-chimiques	700
2.1.4. Contrôle	702
2.1.5. Propriétés pharmacocinétiques	703
2.1.6. Mécanisme d'action	704
2.1.7. Utilisation thérapeutique	705
2.2. Atomoxétine	707
2.2.1. Structure	707
2.2.2. Voie d'accès	707
2.2.3. Caractéristiques physico-chimiques	708
2.2.4. Propriétés pharmacocinétiques	708
2.2.5. Mécanisme d'action	710
2.2.6. Utilisation thérapeutique	710
3. Médicaments de la narcolepsie	711
3.1. Modafinil	711
3.1.1. Structure	711
3.1.2. Voies d'accès	712
3.1.3. Caractères physico-chimiques	712
3.1.4. Contrôle analytique	713
3.1.5. Propriétés pharmacocinétiques	714
3.1.6. Mécanisme d'action	715
3.1.7. Utilisation thérapeutique	715
3.2. Autres approches thérapeutiques de la narcolepsie	715
3.2.1. Gamma-hydroxybutyrate de sodium (GHB, oxybate de sodium) Xyrem	715
3.2.2. Antagonistes des autorécepteurs H ₃ histaminergiques	715
Bibliographie	716

Sous-partie 3

Médicaments utilisés dans les états de dépendance

Chapitre 17

États de dépendance : généralités

1. Définitions	722
2. Bases neurobiologiques de l'addiction	722
2.1. Cibles neuronales des substances addictives	723
2.2. Mécanismes moléculaires de la dépendance	724
2.2.1. Effets à court terme	724
2.2.2. Effets à long terme	724
2.3. Rôle du stress et des neuropeptides	725
2.4. Système opioïde endogène	726
3. Perspectives thérapeutiques	726
3.1. Stratégies dopaminergiques	726
3.2. Stratégies GABAergiques	727
3.2.1. Antiépileptiques	727
3.2.2. Agonistes et modulateurs allostériques GABA _B	727

3.3. Stratégies glutamatergiques	728
3.4. Potentialités thérapeutiques des endocannabinoïdes	729
3.4.1. Récepteurs des cannabinoïdes.	729
3.4.2. Ligands endogènes.	730
3.4.3. Molécules en développement	730
3.5. Autres perspectives	734
3.5.1. Immunothérapie.	734
3.5.2. Modulateurs de l'activation gliale	735
3.5.3. Modulateurs de l'axe corticotrope	736
Bibliographie.	737

Chapitre 18

Médicaments du sevrage tabagique

1. Nicotine	742
1.1. Structure	742
1.2. Voies d'accès	742
1.3. Propriétés physico-chimiques	742
1.3.1. Caractères	742
1.3.2. Données spectrales.	743
1.3.3. Contrôle	744
1.4. Propriétés pharmacocinétiques	745
1.5. Mécanisme d'action	746
1.5.1. Effets sur le SNC	746
1.5.2. Effets endocriniens.	748
1.6. Indications, présentations, posologie	748
1.6.1. Voie buccale	748
1.6.2. Voie transdermique	749
1.7. Effets indésirables et précautions d'emploi	749
1.8. Interactions médicamenteuses.	750
1.9. Contre-indications.	750
2. Bupropion	750
2.1. Structure	750
2.2. Voie d'accès	751
2.3. Propriétés physico-chimiques	751
2.4. Données spectrales	752
2.5. Contrôle	752
2.5.1. Identification	752
2.5.2. Essai	752
2.5.3. Dosage	752
2.6. Propriétés pharmacocinétiques	752
2.7. Mécanisme d'action	753
2.8. Indications, présentations, posologie	753
2.9. Effets indésirables et précautions d'emploi	753
2.10. Interactions médicamenteuses.	754
2.10.1. Effets du bupropion sur les autres principes actifs	754
2.10.2. Effets d'autres principes actifs sur le bupropion.	754
2.10.3. Autres interactions	754

2.11. Contre-indications	755
3. Varénicline	755
3.1. Structure	755
3.2. Voie d'accès	755
3.3. Propriétés physico-chimiques	757
3.4. Données spectrales	757
3.5. Propriétés pharmacocinétiques	757
3.6. Mécanisme d'action	757
3.6.1. Affinité pour les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine (nAChR)	757
3.6.2. Affinité pour les autres récepteurs	758
3.7. Effets indésirables	758
3.8. Précautions d'emploi	759
3.9. Interactions médicamenteuses	759
3.10. Contre-indications	759
3.11. Indications, présentations, posologie	759
Conclusion	759
Annexe : test de FAGERSTRÖM	760
Bibliographie	761

Chapitre 19

Médicaments de la dépendance alcoolique

1. Traitement du sevrage	763
1.1. Benzodiazépines	764
1.2. Anticonvulsivants	764
2. Médicaments de la dépendance	765
2.1. Disulfirame	765
2.1.1. Structure, nomenclature	765
2.1.2. Voie d'accès	765
2.1.3. Caractéristiques physico-chimiques	765
2.1.4. Contrôle	766
2.1.5. Données pharmacocinétiques	767
2.1.6. Mécanisme d'action, propriétés pharmacologiques	768
2.1.7. Présentation, posologie	768
2.1.8. Effets indésirables, précautions d'emploi	768
2.1.9. Interactions médicamenteuses	769
2.2. Acamprosate calcique	769
2.2.1. Structure, nomenclature	769
2.2.2. Voie d'accès	769
2.2.3. Caractéristiques physico-chimiques	770
2.2.4. Contrôle	770
2.2.5. Données pharmacocinétiques	770
2.2.6. Mécanisme d'action	771
2.2.7. Indications, présentation, posologie	771
2.2.8. Précautions d'emploi. Interactions médicamenteuses	771
3. Autres approches thérapeutiques	772
3.1. Antagonistes des récepteurs aux opiacés	772

3.1.1. Naltrexone	772
3.1.2. Nalméfène	773
3.2. Agoniste des récepteurs GABA _B : baclofène	773
3.3. Modulateurs du stress	773
3.4. Antagoniste 5-HT ₃ : ondansétron	774
Bibliographie	774

Chapitre 20

Médicaments des dépendances aux opiacés

1. Généralités sur les récepteurs opioïdes	776
1.1. Rôles des systèmes effecteurs intracellulaires	776
1.2. Désensibilisation des récepteurs opioïdes	776
2. Médicaments du sevrage aux opiacés	777
2.1. Principe	777
2.2. Méthadone	778
2.3. Buprénorphine	779
Bibliographie	780

Troisième partie

Autres médicaments à action centrale

Chapitre 21

Analgésiques centraux

1. Morphine	786
1.1. Structure	786
1.2. Voies d'accès	787
1.3. Caractéristiques physico-chimiques	788
1.3.1. Réactions générales	788
1.3.2. Données spectrales	790
1.4. Contrôle	790
1.4.1. Identification	790
1.4.2. Essai	792
1.4.3. Dosage	792
1.5. Données pharmacocinétiques	792
1.5.1. Absorption	792
1.5.2. Distribution	792
1.5.3. Métabolisme	792
1.5.4. Élimination	793
1.6. Propriétés pharmacologiques	793
1.7. Indications, présentations, posologie	794
1.8. Effets indésirables	795
1.9. Contre-indications et précautions d'emploi	795
1.10. Interactions médicamenteuses	795

2. Composés hémisynthétiques apparentés à la morphine	796
2.1. Modifications en 3 : codéine et analogues	796
2.1.1. Structures	796
2.1.2. Voies d'accès	797
2.1.3. Caractéristiques physico-chimiques et contrôle	798
2.1.4. Données pharmacocinétiques	799
2.1.5. Propriétés pharmacologiques	799
2.1.6. Indications, présentations, posologie	799
2.1.7. Effets indésirables.	800
2.1.8. Contre-indications et précautions d'emploi	800
2.1.9. Interactions médicamenteuses	800
2.2. Modifications en 6 : hydromorphone	800
2.2.1. Structure	800
2.2.2. Voies d'accès	801
2.2.3. Caractéristiques physico-chimiques.	801
2.2.4. Données pharmacocinétiques	801
2.2.5. Propriétés pharmacologiques	801
2.2.6. Indications, présentations, posologie	802
2.2.7. Effets indésirables.	802
2.2.8. Contre-indications et précautions d'emploi	802
2.2.9. Interactions médicamenteuses	802
2.3. Modifications en 6 et en 3	802
2.3.1. Structures	802
2.3.2. Voies d'accès	803
2.3.3. Caractéristiques physico-chimiques.	803
2.3.4. Propriétés pharmacologiques	803
2.4. Modifications en 6 et en 14 : oxycodone.	803
2.4.1. Structures	803
2.4.2. Voies d'accès	804
2.4.3. Caractéristiques physico-chimiques.	804
2.4.4. Données pharmacocinétiques	804
2.4.5. Propriétés pharmacologiques	805
2.4.6. Indications, présentations, posologie	805
2.4.7. Effets indésirables.	805
2.4.8. Contre-indications et précautions d'emploi	805
2.4.9. Interactions médicamenteuses	805
2.5. Modifications en 17	806
2.5.1. Structures	806
2.5.2. Voies d'accès	806
2.5.3. Caractéristiques physico-chimiques.	807
2.5.4. Données pharmacocinétiques	808
2.5.5. Propriétés pharmacologiques	808
2.5.6. Indications, présentations, posologie	809
2.5.7. Effets indésirables.	809
2.5.8. Contre-indications et précautions d'emploi	809
2.5.9. Interactions médicamenteuses	809
3. Dérivés de structure morphinane	809
3.1. Structures.	809

3.2.	Voies d'accès	810
3.3.	Propriétés physico-chimiques	811
3.3.1.	Identification	811
3.3.2.	Essai	812
3.3.3.	Dosage	812
3.4.	Propriétés pharmacologiques	812
3.5.	Indications, présentations, posologie	812
3.6.	Effets indésirables	812
3.7.	Contre-indications et précautions d'emploi	813
4.	Dérivés de structure benzomorphe	813
4.1.	Structures	813
4.2.	Voies d'accès	814
4.3.	Propriétés physico-chimiques	814
4.3.1.	Identification	815
4.3.2.	Essai	815
4.3.3.	Dosage	815
4.4.	Propriétés pharmacologiques	815
4.5.	Indications, présentations, posologie	815
4.6.	Effets indésirables	815
4.7.	Contre-indications et précautions d'emploi	816
5.	Dérivés de structure éthanomorphine	816
5.1.	Structures	816
5.2.	Voies d'accès	817
5.3.	Propriétés physico-chimiques	818
5.3.1.	Identification	818
5.3.2.	Essai	818
5.3.3.	Dosage	818
5.4.	Données pharmacocinétiques	818
5.5.	Propriétés pharmacologiques	818
5.6.	Indications, présentations, posologie	819
5.7.	Effets indésirables	819
5.8.	Contre-indications et précautions d'emploi	819
6.	Dérivés de structure diarylpropylamine	820
6.1.	Structures	820
6.2.	Voies d'accès	821
6.3.	Propriétés physico-chimiques	822
6.4.	Contrôle	823
6.4.1.	Identification	823
6.4.2.	Essai	823
6.4.3.	Dosage	824
6.5.	Données pharmacocinétiques	824
6.5.1.	Chlorhydrate de méthadone	824
6.5.2.	Chlorhydrate de dextropropoxyphène	824
6.6.	Propriétés pharmacologiques	824
6.7.	Indications, présentations, posologie	824
6.7.1.	Chlorhydrate de méthadone	825
6.7.2.	Chlorhydrate de dextropropoxyphène	825
6.8.	Effets indésirables	825
6.8.1.	Chlorhydrate de méthadone	825
6.8.2.	Chlorhydrate de dextropropoxyphène	826

6.9. Contre-indications et précautions d'emploi	826
7. Dérivés de structure phénylpipéridine et dérivés de structure phénylpipéridinylpropionamide	826
7.1. Structures	826
7.1.1. Dérivés de type phénylpipéridine	826
7.1.2. Dérivés de type phénylpipéridinylpropionamide	827
7.2. Voies d'accès	828
7.2.1. Dérivés de type phénylpipéridine	828
7.2.2. Dérivés de type phénylpipéridinylpropionamide	829
7.3. Propriétés physico-chimiques	831
7.3.1. Identification	831
7.3.2. Essai	831
7.3.3. Dosage	832
7.4. Données pharmacocinétiques	832
7.5. Propriétés pharmacologiques	833
7.6. Indications, présentations, posologie	833
7.7. Effets indésirables	834
7.8. Contre-indications et précautions d'emploi	834
8. Produits divers	835
8.1. Tramadol	835
8.1.1. Structure et voie d'accès	835
8.1.2. Propriétés physico-chimiques	835
8.1.3. Données pharmacocinétiques	836
8.1.4. Propriétés pharmacologiques	836
8.1.5. Indications, présentations, posologie	836
8.1.6. Effets indésirables	837
8.1.7. Contre-indications et précautions d'emploi	837
8.2. Néfopam	837
8.2.1. Structure et voie d'accès	837
8.2.2. Données pharmacocinétiques	838
8.2.3. Propriétés pharmacologiques	838
8.2.4. Indications, présentations, posologie	838
8.2.5. Effets indésirables	838
8.2.6. Contre-indications et précautions d'emploi	838
Bibliographie	838

Chapitre 22

Antiémétiques

1. Généralités	841
1.1. Définitions	841
1.2. Physiopathologie	841
1.3. Étiologies	843
2. Médicaments antiémétiques	844
2.1. Antagonistes dopaminergiques	844
2.1.1. Métopimazine	844
2.1.2. Métopropramide	846
2.1.3. Alizapride	851

2.1.4. Dompéridone	854
2.2. Antagonistes des récepteurs NK ₁	860
2.2.1. Aprépitant	860
2.2.2. Fosaprépitant	868
2.3. Antagonistes des récepteurs 5-HT ₃ (sétrons)	870
2.3.1. Structure	870
2.3.2. Voies d'accès	871
2.3.3. Caractéristiques physico-chimiques	874
2.3.4. Contrôle	874
2.3.5. Données pharmacocinétiques et métabolisme	877
2.3.6. Propriétés pharmacologiques	880
2.3.7. Indications, présentations, posologie	880
2.3.8. Effets indésirables	880
2.3.9. Contre-indications et précautions d'emploi	880
2.3.10. Interactions médicamenteuses	881
3. Schémas thérapeutiques	881
3.1. Types de vomissements	881
3.2. Pouvoir émétogène de l'anticancéreux	881
4. Perspectives	882
4.1. Autres antagonistes des récepteurs 5-HT ₃	882
4.2. Autres antagonistes des récepteurs NK ₁	883
4.2.1. Vofopitant	883
4.2.2. Ezlopitant	883
Bibliographie	884