Résumé de mes recherches sur la GAN

**CLINIQUE**

La neuropathie axonale géante (GAN) est une maladie génétique à transmission autosomique récessive, caractérisée par une neuropathie périphérique motrice et sensorielle progressive, une atteinte du système nerveux central et des cheveux crépus dans la plupart des cas. Il n’existe pas de statistiques sur l’incidence mondiale de GAN, mais elle est considérée comme extrêmement rare et n’a pas de traitement approuvé en dehors des soins de soutien.

Depuis le premier cas documenté en 1972, plusieurs dizaines de patients atteints de GAN ont été rapportés, avec une forte hétérogénéité clinique et un pronostic diversifié. Des formes plus légères de la maladie ont été récemment identifiées comme une sous-cohorte de patients, caractérisée par une préservation prolongée de la marche autonome et des modifications moins étendues de la substance blanche sur l'IRM cérébrale. Ces patients sont les bons candidats aux essais thérapeutiques étant donné les perspectives accrues de bénéfice quand on intervient à des stades plus légers de la maladie.

Mon avis : Il serait important de colliger tous les cas de GAN décrits pour augmenter la puissance statistique mise en œuvre pour la seule cohorte de patients bien décrite aux US, qui représente au mieux, pour l’instant, l’histoire naturelle de la maladie. Ceci permettrait de mieux informer les parents d’enfants malades. NCT01503125https://clinicaltrials.gov/search?cond=Giant%20Axonal%20Neuropathy

**BIOLOGIE**

Le cytosquelette est un réseau de protéines dans le cytoplasme de toute cellule. Il regroupe des protéines polymérisées en fibre, des protéines de liaison, et des protéines motrices. Les trois principaux composants du cytosquelette sont les [microfilaments d'actine](https://fr.wikipedia.org/wiki/Microfilament_d%27actine), les [filaments intermédiaires](https://fr.wikipedia.org/wiki/Filaments_interm%C3%A9diaires), et les [microtubules](https://fr.wikipedia.org/wiki/Microtubule). Les microtubules sont très nombreux dans les neurones. Ils permettent d'acheminer divers composants soit vers les extrémités des prolongements cellulaires, soit vers le corps cellulaire lui-même incluant la formation des vésicules synaptiques qui transmettent l’influx nerveux. Le cytosquelette est responsable de la forme de la cellule, de l'intégration de celle-ci dans un tissu, et du positionnement de ses organites, puisqu'il est responsable de leurs mouvements dans la cellule et des mouvements de la cellule elle-même.

La GAN correspond à une désorganisation/accumulation généralisée de toutes les classes de Filaments Intermédiaires des cellules (FI). Les FI subissent des réarrangement constants et servent au transport de protéines, pour les besoins continus de l'activité cellulaire. Ceux qui sont dérégulés dans les axones du GAN comprennent : la kératine (FI de classe I et II), la vimentine, la desmine, la protéine acide fibrillaire gliale et la périphérine (classe III) et les neurofilaments NF (classe IV). Les NF jouent un rôle important pour obtenir une structure cellulaire rigide et donc la stabilité des axones myélinisés afin de permettre une propagation optimale des impulsions électriques le long des axones vers les muscles par exemple. Ceci, déficient dans le GAN, peut être mis en évidence facilement par, par exemple, une biopsie des fibres nerveuses périphériques, mais pas évidement au niveau du cerveau pour lequel seule l’imagerie est utilement mise en œuvre.

Mon Avis : la désorganisation des FI des cheveux est un marqueur de la maladie qui pourrait être suivie cliniquement facilement, elle pourrait montrer une éventuelle efficacité thérapeutique systémique.

Sur le plan physiologique des continuums symptomatiques de GAN avec d’autres maladies neurologiques périphériques, comme les maladies de Charcot marie Tooth sont décrits. Le PNDS « Neuropathies héréditaires sensorimotrices de Charcot-Marie-Tooth » (protocole national de diagnostic et de soins) est publié sur le site de la Haute Autorité de Santé (HAS).

Mon avis : L’intérêt d’évoquer ici, ce type de maladie c’est de faire un bon diagnostic différentiel et de suivre aussi les avancées thérapeutiques réalisées dans cet ensemble de maladies au cas où elles aurait un intérêt pour la GAN.

**GENETIQUE**

Chez les patients présentant des symptômes évocateurs de GAN, une analyse de séquence du gène GAN est d'abord effectuée pour détecter de petites délétions/insertions intra géniques et des variants de site d'épissage, de faux-sens et ….. Selon la méthode de séquençage utilisée, les délétions/duplications d’un seul exon, de plusieurs exons ou de gènes entiers peuvent ne pas être détectées. Une étude familiale est souhaitée.

Dans le GAN, la désorganisation axonale géante résulte de mutations du gène GAN qui englobe 11 exons situés dans le chromosome 16 en 16q24.1. et code pour une protéine de 65 kDa appelée gigaxonine, qui est normalement présente dans les cellules de tout le corps à un faible niveau et fortement exprimée dans le cerveau, le cœur et les muscles squelettiques (**après thérapie génique si en excès = problème**).

Au moins 150 mutations différentes du gène ont été décrites, et les mutations qui conduisent à la perte de gigaxonine fonctionnelle ou à la production de gigaxonine anormale peuvent couvrir toute la région codante du gène. Les mutations peuvent réduire la quantité d'ARNm, diminuer l'abondance de la gigaxonine et déstabiliser la structure protéique par un repliement inapproprié, altérant son activité en réduisant ses demi-vies. La perte de gigaxonine empêche la dégradation normale des protéines impliquées dans l'assemblage et la dynamique des FI et microtubules, les polymères protéiques qui servent de voies de transport dans l'axone. On ne sait pas si les propriétés altérées des microtubules sont à l'origine des dommages causés par la maladie et, si tel est le cas, comment cela provoque l'agrégation spécifique de filaments intermédiaires observée chez les patients.

Selon la Leiden Open Variation Database (LOVD) (mise à jour en 2022), le National Center for Biotechnology Information (NCBI) (mis à jour en 2022) et le résumé des mutations rapporté par Lescouzères et Bomont, P. (2020), il existe 89 variants qui conduisent à la manifestation du GAN

Une image contenant texte, nombre, Police, capture d’écran

Description générée automatiquement

89 variants associée au GAN pouvant apparaître dans l'exon ou l'intron sont répertoriées. La gigaxonine est illustrée par le grand rectangle gris et ses domaines en jaune. Le plus petit rectangle représente le gène GAN avec ses exons numérotés de 1 à 11. Le nombre relatif de mutations pouvant survenir dans différentes régions génétiques est représenté par un dégradé bleu. Un bleu plus foncé équivaut à plus de mutation. Le blanc équivaut à aucune mutation signalée dans cette région.

Mon avis : **1** il faut chercher dans une cohorte de patients élargie si une mutation précise peut être corrélée avec une évolution clinique. **2** Il serait aussi important de localiser les mutations aux sites d’épissage pour une éventuelle seconde option de thérapie génique par des nucléotides anti sens en intra thécal qui a été utilisée dans une autre maladie. *Nusinersen est un médicament oligonucléotidique antisens qui modifie l'épissage de l'ARN pré-messager du gène SMN2 et favorise ainsi la production accrue de protéine SMN complète. Dans l'essai ENDEAR, parmi les nourrissons atteints d'amyotrophie spinale, ceux qui ont reçu du nusinersen intrathécal étaient plus susceptibles d'avoir des améliorations de leur fonction motrice et d'être en vie sans recours à une ventilation assistée permanente que ceux qui ont subi une procédure fictive. N England J Med 2017 ; 377 : 1723 – 1732* DOI : 10.1056/NEJMoa170275

**BIOLOGIE**

la gigaxonine semble être impliquée dans la dégradation/renouvellement des protéines impliquée dans le réseau cytosquelettique via la voie dépendante du protéasome et de l'ubiquitine. La gigaxonine est composée d'un domaine BTB N- terminal (Broad-Complex, Tramtrack et Bric a brac), d'un domaine répété Kelch C-terminal et d'un domaine BACK. Le domaine Kelch reconnait les substrats pour y ajouter de chaînes d'ubiquitine, ce qui permet leur dégradation subséquente par le protéasome. La gigaxonine contrôlerait la dynamique des FI et microtubules alors que Kelch ciblerait les protéines associées ; la gigaxonine jouerait un rôle important dans le contrôle de la dynamique des microtubules, affectés à cause des mutations de GAN qui altèrent la dégradation des IF, qui s’accumulent dans les axones et en favorise l'agrégation. D’ailleurs in vitro, la restauration de la gigaxonine induit la dégradation de plusieurs IF.

Mon avis, La recherche sur la physiopathologie du GAN est insuffisante, des techniques d’immuno précipitation des protéines associées à GAN ont permis à une équipe lyonnaise d’identifier une telle proteine chaperone mais surement qu’il y en a plein d’autres. Arribat Y, Mysiak KS, Lescouzères L, Boizot A, Ruiz M, Rossel M, Bomont P. Sonic Hedgehog repression underlies gigaxonin mutation-induced motor deficits in giant axonal neuropathy. J Clin Invest. 2019 Dec 2;129(12):5312-5326. doi: 10.1172/JCI129788. PMID: 31503551; PMCID: PMC6877328.

Il manque des données sur la protéine qu’on peut récupérer dans les banques de données publiques, que donnent les mutations sur la structure de la protéine ? et en plus grâce à la bioinformatique on peut aussi trouver les protéines qui interagissent (interactome) qui peuvent être des pistes de recherche. Le même traitement informatique des protéines chaperones peut aider à aussi ouvrir des pistes de recherche.

**THERAPEUTIQUE**

Les approches thérapeutiques les plus efficaces pour les maladies héréditaires

Traitements conçus pour rectifier les anomalies génétiques au niveau de l'ADN, y compris le remplacement de gènes, l'édition de gènes et l'ajout de gènes ; celles-ci peuvent être qualifiées de « thérapies géniques ».

Thérapies visant à moduler les transcrits d'ARN, telles que l'utilisation d'oligonucléotides antisens (ASO) **ou de petites molécules** pour favoriser l'épissage alternatif ou la mise en œuvre de petits ARN interférents double brin (ARNsi) pour supprimer les variants pathogènes qui provoquent un gain de fonction toxique pour le corps.

Interventions visant des modifications post-traductionnelles de protéines spécifiques, illustrées par l’acétylation post-traductionnelle de la tubuline qui forme les microtubules constitutifs majeurs du cytosquelette des cellules.

Traitements ciblant un ou plusieurs effets collatéraux, notamment l'inflammation, la fibrose, l'excès d'espèces réactives de l'oxygène, l'instabilité membranaire, l'accumulation d'agrégats protéiques, etc. Un exemple d’antioxydants : EH301 est une combinaison de ptérostilbène (PT) – un analogue du resvératrol présent dans les myrtilles – et de nicotinamide riboside (NR), précurseur du coenzyme nicotinamide adénine dinucléotide (NAD+).

**Thérapie génique**

Comme la perte de mutations fonctionnelles du gène GAN entraîne le GAN, la thérapie de remplacement génique pour exprimer une gigaxonine fonctionnelle est une option thérapeutique qui a été mise en œuvre. On s'attend à ce que l'expression d’une gigaxonine fonctionnelle, réduise les agrégats d'IF pathogènes chez les patients. L'administration intrathécale d'un vecteur de transfert de gène transportant une copie normale du GAN vers la moelle épinière et le cerveau offre un traitement potentiellement efficace contre le GAN.

Une étude rapporte les résultats obtenus après injection intrathécale de scAAV9 / JeT-GAN (une thérapie génique auto-complémentaire basée sur un virus adéno-associé contenant le transgène GAN) chez 14 enfants atteints de GAN léger. La sécurité était le principal critère d’évaluation. Le critère d'évaluation clinique secondaire clé était une probabilité a posteriori d'au moins 95 % de ralentir l’aggravation de la fonction motrice, un an après le traitement. L'une des quatre doses intrathécales de scAAV9/JeT-GAN a été administrée à 14 participants : 3,5 × 1 013 génomes vectoriels totaux (vg) (chez 2 participants), 1,2 × 1 014 vg (chez 4), 1,8 × 1 014 vg (chez 5), et 3,5×1014 vg (chez 3). Au cours d'une période d'observation médiane de 68,7 mois (intervalle : 8,6 à 90,5), sur 48 événements indésirables graves survenus, 1 (fièvre) était peut-être lié au traitement. **Entre 6 et 24 mois après le transfert de gène, les amplitudes du potentiel d'action des nerfs sensoriels ont augmenté, ont cessé de diminuer ou sont devenues enregistrables après avoir été absentes chez 6 participants mais sont restées absentes chez 8**. Le transfert intrathécal de gène avec scAAV9/JeT-GAN pour la neuropathie axonale géante a été associé avec des événements indésirables et a entraîné un bénéfice 6 fois sur 14 dans la fonction motrice et d'autres mesures à certaines doses de vecteur sur une année. D'autres études sont nécessaires pour déterminer l'innocuité et l'efficacité de la thérapie génique intrathécale médiée par l'AAV dans ce trouble. (Financé par l'Institut national des troubles neurologiques et des accidents vasculaires cérébraux et autres ; NCT02362438 Intrathecal Administration of scAAV9/JeT-GAN for the Treatment of Giant Axonal Neuropathy.) Bharucha-Goebel DX, Norato G, Saade D, Paredes E, Biancavilla V, Donkervoort S, Kaur R, Lehky T, Fink M, Armao D, Gray SJ, Waite M, Debs S, Averion G, Hu Y, Zein WM, Foley AR, Jain M, Bönnemann CG. Giant axonal neuropathy: cross-sectional analysis of a large natural history cohort. Brain. 2021 Nov 29;144(10):3239-3250. doi: 10.1093/brain/awab179. PMID: 34114613; PMCID: PMC8634068.

Mon avis : Les risques des thérapies géniques incluent une capacité cargo limitée (quantité transportée dans un vecteur viral), des réponses immunitaires à des doses systémiques élevées répétées, une génotoxicité potentielle, des défis pour atteindre la spécificité tissulaire et une complexité de fabrication. la thérapie génique présente également des défis majeurs concernant la délivrance, l'expression du transgène dans les populations cellulaires non cibles et l'édition du génome hors cible. Enfin, une maladie neurodégénérative partiellement traitée pourrait être sujette à une perte neuronale continue qui finirait par perdre le génome injecté et, par conséquent, l’expression du transgène.

LA RECHERCHE

Le développement de modèles animaux pour des maladies rares telles que le GAN est particulièrement crucial puisque les informations issues de l’inspection directe du matériel des patients sont très limitées. L’étude des mécanismes sous-jacents à la neurodégénérescence par la construction et l’analyse de modèles génétiques imitant la perte de gigaxonine en est à ses débuts.

À ce jour, trois modèles murins de GAN ont été générés par la suppression ciblée de séquences de gigaxonine. La suppression ciblée des exons Gan 3 à 5 a conduit à des accumulations de protéines MAP et de protéines NF dans le cerveau et la moelle épinière à l'âge de 24 mois (Valle et al., 2006 ; Ganay et al., 2011). Une autre souris présentant une délétion ciblée de l'exon 1 présentait certains agrégats de NF dans le système nerveux, mais avec seulement des phénotypes comportementaux modestes (Dequen et al., 2008). Les trois lignées de souris avec suppression ciblée des exons Gan manquaient de phénotypes GAN manifestes et de perte neuronale au cours du vieillissement. Ces souris Gan knock-out sont donc d’une utilité limitée pour étudier la pathologie du GAN et pour tester les médicaments.

**Génération d'un nouveau modèle murin de GAN basé sur le croisement de souris (PerTg) surexprimant un transgène Prph (Beaulieu et al., 1999) avec des souris dépourvues de l'exon 1 de Gan (Dequen et al., 2008).**

Les souris PerTg décrites précédemment présentaient des accumulations de Prph et des phénotypes moteurs, mais seulement à un âge très avancé (24 mois ; Beaulieu et al., 1999). Cependant, lorsqu'elles ont été croisées avec des souris Gan knock-out pour générer des souris PerTg dépourvues de gigaxonine, la descendance des souris Gan−/−;TgPer a développé des déficits sensori-moteurs à un jeune âge ainsi que d'importantes accumulations d'IF constituées de protéines NF et de Prph dans la moelle épinière. À l'âge de 12 mois, les souris Gan−/−;TgPer présentaient de graves déficits cognitifs, sensoriels et moteurs avec une perte neuronale et une dénervation musculaire importantes. Des axones géants, caractéristiques de la maladie GAN, ont également été détectés dans les racines dorsales et ventrales des souris Gan−/−;TgPer. Ce nouveau modèle murin de GAN, basé sur l'expression excessive de Prph dans le contexte d'un déficit en gigaxonine, conforte l'idée selon laquelle la désorganisation de l'IF peut contribuer aux changements neurodégénératifs de la maladie du GAN. Nath B, Julien JP. A New Mouse Model of Giant Axonal Neuropathy with Overt Phenotypes and Neurodegeneration Driven by Neurofilament Disorganization. J Neurosci. 2023 May 31;43(22):4174-4189. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1959-22.2023. Epub 2023 May 3. PMID: 37137704; PMCID: PMC10255059.

Mon avis; tous les modèles animaux sont importants, celui des souris a permis de mettre en évidence une piste thérapeutique : **HDAC6, une désacétylase très spécifique porteuse d’espoir thérapeutique**

L'acétylation de la tubuline est connue pour stabiliser le réseau de microtubules axonaux, facilitant ainsi le transport antérograde. Une diminution de l'acétylation de la tubuline a été démontrée dans plusieurs modèles de neuropathies axonales CMT2. Conformément à cela, de petites molécules capables d'inhiber la HDAC6 (histone désacétylase), une enzyme qui désacétyle l'alpha tubuline, améliorent le phénotype neuropathique dans différents modèles de souris CMT2. Le traitement des neurones Gan−/− DRG avec la tubastatine A (TubA) a augmenté les niveaux de tubuline acétylée et il a rétabli le transport axonal normal de ces organites. Les souris Gan−/−;TgPer avec TubA ont présenté une légère amélioration de la fonction motrice, en particulier une amélioration significative de la démarche. De plus, le traitement TubA a réduit les accumulations anormales de Prph et les protéines NF dans les neurones spinaux et ont augmenté les niveaux de Prph transportés dans les axones nerveux périphériques. **Ces résultats suggèrent que les inhibiteurs médicamenteux de l'histone désacétylase visant à améliorer le transport axonal devraient être considérés comme un potentiel traitement de la maladie GAN.** De plus en plus de preuves montrent que l'inhibition pharmacologique de HDAC6 rétablit efficacement l'acétylation altérée de l'α-tubuline, sauve les déficits de transport mitochondrial, dégrade les agrégats de protéines ou prévient le stress oxydatif neuronal pour améliorer les phénotypes dans divers modèles de maladies neurodégénératives, telles que la maladie d'Alzheimer, Maladie de Charcot Marie-Tooth et sclérose latérale amyotrophique, suggérant ainsi que l'inhibition sélective de HDAC6 pourrait devenir une intervention thérapeutique dans les maladies neurodégénératives pour lesquelles il n'existe actuellement aucun traitement efficace. Nath B, Phaneuf D, Julien JP. Axonal Transport Defect in Gigaxonin Deficiency Rescued by Tubastatin A. Neurotherapeutics. 2023 Jul;20(4):1215-1228. doi: 10.1007/s13311-023-01393-1. Epub 2023 Jun 2. PMID: 37268847; PMCID: PMC10457258.

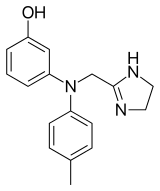
**La tubastatin A** ne passe pas la barrière hémato méningée et donc d’autres molécules ont été créées. Le citarinostat est un dérivé du ricolinostat. Il est administrable par voie orale grâce à une meilleure solubilité. Le ricolinostat et le citarinostat sont actuellement évalués en mono- et polythérapies dans des essais cliniques de phase I et II chez des patients atteints de cancers**. Le laboratoire de Ludo Van Den Bosch a examiné l’impact de l’inactivation de HDAC6 dans différents modèles murins de la maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT)****.** Ces modèles de souris CMTs reproduisent les symptômes humains qui affectent le transport axonal et diminuent les niveaux de tubuline acétylée. Ils montrent que l’hyperactivation de HDAC6 est associée aux CMTs et concluent que l’inhibition de HDAC6 améliore les déficits axonaux en préservant le transport axonal via les microtubules et en favorisant la réinnervation des muscles. Med Sci (Paris) 2022; 38 (Hors série n°1) : 6–12 et Shen S, Kozikowski AP. A patent review of histone deacetylase 6 inhibitors in neurodegenerative diseases (2014-2019). Expert Opin Ther Pat. 2020 Feb;30(2):121-136. doi: 10.1080/13543776.2019.1708901. Epub 2019 Dec 25. PMID: 31865813; PMCID: PMC6950832.

| **HDAC inhibiteurs** | **Maladie** |
| --- | --- |
| **ACY-1215** | Maladie de Charcot-Marie-Tooth |
| La maladie d'Alzheimer |
| Syndrome de Rett |
| **ACY-738** | La maladie d'Alzheimer |
| Maladie de Charcot-Marie-Tooth |
| La sclérose latérale amyotrophique |
| **ACY-775** | Maladie de Charcot-Marie-Tooth |
| **Tubastatine A** | La maladie d'Alzheimer |
| La sclérose latérale amyotrophique |
| Maladie de Charcot-Marie-Tooth |
| Maladie de Charcot-Marie-Tooth |
| la maladie de Parkinson |
| Syndrome de Rett |
| La maladie de Huntington |
| **Benzimidazole** | Maladie de Charcot-Marie-Tooth |
| **SW-100** | Syndrome du X fragile |
| **W-2** | La maladie d'Alzheimer |
| **5-Aroylindole 6** | La maladie d'Alzheimer |
| **MPT0G211** | La maladie d'Alzheimer |

Un autre modèle animal a été développé par une équipe Lyonnaise : le poisson zèbre GAN-/-, il a servi à cribler une chimiothèque commerciale de 1200 molécules et à déposer **un brevet soit WO 2024/028324A1 déposé en 2023 et accordé en février 2024 Par Bordigon B, Lescouzeres L, Bomont P**

Mon avis,1 il faut demander le criblage des inhibiteurs d’HDAC6 qui n’étaient pas dans la chimiothèque, 2 : demander à un chimiste si la liste des molécules identifiées lors du criblage dans le poisson zèbre GAN-/- peut correspondre à des classes chimiques intéressantes pour la GAN 3 : demander la prescription et le surveillance de la théophyline à LEON 4 : l’étude des molécules que j’ai faite précédemment indique que ce brevet protège surtout le modèle animal car les molécules positives sont inutilisables pour 90% d’entre elles

La barrière hémato-encéphalique (BHE) est la principale surface d'échange entre le sang circulant et le cerveau, dont le rôle est de limiter l'entrée de molécules potentiellement toxiques dans le tissu cérébral. Pour agir sur leurs cibles cérébrales, les médicaments à visée neurologique doivent littéralement traverser cette BHE. Seulement, les cellules qui la constituent sont particulièrement jointives, ce qui limite le passage cérébral de très nombreux composés. De plus, ces cellules expriment des transporteurs de la famille des ABC-protéines (ATP-binding cassette) qui constituent un obstacle supplémentaire au franchissement de la barrière: la P-glycoprotéine (P-gp) par exemple, empêche le passage cérébral de très nombreuses molécules par un mécanisme de transport d'efflux sélectif. La BHE constitue donc un système de barrière à la fois physique et fonctionnelle qui protège le tissu cérébral. Il en résulte de grandes difficultés à développer de nouveau médicaments capables de la franchir et donc de soigner les maladies neurologiques, psychiatriques ou les cancers cérébraux. Peu de substances passent spontanément avec une certaine efficacité : ce sont des médicaments composés de petites molécules lipophiles, efficaces pour certains troubles affectifs comme la dépression, pour l’épilepsie ou pour les douleurs chroniques, administrées par le nez, elles peuvent pénétrer le long des nerfs olfactifs dans le système nerveux central

1: La phentolamine est un bloqueur alpha-adrénergique utilisé pour traiter les épisodes hypertensifs, diagnostiquer le phéochromocytome, traiter les réactions au site d'administration de la noradrénaline et inverser l'anesthésie des tissus mous et la mydriase. La phentolamine est un bloqueur alpha-adrénergique réversible et non sélectif qui induit une vasodilatation. Vidal : Phentolamine mésilate 400 µg/1,7 ml (235 µg/ml) **solution injectable pour usage dentaire** Patient à partir de 12 an(s) <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/phentolamine-21921.html> 

**2:** Le trichlorméthiazide (DCI, actuellement vendu sous les marques Achletin, Diu-Hydrin et Triflumen mais pas en France) est un diurétique aux propriétés similaires à celles de l'hydrochlorothiazide. Il est généralement administré pour le traitement de l'œdème (y compris celui associé à l'insuffisance cardiaque, à la cirrhose hépatique et à la corticothérapie) et de l'hypertension.] En médecine vétérinaire, le trichlorméthiazide peut être associé à la dexaméthasone pour etre utilisé sur les chevaux présentant un léger gonflement des membres distaux et des ecchymoses générales. Le trichlorméthiazide agit en inhibant la réabsorption des ions Na+/Cl− des tubules distaux des reins. De plus, le trichlorméthiazide augmente l'excrétion de potassium. OEDEX : Dexaméthasone +Trichlorméthiazide médicament vétérinaire

Une image contenant noir, obscurité

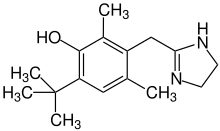
Description générée automatiquement

3 : L'acéclidine est une substance chimique ayant des propriétés cholinergiques. Elle est utilisée chez l'homme sous forme de collyre pour traiter le glaucome. Ce médicament était commercialisé en France jusqu'en 2003 sous le nom commercial de Glaucostat (acéclidine seule) ou Glaucadrine (acéclidine associée à de l'adrénaline). Aceclidine. Stimule les récepteurs m-cholinergiques, contrairement à l'acétylcholine, c'est une base tertiaire, qui permet de pénétrer à travers les barrières histohématiques (y compris à travers la barrière hémato-encéphalique). Augmente le tonus et améliore la contraction des intestins, de la vessie, de l'utérus ; provoque un myosis, réduit la pression intraoculaire, provoque un spasme d'accommodation. À fortes doses, il provoque une bradycardie, une baisse de la tension artérielle, une activité accrue des glandes à sécrétion externes et un bronchospasme. **GLAUCOSTAT 2 POUR CENT, lyophilisat et solution pour collyre, flacon de lyophilisat + flacon de solvant de 10 ml** C'est un agoniste des récepteurs adrénergiques alpha-1

Une image contenant noir, obscurité, noir et blanc

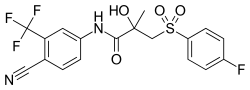
Description générée automatiquement

4 : L’oxymétazoline est un sympathomimétique alpha, vasoconstricteur décongestionnant par voie nasale ; ayant des propriétés de décongestionnant local, utilisé sous forme de chlorhydrate d'oxymétazoline dans les médicaments. Il fut développé à partir de la xylométazoline en 1961. Il est **couramment utilisé comme spray nasal,** comme dans le pernazène solution pour pulvérisation nasale ; flacon pulvérisateur de 12 ml Sur ordonnance (Liste II) - Remboursable à 15 % - Prix : 1,33 €. dont il est le principe actif (concentré à 0,05%) **https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/pernazene-7646.html**. Des troubles neurologiques à type de convulsions, d'hallucinations, de troubles du comportement, d'agitation, d'insomnie, ont été décrits, plus fréquemment chez des enfants, après administration de vasoconstricteurs par voie systémique, en particulier au cours d'épisodes fébriles ou lors de surdosages.



5: La digitoxigénine est un constituant cardénolide et aglycone de la digitoxine, un extrait de la digitale, D. purpurea. Il provoque une contraction cardiaque et des effets cardiotoniques en inhibant la Na+/K+ ATPase via une liaison au site du récepteur digitalique avec une puissance nanomolaire. La digitoxigénine est hautement cytotoxique, inhibant la synthèse protéique dépendante de la Na+/K+ ATPase, et a été examinée pour une utilisation comme un composé antitumoral. la 3-bêta-O(4-amino-4,6-didésoxy-bêta-D-galactopyranosyl)-digitoxigénine (ASI-222), **ne peut pas traverser la barrière hémato-encéphalique Une image contenant noir, obscurité

Description générée automatiquement**

6 : Le bicalutamide est un antiandrogène non stéroïdien, spécifique des récepteurs androgéniques, dépourvu de toute autre activité endocrinienne. Il induit une régression du cancer de la prostate en bloquant l'activité des androgènes au niveau de leurs récepteurs. Le bicalutamide est bien absorbé et son absorption n'est pas affectée par la nourriture.. Il présente une sélectivité périphérique chez les animaux, mais traverse la barrière hémato-encéphalique et affecte à la fois le corps et le cerveau chez l'homme. [**https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/bicalutamide-biogaran-31450.html#:~:text=Dans%20quel%20cas%20le%20m%C3%A9dicament**](https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/bicalutamide-biogaran-31450.html#:~:text=Dans%20quel%20cas%20le%20m%C3%A9dicament), certains%20cancers%20de%20la%20prostate. Ce médicament est un générique de CASODEX **BICALUTAMIDE BIOGARAN 50 mg** : comprimé ; boîte de 30 Sur ordonnance (Liste I) - Remboursable à 100 % - **Prix : 37,34 €.** Interdit aux enfants de moins de 15 ans.

7: Le valdécoxib est un anti-inflammatoire de la famille des coxibs. Pfizer a annoncé mercredi la suspension des ventes américaines et européennes de son anti-inflammatoire valdécoxib en raison de risques de réactions anaphylactiques dermatologiques jusqu'à huit fois plus élevées qu'avec d'autres anti-inflammatoires. Le parécoxib est une prodrogue du **[valdécoxib](https://www.vidal.fr/medicaments/substances/valdecoxib-22793.html)**. Parécoxib (sodique) 40 mg poudre pour solution injectable Voie intramusculaire, voie intraveineuse Patient à partir de 18 an(s)

Une image contenant noir, obscurité

Description générée automatiquement

**8: théophylline monohydratée Un dérivé de méthylxanthine du thé avec des activités diurétiques, relaxantes des muscles lisses, dilatation bronchique, stimulantes du cœur et du système nerveux central. La théophylline inhibe la 3',5'-CYCLIC NUCLEOTIDE PHOSPHODIESTERASE qui dégrade l'AMP CYCLIQUE, potentialisant ainsi les actions des agents qui agissent par l'intermédiaire des ADENYLYL CYCLASES et de l'AMP cyclique.** [**https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/theostat-13260.html**](https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/theostat-13260.html)**. 31/12/2020 : ce médicament est en arrêt de commercialisation. Il n’est plus disponible en pharmacie ou ne le sera bientôt plus. THÉOSTAT LP 100 mg : comprimé sécable à libération prolongée (blanc) ; boîte de 30 Sur ordonnance (Liste II) enfant de moins de 3 ans. Laboratoire Pierre Fabre Médicament**

**Mais commercialisé : DILATRANE 50 mg : gélule à libération prolongée (transparent) ; boîte de 30 Sur ordonnance (Liste II) - Non remboursé - Prix libre TÉDRALAN : gélule à libération prolongée ; bo**

**Une image contenant noir, obscurité

Description générée automatiquementîte de 30 Sur ordonnance (Liste II) - Non remboursé - Prix libre**

9 : L'indapamide est un médicament, de type diurétique, Ce médicament est un antihypertenseur qui appartient à la famille des sulfamides diurétiques. Il agit directement sur les vaisseaux sanguins et n'augmente quasiment pas le volume des urines. Il est utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle. **https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/indapamide-biogaran-4897.html** INDAPAMIDE BIOGARAN 1,5 mg : comprimé à libération prolongée (blanc) ; boîte de 30 Sur ordonnance (Liste II) - Remboursable à 65 % - Prix : 4,14 €. Nishioku T, Takata F, Yamauchi A, Sumi N, Yamamoto I, Fujino A, Naito M, Tsuruo T, Shuto H, Kataoka Y. Protective action of indapamide, a thiazide-like diuretic, on ischemia-induced injury and barrier dysfunction in mouse brain microvascular endothelial cells. J Pharmacol Sci. 2007 Mar;103(3):323-7. doi: 10.1254/jphs.sc0060222. Epub 2007

Mar 2. PMID: 17332692. Pas sur qu’il passe la barrière hémato-méningée.Une image contenant noir, obscurité

Description générée automatiquement

**10 La théobromine (C7H8N4O2) est un composé amer de la famille des méthylxanthines, qui comprend aussi des composés similaires comme la caféine ou la théophylline. Il peut être acheté en compléments alimentaires : https://www.bulksupplements.com/fr-eg/products/extrait-de-theobroma-cacao** <https://fr.underextract.com/dietary-supplement/theobromine-extract.html> Une image contenant noir, obscurité

Description générée automatiquement

**11 : Roxithromycine La roxithromycine est un antibiotique (C41H76N2O15) de la classe des macrolides. https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/roxithromycine-teva-22602.html ROXITHROMYCINE TEVA 100 mg : comprimé ; boîte de 10 Sur ordonnance (Liste I) - Remboursable à 65 % - Prix : 4,14 €. enfant de moins de 6 ans, Il est utilisé dans le traitement de diverses maladies infectieuses, notamment celles de la gorge, des sinus, des poumons, des bronches, de la peau, de l'appareil génital. by binding to the bacterial ribosome Blood Brain Barrier PROBABILITY =0.9659**

**Une image contenant noir, obscurité

Description générée automatiquement**

Une image contenant noir, obscurité

Description générée automatiquement12 : L'iopamidol, vendu entre autres sous le nom de marque Isovue, est un agent de contraste iodé non ionique à faible osmolarité, développé par Bracco Diagnostics. Il est disponible en différentes concentrations, de 200 à 370 mgI/mL

13 : Dipyrone Le métamizole (noramidopyrine, dipyrone) est un antalgique de palier 1 (non opioïde). C'est également un anti-inflammatoire non stéroïdien de faible intensité (pyrazolé). Parmi ses effets indésirables figurent notamment de très rares agranulocytoses. **Le métamizole n'est plus commercialisé en France**

**Une image contenant noir, tableau blanc, conception

Description générée automatiquement**

14: La benzoxiquine est décrite comme un biocide destiné à être utilisé dans les produits cosmétiques. Dans une conclusion distincte, la Food and Drug Administration a déterminé que la benzoxiquine n'est généralement pas reconnue comme étant sûre et efficace dans les produits médicamenteux antifongiques topiques en vente libre. Les seules données disponibles sur la toxicité de la Benzoxiquine indiquent qu'elle est mutagène dans le test d'Ames sans activation métabolique. [https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/bioassay/2597 criblage](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/bioassay/2597%20criblage) positif en aminopeptidase.

Une image contenant diagramme, croquis, conception, origami

Description générée automatiquement

15: Iopromide L'***iopromide*** est un produit de contraste triiodé, hydrosoluble, non ionique.

Une image contenant noir, obscurité, capture d’écran, nature

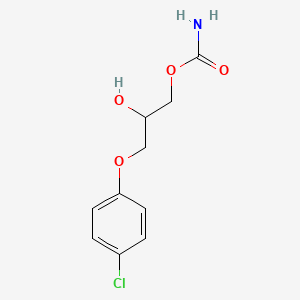
Description générée automatiquement

16 : Le **citrate de clomifène**, ou **clomifène** (principe actif), est un analogue structurel des œstrogènes, et inhibe leur action en se fixant préférentiellement sur le récepteur du neurone hypothalamique normalement destiné à la réception des hormones œstrogènes : le clomifène est un inhibiteur compétitif des œstrogènes au niveau des récepteurs hypothalamiques. https://www.vidal.fr/medicaments/substances/clomifene-6745.html#:~:text=Pharmacologiquement%2C%20le%20citrate%20de%20clomif%C3%A8ne,de%20FSH%20et%20de%20LH. Clomifène citrate 50 mg comprimé Patient de 18 an(s)

Une image contenant noir, obscurité

Description générée automatiquement

17: Le carbamate de chlorphénésine (Maolate, Musil) est un relaxant musculaire à action centrale utilisé pour traiter les douleurs et les spasmes musculaires Le carbamate de chlorphénésine n'est plus utilisé à cette fin dans la plupart des pays développés en raison de la disponibilité de spasmolytiques beaucoup plus sûrs tels que les benzodiazépines. D'autres effets centraux comprennent la sédation, l'anxiolyse et les étourdissements. Un produit chimique apparenté, la chlorphénésine (C9H11ClO3) sans le groupe carbamate, est utilisé comme conservateur dans des produits tels que les cosmétiques. Des formulations contenant du chlorphénésin carbamate ont été utilisées dans le traitement de la douleur post-chirurgicale, de l'inflammation aiguë et comme relaxant musculaire en médecine vétérinaire. Le mécanisme d'action de la chlorphénésine n'est pas bien défini et ses effets sont mesurés principalement par des réponses subjectives. On sait que la chlorphénésine agit sur le système nerveux central (SNC) plutôt que directement sur les muscles squelettiques.



18 **: Dichlorphénamide Le diclofénamide (ou dichlorphénamide) est un sulfonamide et un inhibiteur de l'anhydrase carbonique de la classe des méta-disulfamoylbenzène. Le dichlorphénamide est utilisé pour le traitement du glaucome aigu à angle fermé. Bien que le dichlorphénamide contienne deux groupes sulfate dans sa structure, il appartient à la classe des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique de première génération. Le diclofénamide a été approuvé aux États-Unis en 1958 sous le nom de Daranide pour traiter le glaucome. Par la suite, il s'est avéré efficace dans les cas d'épilepsie résistante au traitement. En 2015, le médicament a été approuvé aux États-Unis sous le nom de Keveyis en tant que médicament orphelin pour le traitement de la paralysie périodique hypokaliémique primaire et hyperkaliémique. Disponible sous forme de comprimés, ce médicament a bénéficié en France d’une autorisation temporaire d’utilisation (ATU) nominative puis d’une autorisation d’accès compassionnel dans ces deux indications. Aux États-Unis, le produit dispose également d’une autorisation de mise sur le marché pour ces deux mêmes canalopathies. Une équipe de neurologues américains l’a prescrit, hors essai clinique, à une jeune femme de 24 ans atteinte d’une autre forme de canalopathie musculaire, le syndrome d’Andersen Tawil.**

Une image contenant capture d’écran, noir, conception

Description générée automatiquement

19 : Xylometazoline hydrochloride. Les décongestionnants par voie orale ou nasale (éphédrine, naphazoline, oxymétazoline, pseudoéphédrine, tuaminoheptane ; ainsi que la phényléphrine et la xylométazoline (non commercialisées en France) sont des sympathomimétiques vasoconstricteurs. Ils exposent à des troubles cardiovasculaires graves voire mortels (poussées hypertensives, accidents vasculaires cérébraux, troubles du rythme cardiaque dont fibrillations auriculaires), des colites ischémiques et des neuropathies optiques ischémiques, effets indésirables disproportionnés pour des médicaments destinés à soulager des troubles bénins et d’évolution rapidement favorable tels que ceux du rhume https://www.vidal.fr/medicaments/substances/xylometazoline-23540.html Otrivine 1 mg/ml Solution pour Pulvérisation Nasale

Une image contenant diagramme, croquis, ligne, conception

Description générée automatiquement

20. Iproniazide phosphate c’est un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) non spécifique, irréversible, de structure hydrazidique. Son mécanisme d’action sur la dépression n'est pas complètement connu. Il semble lié à une inhibition de la dégradation des monoamines cérébrales indolamines (tryptamine et sérotonine) et catécholamines ([dopamine](https://www.vidal.fr/medicaments/substances/dopamine-6768.html), [noradrénaline](https://www.vidal.fr/medicaments/substances/noradrenaline-7019.html), [adrénaline](https://www.vidal.fr/medicaments/substances/adrenaline-1356.html)). La prescription de l’IMAO non réversible iproniazide doit être réservée aux dépressions résistantes après échec de plusieurs antidépresseurs et/ou de l’électro-convulsivothérapie Les données cliniques limitées, l’étendue des contre-indications alimentaires et médicamenteuses et les effets indésirables de l’iproniazide (hypotension orthostatique, crises hypertensives, syndrome sérotoninergique, atteintes hépatiques notamment) doivent être pris en considération lors du choix de ce médicament. https://www.vidal.fr/medicaments/substances/iproniazide-4147.html Iproniazide (phosphate) 50 mg comprimé Patient à partir de 15 an(s)

Une image contenant diagramme, conception

Description générée automatiquement

21 : Le chlorhydrate de tétrahydrozoline est le sel chlorhydrate de la tétryzoline. La tétryzoline est un agoniste alpha du récepteur alpha-1 La **tétryzoline** (également connue sous le nom de **tétrahydrozoline**) est un dérivé de l'imidazoline entrant dans la composition de collyres et de vaporisateurs nasaux. La tétryzoline a été brevetée en 1954 et est entrée en usage médical en 1959. Un usage excessif ou inapproprié peut causer des troubles sévères et son ingestion peut conduire rapidement à la mort.

Une image contenant noir, obscurité

Description générée automatiquement

22 : dihydrogesterone La dydrogestérone, vendue entre autres sous la marque Dydroboon & Duphaston, est un médicament progestatif utilisé pour diverses indications, notamment les risques de fausses couches ou les fausses couches récurrentes pendant la grossesse, les saignements dysfonctionnels, l'infertilité due à une insuffisance lutéale, la dysménorrhée, l'endométriose, aménorrhée secondaire, cycles irréguliers, syndrome prémenstruel et en tant que composant de l'hormonothérapie ménopausiqueIl se prend par voie orale. La dydrogestérone à une action progestative

Une image contenant noir, obscurité

Description générée automatiquement

23 : dexfenfluramine hydrochloride La **dexfenfluramine**, commercialisée par les laboratoires Servier sous le nom d'**Isoméride** ou de **Redux**, est une substance aux propriétés anorexigènes (effet « coupe-faim ») qui agit directement sur les récepteurs sérotoninergiques du système nerveux central. Il s'agit d'un énantiomère *S*(+) de la fenfluramine, ou isomère dextrogyre de la fenfluramine. Tout comme la fenfluramine, elle fait partie de la famille des amphétamines et des phényléthylamines, d'où son effet « coupe-faim ». Largement commercialisée dans les années 1980, elle a été retirée du marché à la fin des années 1990 en raison d'effets secondaires graves, notamment des [valvulopathies cardiaques](https://fr.wikipedia.org/wiki/Valvulopathies_cardiaques) et de l'[hypertension artérielle pulmonaire](https://fr.wikipedia.org/wiki/Hypertension_art%C3%A9rielle_pulmonaire). **Ces effets sont provoqués par la [norfenfluramine](https://fr.wikipedia.org/wiki/Norfenfluramine" \o "Norfenfluramine), qui est un**[**métabolite**](https://fr.wikipedia.org/wiki/M%C3%A9tabolite)**tant de la dexfenfluramine que de la fenfluramine (commercialisée sous le nom de Ponderal, Ponderax...) ou encore du [benfluorex](https://fr.wikipedia.org/wiki/Benfluorex" \o "Benfluorex) (commercialisé sous le nom de Mediator)**. Le retrait a eu lieu plus tard dans d'autres pays : en Belgique, la délivrance des médicaments contenant de la fenfluramine et/ou de la dexfenfluramine (y compris les préparations magistrales) a été suspendue en novembre 1979; en Allemagne, le Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (en) (BfArM) ordonne le retrait du marché le 23 septembre 1997 ; le retrait a eu lieu aussi en octobre 1997 au Royaume-Uni.

Une image contenant diagramme, croquis, origami, conception

Description générée automatiquement

24 : Tranexamic acid L'acide tranexamique développe une action antihémorragique par inhibition des activités fibrinolytiques de la plasmine. Il se forme ainsi un complexe entre l'acide tranexamique et le plasminogène, l'acide tranexamique restant lié au plasminogène lors de sa transformation en plasmine. La plasmine, liée à l'acide tranexamique, aurait vis-à-vis de la fibrine une activité considérablement diminuée par rapport à celle de la plasmine libre. Enfin, il ressort de diverses études que, *in vivo*, l'acide tranexamique à fortes doses exerce une activité frénatrice sur l'activation du système complément. Administré par voie intraveineuse lente Il s'agit d'un **analogue de synthèse de la lysine**. En application cutanée, ses **vertus éclaircissantes** sur les taches pigmentaires ont été découvertes il y a peu et font aujourd'hui l'objet d'un nombre croissant d'études scientifiques. Le mécanisme d'action de l'acide tranexamique repose sur l'**inhibition de la libération de médiateurs inflammatoires impliqués dans le déclenchement de la mélanogenèse**. Une étude de 2019 démontre qu'il offre les mêmes résultats sur l'atténuation des [mélasmas](https://www.typology.com/carnet/fiche-d-identite-melasme-masque-de-grossesse-) que l'hydroquinone (interdite dans tout produit cosmétique par le règlement européen depuis 2001), les effets secondaires en moins. Concernant les marques post-acné, une étude de 2022 a démontré que l’acide tranéxamique était utile pour réduire l’apparence de ces lésions, avec peu de risque d’effets secondaires. De plus, cette action dépigmentante est également bénéfique pour lutter contre les cernes pigmentaires.

Une image contenant noir, obscurité

Description générée automatiquement

25: Benzthiazide En tant que diurétique, le benzthiazide inhibe la réabsorption active du chlorure au niveau du tubule distal précoce via le cotransporteur Na-Cl, entraînant une augmentation de l'excrétion de sodium, de chlorure et d'eau. Les thiazidiques comme le benzthiazide inhibent également le transport des ions sodium à travers l'épithélium tubulaire rénal en se liant au transporteur de chlorure de sodium sensible aux thiazidiques. Il en résulte une augmentation de l'excrétion du potassium via le mécanisme d'échange sodium-potassium. Le mécanisme antihypertenseur du benzthiazide est moins bien compris, bien qu'il puisse être médié par son action sur les anhydrases carboniques dans le muscle lisse ou par son action sur le canal potassique activé par le calcium (KCa) à grande conductance, également présent dans le muscle lisse. Il n'est plus disponible aux États-Unis. Au Royaume-Uni, il a également été vendu en association avec le triamtérène diurétique épargneur de potassium sous le nom commercial Dytide. La même combinaison est toujours disponible en Suisse sous le nom de Dyrenium compositum.

Une image contenant noir, obscurité

Description générée automatiquement

26 : Le céfotétan est une [molécule](https://fr.wikipedia.org/wiki/Mol%C3%A9cule) [antibiotique](https://fr.wikipedia.org/wiki/Antibiotique), c'est une [céphamycine](https://fr.wikipedia.org/wiki/C%C3%A9phamycine" \o "Céphamycine). Le céfotétan inhibe la [PLP](https://fr.wikipedia.org/wiki/PLP), enzyme permettant la synthèse du [peptidoglycane](https://fr.wikipedia.org/wiki/Peptidoglycane) bactérien. Le céfotétan est un antibiotique injectable destiné à la prophylaxie et au traitement des infections bactériennes. Elle est souvent regroupée avec les céphalosporines de deuxième génération et possède un spectre antibactérien similaire, mais avec une couverture anti-anaérobie supplémentaire. Le céfotétan a été développé par Yamanouchi. Il est commercialisé en dehors du Japon par AstraZeneca sous les marques Apatef et Cefotan. APACEF 1 g, poudre et solvant pour solution injectable mis à disposition dans le milieu hospitalier

Une image contenant noir, obscurité

Description générée automatiquement

**27: Amikacin hydrate L'amikacine hydratée est un antibiotique aminoglycoside à large spectre dérivé de la kanamycine A. Elle est obtenue par acylation avec un acide amino-hydroxybutyrique au niveau du groupe aminé C-1 de la fraction 2-déoxystreptamine. En cas d'administration orale, l'amikacine n'est pratiquement pas absorbée. Elle ne peut être utilisée que dans le cadre d'une administration parentérale. Le pic sérique est atteint de 1 à 2 heures après la perfusion. Environ 10 à 20 % de la concentration sérique traverse les méninges saines Il est efficace contre les bactéries à Gram négatif telles que Pseudomonas aeruginosa et diverses espèces entériques. Il est également efficace contre Mycobacterium tuberculosis. L’amikacine hydratée est librement soluble en solution aqueuse. AMIKACINE VIATRIS 1 g, poudre pour solution injectable** https://www.vidal.fr/medicaments/substances/amikacine-6676.html **L’amikacine se lie avec la sous-unité 30S des ribosomes bactériens et bloque la première étape de la synthèse protéique (l'initiation). Patient quel que soit l'âge Traitement à arrêter en cas de trouble auditif Inhal solution 0.59 g**

Une image contenant diagramme, carte, ligne, texte

Description générée automatiquement

28: Le bromure de clinidium est un médicament anticholinergique (en particulier un antagoniste muscarinique). Il peut soulager les symptômes de crampes et de douleurs abdominales/à l'estomac en diminuant l'acide gastrique et en ralentissant les intestins. Il est couramment prescrit en association avec le chlordiazépoxyde (un dérivé de benzodiazépine) sous le nom de marque Normaxin. Le Clidinium inhibe les récepteurs muscariniques de l'acétylcholine sur les muscles lisses, les glandes sécrétoires et dans le système nerveux central pour détendre les muscles lisses et diminuer les sécrétions des voies biliaires. https://www.vidal.fr/medicaments/substances/clidinium-bromure-4144.html Chlordiazépoxide 5 mg + clidinium bromure 2,5 mg comprimé Patient de 15 an(s) à 75 an(s)

Une image contenant noir, obscurité

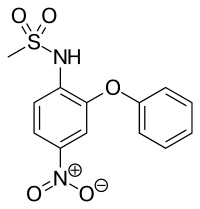
Description générée automatiquement

29: Prochlorperazine dimaleate Le sel de dimaléate de prochlorpérazine est un antagoniste des récepteurs de la dopamine (D2). La prochlorpérazine, également connue sous le nom de compazine, est une phénothiazine pipérazine et un antipsychotique de première génération utilisé pour le traitement des nausées et des vomissements sévères, ainsi que pour la gestion à court terme des troubles psychotiques. Il agit principalement en déprimant la zone de déclenchement des chimiorécepteurs et en bloquant les récepteurs dopaminergiques D2 dans le cerveau. Il a été démontré qu'elle bloque également les récepteurs histaminergiques, cholinergiques et noradrénergiques. La prochlorpérazine a été développée pour la première fois dans les années 1950 et a été approuvée pour la première fois par la FDA en 1956. Bien que les nouveaux agents antiémétiques tels que les antagonistes 5-HT3 soient plus fortement promus, la prochlorpérazine est toujours largement utilisée dans les nausées et les vomissements. Prochlorperazine dimaleate (Cat. No. 3287) n’est plus commércialisée sauf en irelande. <https://www.scientificlabs.ie/product/biomolecules/P9178-5G>

Une image contenant diagramme, capture d’écran, ligne, conception

Description générée automatiquement

30 : Nimesulide Le nimésulide est un anti-inflammatoire non stéroïdien doté de propriétés analgésiques et antipyrétiques qui agit par inhibition de la cyclo-oxygénase, enzyme intervenant dans la synthèse des prostaglandines. Utilisé pour le traitement des douleurs aiguës et pour combattre la [fièvre](https://fr.wikipedia.org/wiki/Fi%C3%A8vre). Il est impliqué dans la manifestation de troubles hépatiques graves Enfants de moins de 12 ans. - https://www.vidal.fr/medicaments/substances/nimesulide-6993.html Les données de tolérance ont montré que les atteintes hépatiques graves associées au nimésulide sont plus fréquentes que celles associées à d’autres AINS. <https://www.has-sante.fr/jcms/c_1024126/fr/nexen-nimesulide>



31 : tropicamide Le tropicamide, parasympathicolytique de synthèse, s'apparente à l'[atropine](https://www.vidal.fr/medicaments/substances/atropine-431.html) par sa structure et par son action. collyre en solution Enfant de moins de 15 <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/tropicamide-3944.html>

Une image contenant noir, obscurité, feu d’artifice, lune

Description générée automatiquement

32: Le chlorhydrate de pargyline est un médicament inhibiteur sélectif irréversible de la monoamine oxydase (MAO) -B (IC50 pour la MAO-A est de 11,52 nM et pour la MAO-B est de 8,20 nM). Il a été commercialisé aux États-Unis et au Royaume-Uni par Abbott en 1963 comme médicament antihypertenseur de marque « Eutonyl ». En plus de ses actions en tant qu'IMAO, la pargyline se lie avec une grande affinité au récepteur de l'imidazoline (un site allostérique de l'enzyme MAO). [En 2007, le médicament a été arrêté et en 2014, il n'y avait aucune version générique disponible aux États-Unis. Le chlorhydrate de pargyline a été utilisé : comme inhibiteur de l'histone déméthylase. Ce produit est à destination de la recherche uniquement.

Une image contenant noir, croquis, conception

Description générée automatiquement

33 : le citrate d'alvérine est le sel citrate de [l'alvérine](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/alverine) , résultant de la réaction de quantités équimolaires d'alvarine et [d'acide citrique](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/citric%20acid). Antispasmodique agissant directement sur les muscles lisses intestinaux et utérins, il est utilisé dans le traitement du syndrome du côlon irritable. Il joue un rôle d’antagoniste cholinergique et d’antispasmodique. Chaque capsule molle de Dolospasmyl douleurs digestives contient 60 mg de Citrate d’alvérine et 300 mg de siméticone. Réservé uniquement à l’adulte, il est contre-indiqué pour les enfants https://www.vidal.fr/medicaments/substances/alverine-3886.html Risque d'augmentation des transaminases. Risque d'hyperbilirubinémie

Une image contenant diagramme, ligne, croquis, Plan

Description générée automatiquement

34 : L'acéclofénac est un médicament [anti-inflammatoire non stéroïdien](https://fr.wikipedia.org/wiki/Anti-inflammatoire_non_st%C3%A9ro%C3%AFdien). Il agit en inhibant la synthèse des [prostaglandines](https://fr.wikipedia.org/wiki/Prostaglandine). Il est commercialisé en France sous le nom commercial Cartrex par le laboratoire pharmaceutique [Almirall](https://fr.wikipedia.org/wiki/Almirall), ainsi que sous forme de médicament générique. Ce médicament est considéré comme un [médicament à écarter](https://fr.wikipedia.org/wiki/Prescrire_(revue)#Liste_de_m%C3%A9dicaments_%C3%A0_%C3%A9carter) par la revue [Prescrire](https://fr.wikipedia.org/wiki/Prescrire_(revue)) du fait de l'existence de traitements alternatifs n'entraînant pas les mêmes [risques cardiovasculaires](https://fr.wikipedia.org/wiki/Risques_cardiovasculaires) Ne donnez pas ACECLOFENAC VIATRIS 100 mg, comprimé sécable aux enfants ni aux adolescents. https://www.vidal.fr/medicaments/substances/aceclofenac-18052.html Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestives.

Une image contenant noir, capture d’écran, conception

Description générée automatiquement

35 :  La méphénésine est un myorelaxant à action centrale. Patient à partir de 15 an(s) Décontractyl (méphénésine) : retrait des autorisations de mise sur le marché à compter du 28 juin 2019 en raison des effets indésirables déclarés avec les traitements contenant de la méphénésine, en particulier des cas d’abus et de dépendance avec la spécialité Décontractyl 500 mg, comprimé et au regard du manque de données sur l’efficacité de ces traitements, l’ANSM a décidé de retirer les autorisations de mise sur le marché des spécialités Décontractyl 500 mg, comprimé et Décontractyl Baume.

Une image contenant noir, obscurité

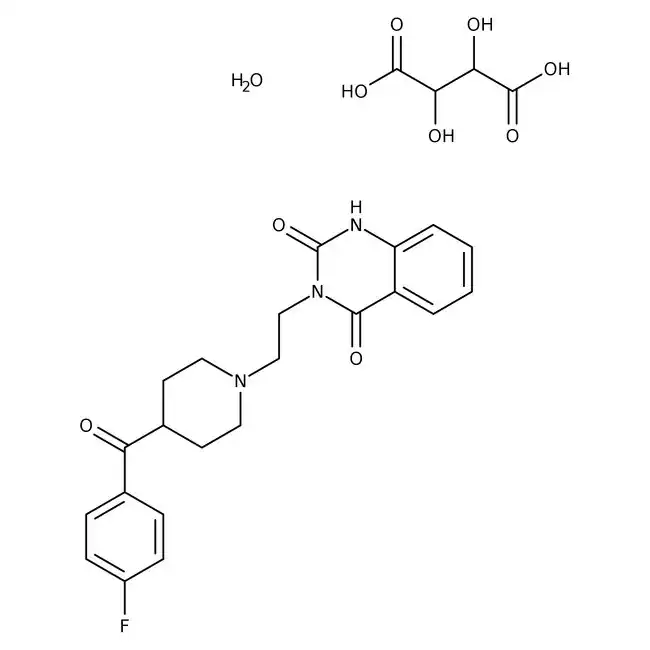
Description générée automatiquement

36 : Azacytidine 5 ANALOGUES DE LA PYRIMIDINE L 'incorporation de l'azacitidine dans l'ADN entraîne l'inactivation des ADN méthyltransférases, ce qui engendre une hypométhylation de l'ADN. L'importance relative de l'hypométhylation de l'ADN par rapport à la cytotoxicité ou aux Azacitidine 25 mg/ml poudre pour suspension injectable autres activités de l'azacitidine en termes de résultats cliniques observés n'a pas été établie.  Patient à partir de 18 an(s) Administré dans le haut du bras, dans l'abdomen ou dans la cuisse https://www.vidal.fr/medicaments/substances/azacitidine-23089.html Azacitidine 25 mg/ml poudre pour suspension injectable

Une image contenant croquis, dessin, diagramme, Dessin au trait

Description générée automatiquement

37: Kétansérintartrate hydraté. Antagoniste sélectif 5-HT2A. Également antagoniste du 5-HT1D ) a le rôle d'agent antihypertenseur Médicaments qui se lient aux récepteurs de la sérotonine mais ne les activent pas, bloquant ainsi les actions de la sérotonine ou des agonistes sérotoninergiques. Antagoniste alpha-adrénergique Agent qui se lie aux récepteurs alpha-adrénergiques mais ne les active pas, bloquant ainsi les actions des agonistes alpha-adrénergiques endogènes ou exogènes. Les antagonistes alpha-adrénergiques sont utilisés dans le traitement de l'hypertension, du vasospasme, des maladies vasculaires périphériques, du choc et du phéochromocytome. Non médicament



**38 : Oxantel pamoate L'oxantel est une molécule utilisée comme médicament**[**antihelminthique**](https://fr.wikipedia.org/wiki/Antihelminthique)**. Il est efficace contre les**[**trichurus**](https://fr.wikipedia.org/wiki/Trichurus)**mais pas contre les**[**ankylostomes**](https://fr.wikipedia.org/wiki/Ankylostome)**. Le pamoate d’oxantel agit localement dans le tractus gastro-intestinal humain et se lie au récepteur nicotinique de l’acétylcholine (nAChR) du parasite, entraînant une paralysie spastique du ver et son expulsion ultérieure. Le médicament est métaboliquement stable, présente une faible perméabilité et une faible biodisponibilité systémique après utilisation orale.** https://www.vidal.fr/medicaments/substances/pyrantel-6868.html **Le pyrantel est actif sur les oxyures (Enterobius vermicularis), les ascaris (Ascaris lumbricoides) et les ankylostomes (Ankylostoma duodenale et Necator americanus). COMBANTRIN : comprimé (orangé) ; boîte de 6 - Remboursable à 65 % - Prix : 1,95 €. COMBANTRIN : suspension buvable (arômes : caramel, cassis) ; flacon de 15 ml (3 cuillères-mesure de 5 ml) - Remboursable à 65 % - Prix : 2,20 €.https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/combantrin-2184.html#35148. Certainement peu actif en systémique**

**Une image contenant diagramme, croquis, motif, origami

Description générée automatiquement**

39 : Methylhydantoine Pour la Recherche Uniquement. Non conforme pour le Diagnostic ou pour une Utilisation Thérapeutique. Une image contenant diagramme, croquis, ligne, origami

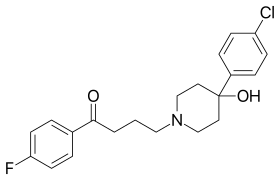
Description générée automatiquement

40 : Novobiocine sodium Le sel de sodium de novobiocine inhibiteur de la topoisomérase II est un agent antistaphylococcal utilisé dans le traitement contre les Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline (SARM). Il est également utilisé pour inhiber l’activité de l’ADN polymérase dépendante de l’ARN rétroviral ainsi que comme inhibiteur de l’ADN gyrase bactérien et de l’ADN topoisomérase eucaryote. Arrêt de commercialisation Suite à leur réévaluation par l'Agence européenne du médicament (EMA), les antibiotiques de la famille des quinolones et fluoroquinolones font l'objet de restrictions d'utilisation afin de minimiser le risque d'effets indésirables graves et potentiellement irréversibles.

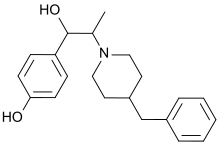
Une image contenant croquis, dessin, diagramme, conception

Description générée automatiquement

**41 : Haloperidol L’halopéridol est un neuroleptique antipsychotique de la famille des butyrophénones. Il possède des propriétés antidopaminergiques responsables de l'effet antipsychotique recherché en thérapeutique et d'effets secondaires (syndrome extrapyramidal, dyskinésies, hyperprolactinémie). ces propriétés antidopaminergiques sont importantes : l'activité antipsychotique et les effets extrapyramidaux sont marqués. La molécule possède également des propriétés adrénolytiques modérées, à l'origine d'une hypotension orthostatique.****HALDOL 1 mg : comprimé (blanc) ; boîte de 40 Sur ordonnance (Liste I) - Remboursable à 30 % - Prix : 1,29 €. HALDOL 5 mg : comprimé (bleu) ; boîte de 30 Sur ordonnance (Liste I) - Remboursable à 65 % - Prix : 2,51 €. HALDOL 2 mg/ml : solution buvable ; flacon de 30 ml (600 gouttes) Sur ordonnance (Liste I) - Remboursable à 65 % - Prix : 1,88 €. chez les patients âgés de 6 à 17 ans.** [**https://www.vidal.fr/medicaments/substances/haloperidol-1726.html**](https://www.vidal.fr/medicaments/substances/haloperidol-1726.html)



42: Ifenprodil tartrate VADILEX (ifenprodil (tartrate d')) Les antagonistes des récepteurs NMDA sont une classe de médicaments qui agissent pour antagonister ou inhiber l'action du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDAR). Ils sont couramment utilisés comme anesthésiques pour les animaux et humains ; l'état d'anesthésie qu'ils induisent est appelé anesthésie dissociative. https://www.vidal.fr/actualites/15356-vadilex-20-mg-comprime-pellicule-ifenprodil-arret-de-commercialisation-fin-mai-2015.html#:~:text=VADILEX%20est%20indiqu%C3%A9%20dans%20le,Art%C3%A9riopathie%20des%20membres%20inf%C3%A9rieures%22). La spécialité VADILEX 20 mg comprimé pelliculé (ifenprodil) ne sera plus disponible à compter de fin mai 2015.

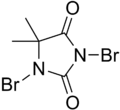


43 : Etoposide L'étoposide est un inhibiteur de la topo-isomérase II, dérivé semi-synthétique de la podophyllotoxine faiblement hydrosoluble. Il inhibe l'entrée en mitose (prophase) des cellules tumorales (phases S et G3), vraisemblablement par action sur la topo-isomérase II chargée de ressouder les brins d'ADN (acide désoxyribonucléique) après leur cassure. Il n'inhibe pas l'assemblage des microtubules. Aux fortes concentrations, une lyse des cellules en mitose est observée4. Une [myélosuppression](https://fr.wikipedia.org/wiki/D%C3%A9pression_m%C3%A9dullaire) est la toxicité majeure, qui limite l'utilisation de l'étoposide, associant leucopénie, thrombopénie. Une toxicité sur les muqueuses ainsi que des diarrhées peuvent apparaitre en cas de dépassement de dose. Administrer par perfusion intraveineuse de 30 à 60 minutes https://www.vidal.fr/medicaments/substances/etoposide-1433.html Étoposide 20 mg/ml solution à diluer pour perfusion

Une image contenant noir, obscurité

Description générée automatiquement

44 : Methylhydantoine La N-méthylhydantoïne est une imidazolidine-2,4-dione qui est le dérivé N-méthyl de l'hydantoïne. Il joue un rôle de métabolite bactérien. Il dérive d'une hydantoïne. La N-méthylhydantoïne est une substance polaire de petit poids moléculaire, produit de la dégradation de la créatinine par des bactéries (hydrolysée par la créatinine iminohydrolase, EC 3.5.4.21 en ammoniac et N-méthylhydantoïne). Chez les mammifères, le métabolisme de la 1-méthylhydantoïne se fait via la 5-hydroxy-1-méthylhydantoïne. Dans un cas humain signalé, la 1-méthylhydantoïne a été découverte comme métabolite inattendu du dupracétam, une substance affectant l'intelligence **Pour la Recherche Uniquement. Non conforme pour le Diagnostic ou pour une Utilisation Thérapeutique.**



45 : Hyoscyamine La hyoscyamine est l'[ester](https://fr.wikipedia.org/wiki/Ester) de l'[acide tropique](https://fr.wikipedia.org/wiki/Acide_tropique) gauche et du α-[tropanol](https://fr.wikipedia.org/wiki/Tropanol) ([tropine](https://fr.wikipedia.org/wiki/Tropine)). C'est l'[isomère](https://fr.wikipedia.org/wiki/Isom%C3%A8re) [lévogyre](https://fr.wikipedia.org/wiki/L%C3%A9vogyre_(chimie)) de l'[atropine](https://fr.wikipedia.org/wiki/Atropine). Comme cette dernière, elle a des effets [parasympatholytiques](https://fr.wikipedia.org/wiki/Parasympatholytique) (c'est-à-dire qui s'opposent à l'action du [système nerveux parasympathique](https://fr.wikipedia.org/wiki/Syst%C3%A8me_nerveux_parasympathique)) se traduisant par une [tachycardie](https://fr.wikipedia.org/wiki/Tachycardie), une [mydriase](https://fr.wikipedia.org/wiki/Mydriase), une diminution des sécrétions ([salive](https://fr.wikipedia.org/wiki/Salive), [sueur](https://fr.wikipedia.org/wiki/Sueur)) et un ralentissement du transit intestinal. Elle agit en se liant aux [récepteurs muscariniques](https://fr.wikipedia.org/wiki/R%C3%A9cepteur_muscarinique) de l'[acétylcholine](https://fr.wikipedia.org/wiki/Ac%C3%A9tylcholine) dans le [système nerveux central](https://fr.wikipedia.org/wiki/Syst%C3%A8me_nerveux_central) et périphérique empêchant ainsi l'action du [neurotransmetteur](https://fr.wikipedia.org/wiki/Neurotransmetteur). Alcaloïde de la belladone. Antagoniste compétitif de l'acétylcholine au niveau des récepteurs muscariniques du système parasympathique. Elle provoque une relaxation des muscles lisses intestinaux, du sphincter de l'iris (mydriase) et une paralysie de l'accommodation (cycloplégie), une diminution des sécrétions externes (salive, sueur), une tachycardie, etc. A fortes doses, elle stimule la respiration et induit des manifestations centrales (excitation, délire, syndrome confusionnel). Elle est utilisée en prémédication avant l'anesthésie générale, en ophtalmologie pour l'examen du fond d'œil, pour calmer les coliques abdominales et autrefois dans le traitement de l'ulcère peptique ou dans la maladie de Parkinson. Elle est également employée dans le traitement des intoxications par Amanita muscaria ou par les inhibiteurs irréversibles de la cholinestérase ATROPINE ALCON 1 % collyre <https://www.vidal.fr/medicaments/atropine-alcon-1-collyre-1677.html>

Une image contenant noir, croquis, diagramme, conception

Description générée automatiquement

46 : Lomefloxacin hydrochloride La loméfloxacine est un antibiotique de synthèse, fortement bactéricide, appartenant à la famille des fluoroquinolones. En inhibant l'ADN-gyrase bactérienne, elle bloque la synthèse de l'ADN. La topoisomérase IV semble être la cible privilégiée des organismes à Gram positif. L'interférence avec ces deux topoisomérases entraîne une rupture des brins du chromosome bactérien, un surenroulement et une refermeture. En conséquence, la réplication et la transcription de l’ADN sont inhibées. Loméfloxacine (chlorhydrate) 400 mg comprimé https://www.vidal.fr/medicaments/substances/lomefloxacine-5936.html#:~:text=La%20lom%C3%A9floxacine%20est%20un%20antibiotique,la%20synth%C3%A8se%20de%20l'ADN. Patient à partir de 18 an(s)

Une image contenant noir, obscurité

Description générée automatiquement

47 : Clemizole hydrochloride Le chlorhydrate de clémizole est la forme chlorhydrate du clémizole, un antagoniste de l'histamine H1 biodisponible par voie orale, avec des activités antitumorales et anti-allergiques potentielles. Lors de l'administration orale, le clémizole se lie au récepteur H1 et le bloque, empêchant ainsi l'interaction entre l'histamine et le récepteur H1 et inhibant la signalisation médiée par H1. Cela peut inhiber ou prévenir les symptômes provoqués par l’activité de l’histamine et sauver ou prévenir les réactions allergiques. Bien que le mécanisme d'action exact par lequel le clémizole semble exercer son effet antinéoplasique reste encore à élucider,. 1-[(4-chlorophenyl)methyl]-2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)benzimidazole;hydrochloride Désignation orpheline - Etats-Unis (26/04/2022) [Encéphalopathie épileptique infantile précoce](https://www.orpha.net/fr/disease/detail/1934?mode=name) Clemizole hydrochloride is a novel and potent inhibitor of transient receptor potential channel TRPC5 Un essai multicentrique, randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo de 20 semaines sur l'EPX-100 (Clemizole HCl) comme traitement d'appoint chez les patients atteints du syndrome de Dravet (essai ARGUS) <https://www.orpha.net/fr/drug/substance/631329?name=&mode=all&region=>

Une image contenant noir, obscurité

Description générée automatiquement

48 : Spectinomycin dihydrochloride **TROBICINE 2 g, poudre et solvant pour solution injectable** RESERVE A L’ADULTE DE PLUS DE 15 ANS Fin 2015 en France, la firme Pfizer a arrêté de commercialiser Trobicine°, la seule spécialité pharmaceutique disponible en France à base de spectinomycine, un antibiotique de la famille des aminosides. La spectinomycine est utile dans les urétrites et les cervicites gonococciques, des infections sexuellement transmissibles, en cas de résistance ou d'allergie aux céphalosporines de 3e génération, qui sont le traitement de premier choix. Pas de passage hematomeningé

Une image contenant texte, capture d’écran, diagramme, cercle

Description générée automatiquement

49 : Diperodon hydrochloride D Diperodon est un anesthésique local qui est décomposé par l'action des hydrolases du sérum sanguin. Ce composé appartient à la classe des composés organiques appelés esters d'acide phénylcarbamique. Pour la recherche uniquement

Une image contenant diagramme, croquis, conception, origami

Description générée automatiquement

50 : Ioversol L’ioversol est un produit de contraste radiologique non ionique.

Une image contenant noir, obscurité, capture d’écran, nature

Description générée automatiquement

51 : Formeterol fumarate ORMOTÉROL VIATRIS : Ce médicament est un bronchodilatateur qui lutte contre la contraction des muscles de la paroi des bronches. Il est apparenté à une substance naturelle, l'adrénaline, mais contrairement à cette substance, il a peu d'effet sur le cœur. Son action apparaît au bout de 3 minutes et persiste 12 heures. Il est utilisé dans : le traitement de fond de l'asthme (en association avec un traitement anti-inflammatoire, par exemple un corticoïde en aérosol) ; le traitement préventif de la crise d'asthme déclenchée par l'effort ; poudre pour inhalation buccale ; boîte de 30 gélules avec inhalateur. Sur ordonnance (Liste I) - Remboursable à 65 % - Prix : 5,61 €. FORMOTÉROL VIATRIS : poudre pour inhalation buccale ; boîte de 60 gélules avec inhalateur Sur ordonnance (Liste I) - Remboursable à 65 % - Prix : 11,16 €. <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/formoterol-viatris-73660.html#:~:text=Ce%20m%C3%A9dicament%20est%20un%20bronchodilatateur,minutes%20et%20persiste%2012%20heures>.

Une image contenant capture d’écran, noir, obscurité

Description générée automatiquement

52 : Scopolamine N oxide hydrobromide La scopolamine est un parasympatholytique de type atropinique qui agit comme antagoniste compétitif de l'acétylcholine et des autres agonistes muscariniques. Elle diminue la motilité intestinale et exerce un effet tachycardisant moins marqué que l'atropine. Au niveau du système nerveux central, elle exerce un effet sédatif prédominant, contrairement à l'atropine. L'administration de scopolamine entraîne une diminution des sécrétions salivaires. Son effet sur la diminution des sécrétions bronchiques est beaucoup moins marqué. Aux doses préconisées, il peut être observé une diminution de leur viscosité rendant plus difficile leur expectoration. SCOPOLAMINE COOPER 0,5 mg/2 ml S inj 10Amp/2ml Solution injectable à 0,5 mg/2 ml : Ampoules de 2 ml, boîte de 10. Patient à partir de 15 an(s) <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/scopolamine-3966.html>

Une image contenant texte, diagramme, motif, conception

Description générée automatiquement

53 : Kanamycin a sulfate La **kanamycine** est un antibiotique aminoside produit par *Streptomyces kanamyceticus* qui peut traiter une large variété d'infections. Cette molécule peut être utilisée par voie orale, intraveineuse ou intramusculaire. La kanamycine ayant de nombreux effets secondaires, elle n'est pas utilisée en médecine humaine (cas de la France) ou rarement. Elle est cependant utilisée en médecine vétérinaire pour traiter les infections bactériennes La kanamycine est néphrotoxique et ototoxique, elle peut donc entrainer des problèmes rénaux et des pertes d'audition. La kanamycine peut aussi déclencher des réactions allergiques. D'autres effets secondaires sont également observés au niveau du système nerveux central (neurotoxicité, céphalées), au niveau gastrointestinal (nausée, diarrhée, anorexie) et respiratoire (dyspnée).

Une image contenant noir, Police, texte

Description générée automatiquement

54 : Pentobarbital Le phénobarbital est un barbiturique. Son canal d'action primaire est la modulation positive des récepteurs au GABA de type A. Ces récepteurs, lorsqu'ils sont activés, ont un effet inhibiteur sur la transmission nerveuse. Le pentobarbital potentialise l'action du GABA endogène. Plus spécifiquement, l'utilisation d'un barbiturique ouvre davantage le canal ionique Cl− lorsque le GABA ou un autre agoniste (tel que l'alcool) se fixe à ces récepteurs. Cela permet au neurone cible de se polariser négativement encore davantage et réduit son potentiel de stimulation par courant électrique, lorsque des ions positifs tenteront de le charger positivement. Un effet agoniste direct des récepteurs GABA-A est aussi remarqué pour des concentrations allant de ∼100 μM à 1 mM, mais dépend donc de la quantité de produit consommé. Le barbiturique agit également sur d'autres canaux de manière mineure : on note une action inhibitrice de la recapture de l'adénosine, ainsi qu'un antagonisme des récepteurs AMPA et une inhibition de la sécrétion de glutamate. Il présente des propriétés anticonvulsivantes, sédatives et hypnotiques Phénobarbital 100 mg comprimé <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/phenobarbital-2729.html>

Une image contenant noir, capture d’écran, diagramme, conception

Description générée automatiquement

55 : Silidosin Ce médicament appartient à la famille des alpha bloquants. inhibiteurs des récepteurs adrénergiques alpha1A. Il lutte contre la contraction des voies urinaires. SILODOSINE TEVA 4 mg : gélule (ivoire) ; boîte de 30 Sur ordonnance (Liste I) - Remboursable à 30 % - Prix : 4,39 €. SILODOSINE TEVA 8 mg : gélule (blanche) ; boîte de 30 Sur ordonnance (Liste I) - Remboursable à 30 % - Prix : 4,39 €. Les agents anticholinergiques autres que le trospium, la fésotérodine et l'imdafénacine ont une distribution relativement élevée dans le système nerveux central. Il est utilisé dans le traitement des troubles urinaires dus à un adénome de la prostate. <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/silodosine-teva-91664.html>

Une image contenant noir, obscurité

Description générée automatiquement

**56 : Carbinoxamin maleate salt Le maléate de carbinoxamine est le sel d'acide maléique de la carbinoxamine . Un antihistaminique de type éthanolamine , utilisé pour traiter le rhume des foins, ainsi que les cas bénins de la maladie de Parkinson. Il joue le rôle d’antagoniste des récepteurs H1, d’agent antiallergique, d’antagoniste muscarinique et de médicament antiparkinsonien. Il contient une carbinoxamine . La carbinoxamine est un antihistaminique H1, à structure alkylamine, qui se caractérise par un effet sédatif marqué aux doses usuelles, d'origine histaminergique et adrénolytique centrale ; un effet anticholinergique à l'origine d'effets indésirables périphériques, et enfin un effet adrénolytique périphérique, pouvant retentir au plan hémodynamique (risque d'hypotension orthostatique). https://www.vidal.fr/medicaments/substances/carbinoxamine-6709.html POLARAMINE 2 mg : comprimé sécable (blanc) ; boîte de 20**

**- Non remboursé - Prix libre**

Une image contenant diagramme, croquis, conception, origami

Description générée automatiquement

57 : Clopidogrel Le **clopidogrel** est un médicament antiagrégant plaquettaire par antagonisme aux récepteurs plaquettaires de l'adénosine diphosphate, appartenant à la classe des thiénopyridines. Il est commercialisé par Bristol-Myers Squibb et Sanofi sous la marque Plavix, par Sun Pharmaceuticals sous le nom de marque Clopilet, par Ranbaxy Laboratories sous le nom de Ceruvin. Il consiste en un énantiomère S dextrogyre. Il a été génériqué en France en 2010. Le métabolite de clopidogrel se fixe de manière irréversible par deux ponts disulfures sur les récepteurs à l'adénosine diphosphate de type P2Y12 sur les plaquettes sanguines, permettant d'inhiber l'agrégation de ces dernières. Il est utilisé pour prévenir les accidents cardiovasculaires dus à l'athérosclérose : chez les adultes qui ont déjà eu un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral ou qui souffrent d'artérite ; chez les personnes atteintes d'un syndrome coronarien aigu, en association avec l'aspirine. Il est également utilisé en association avec l'aspirine en prévention des accidents thromboemboliques chez les personnes atteintes de fibrillation auriculaire (une forme d'arythmie), lorsque les anticoagulants oraux ne peuvent pas être utilisés. https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/plavix-12936.html#:~:text=Dans%20quel%20cas%20le%20m%C3%A9dicament,les%20plaquettes%20de%20s'agglutiner. PLAVIX 75 mg : comprimé (rose) ; boîte de 30 Sur ordonnance (Liste I) - Non remboursé - Prix libre

Une image contenant noir, obscurité

Description générée automatiquement

58 : Methimazole e **méthimazole** est un antithyroïdien de synthèse commercialisé au Canada sous le nom de *Tapazole*. En France et en Belgique, il est commercialisé sous le nom de *Félimazole* pour un usage vétérinaire. C'est un métabolite actif du carbimazole. Le méthimazole empêche la thyroperoxydase d'ioder les résidus de tyrosine sur la thyroglobuline, réduisant ainsi la production des hormones thyroïdiennes c'est-à-dire la thyroxine (T4) et surtout la triiodothyronine (T3).Le mécanisme d'action passe par la diminution de la sécrétion de chimiokine CXCL10.

Une image contenant noir, obscurité

Description générée automatiquement

59 : fenbufen est un anti-inflammatoire non stéroïdien utilisé pour traiter la douleur. Le fenbufène fait partie de la classe des médicaments dérivés de l'acide propionique. Il a été introduit par American Cyanamid sous le nom commercial Lederfen dans les années 1980. En raison de sa toxicité hépatique, il a été retiré des marchés des pays développés

Une image contenant noir, obscurité

Description générée automatiquement

1: Renganathan B, Zewe JP, Cheng Y, Paumier JM, Kittisopikul M, Ridge KM, Opal P, Gelfand VI. Gigaxonin is required for intermediate filament transport. FASEB J. 2023 May;37(5):e22886. doi: 10.1096/fj.202202119R. PMID: 37043392; PMCID: PMC10237250.

2: Zhang X, Guo Y, Sun W. Two novel pathogenic mutations of GAN gene identified in a chinese family with giant axonal neuropathy: a case report. Mol Biol Rep. 2022 Sep;49(9):9107-9112. doi: 10.1007/s11033-022-07716-3. Epub 2022 Jun 28.

PMID: 35764747.

3: Mir YR, Zeng X, Taneja AK, Hassan A, Sheth J, Kuchay RAH. Giant axonal neuropathy with novel GAN pathogenic variant in a patient of consanguineous origin from Poonch Jammu and Kashmir-India. Mol Biol Rep. 2021 Feb;48(2):1607-1614. doi: 10.1007/s11033-021-06166-7. Epub 2021 Feb 2. PMID: 33528728.

4: Echaniz-Laguna A, Cuisset JM, Guyant-Marechal L, Aubourg P, Kremer L, Baaloul N, Verloes A, Beladgham K, Perrot J, Francou B, Latour P. Giant axonal neuropathy: a multicenter retrospective study with genotypic spectrum expansion. Neurogenetics. 2020 Jan;21(1):29-37. doi: 10.1007/s10048-019-00596-z. Epub 2019 Oct 26. PMID: 31655922.

5: Büchau F, Munz C, Has C, Lehmann R, Magin TM. KLHL16 Degrades Epidermal Keratins. J Invest Dermatol. 2018 Aug;138(8):1871-1873. doi: 10.1016/j.jid.2018.02.017. Epub 2018 Feb 23. PMID: 29481904.

6: Aharoni S, Barwick KE, Straussberg R, Harlalka GV, Nevo Y, Chioza BA, McEntagart MM, Mimouni-Bloch A, Weedon M, Crosby AH. Novel homozygous missense mutation in GAN associated with Charcot-Marie-Tooth disease type 2 in a large consanguineous family from Israel. BMC Med Genet. 2016 Nov 16;17(1):82. doi: 10.1186/s12881-016-0343-x. PMID: 27852232; PMCID: PMC5112725.

7: Kang JJ, Liu IY, Wang MB, Srivatsan ES. A review of gigaxonin mutations in giant axonal neuropathy (GAN) and cancer. Hum Genet. 2016 Jul;135(7):675-84.doi: 10.1007/s00439-016-1659-5. Epub 2016 Mar 29. PMID: 27023907.

8: Incecik F, Herguner OM, Ceylaner S, Zorludemir S, Altunbasak S. Giant axonal disease: Report of eight cases. Brain Dev. 2015 Sep;37(8):803-7. doi: 10.1016/j.braindev.2014.12.002. Epub 2014 Dec 19. PMID: 25533284.

9: Boizot A, Talmat-Amar Y, Morrogh D, Kuntz NL, Halbert C, Chabrol B, Houlden H, Stojkovic T, Schulman BA, Rautenstrauss B, Bomont P. The instability of the BTB-KELCH protein Gigaxonin causes Giant Axonal Neuropathy and constitutes a new penetrant and specific diagnostic test. Acta Neuropathol Commun. 2014 Apr 24;2:47. doi: 10.1186/2051-5960-2-47. PMID: 24758703; PMCID: PMC4234992.

10: Abu-Rashid M, Mahajnah M, Jaber L, Kornreich L, Bar-On E, Basel-Vanagaite L, Soffer D, Koenig M, Straussberg R. A novel mutation in the GAN gene causes an intermediate form of giant axonal neuropathy in an Arab-Israeli family. Eur J Paediatr Neurol. 2013 May;17(3):259-64. doi: 10.1016/j.ejpn.2012.10.012. Epub 2013 Jan 16. PMID: 23332420.

11: Opal P. <i>GAN</i>-Related Neurodegeneration. 2003 Jan 9 [updated 2021 Oct 14]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. Gene Reviews<sup>®</sup> [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. PMID: 20301315.

12: Nalini A, Gayathri N, Yasha TC, Ravishankar S, Urtizberea A, Huehne K, Rautenstrauss B. Clinical, pathological and molecular findings in two siblings with giant axonal neuropathy (GAN): report from India. Eur J Med Genet. 2008 Sep-Oct;51(5):426-35. doi: 10.1016/j.ejmg.2008.05.006. Epub 2008 Jun 17. PMID: 18595793.

13: Koop O, Schirmacher A, Nelis E, Timmerman V, De Jonghe P, Ringelstein B, Rasic VM, Evrard P, Gärtner J, Claeys KG, Appenzeller S, Rautenstrauss B, Hühne K, Ramos-Arroyo MA, Wörle H, Moilanen JS, Hammans S, Kuhlenbäumer G. Genotype- phenotype analysis in patients with giant axonal neuropathy (GAN). Neuromuscul Disord. 2007 Aug;17(8):624-30. doi: 10.1016/j.nmd.2007.03.012. Epub 2007 Jun 22. PMID: 17587580.

14: Houlden H, Groves M, Miedzybrodzka Z, Roper H, Willis T, Winer J, Cole G, Reilly MM. New mutations, genotype phenotype studies and manifesting carriers in giant axonal neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007 Nov;78(11):1267-70. doi: 10.1136/jnnp.2007.118968. Epub 2007 Jun 19. PMID: 17578852; PMCID: PMC2117591.

15: Leung CL, Pang Y, Shu C, Goryunov D, Liem RK. Alterations in lipid metabolism gene expression and abnormal lipid accumulation in fibroblast explants from giant axonal neuropathy patients. BMC Genet. 2007 Mar 1;8:6. doi: 10.1186/1471-2156-8-6. PMID: 17331252; PMCID: PMC1810559.

16: Yang Y, Allen E, Ding J, Wang W. Giant axonal neuropathy. Cell Mol Life Sci. 2007 Mar;64(5):601-9. doi: 10.1007/s00018-007-6396-4. PMID: 17256086.

17: Bomont P, Ioos C, Yalcinkaya C, Korinthenberg R, Vallat JM, Assami S, Munnich A, Chabrol B, Kurlemann G, Tazir M, Koenig M. Identification of seven novel mutations in the GAN gene. Hum Mutat. 2003 Apr;21(4):446. doi: 10.1002/humu.9122. PMID: 12655563.

18: Kuhlenbäumer G, Young P, Oberwittler C, Hünermund G, Schirmacher A, Domschke K, Ringelstein B, Stögbauer F. Giant axonal neuropathy (GAN): case report and two novel mutations in the gigaxonin gene. Neurology. 2002 Apr 23;58(8):1273-6. doi: 10.1212/wnl.58.8.1273. Erratum in: Neurology 2002 May 14;58(9):1444. PMID: 11971098.

19: Flanigan KM, Crawford TO, Griffin JW, Goebel HH, Kohlschütter A, Ranells J, Camfield PR, Ptácek LJ. Localization of the giant axonal neuropathy gene to chromosome 16q24. Ann Neurol. 1998 Jan;43(1):143-8. doi: 10.1002/ana.410430126. PMID: 9450783.

20: Mahammad S, Murthy SN, Didonna A, Grin B, Israeli E, Perrot R, Bomont P, Julien JP, Kuczmarski E, Opal P, Goldman RD. Giant axonal neuropathy-associated gigaxonin mutations impair intermediate filament protein degradation. J Clin Invest. 2013 May;123(5):1964-75. doi: 10.1172/JCI66387. Epub 2013 Apr 15. PMID: 23585478; PMCID: PMC3635735.

21: Dequen F, Cairns NJ, Bigio EH, Julien JP. Gigaxonin mutation analysis in patients with NIFID. Neurobiol Aging. 2011 Aug;32(8):1528-9. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2009.08.018. Epub 2009 Sep 26. PMID: 19782434; PMCID: PMC2987523.

22: Bomont P, Cavalier L, Blondeau F, Ben Hamida C, Belal S, Tazir M, Demir E, Topaloglu H, Korinthenberg R, Tüysüz B, Landrieu P, Hentati F, Koenig M. The gene encoding gigaxonin, a new member of the cytoskeletal BTB/kelch repeat family, is mutated in giant axonal neuropathy. Nat Genet. 2000 Nov;26(3):370-4. doi: 10.1038/81701. PMID: 11062483.

23: Tan H, Liao H, Zhao L, Lu Y, Jiang S, Tao D, Liu Y, Ma Y. HILI destabilizes microtubules by suppressing phosphorylation and Gigaxonin-mediated degradation of TBCB. Sci Rep. 2017 Apr 10;7:46376. doi: 10.1038/srep46376. PMID: 28393858; PMCID: PMC5385498.

24: Kancheva D, Atkinson D, De Rijk P, Zimon M, Chamova T, Mitev V, Yaramis A, Maria Fabrizi G, Topaloglu H, Tournev I, Parman Y, Parma Y, Battaloglu E, Estrada-Cuzcano A, Jordanova A. Novel mutations in genes causing hereditary spastic paraplegia and Charcot-Marie-Tooth neuropathy identified by an optimized protocol for homozygosity mapping based on whole-exome sequencing. Genet Med. 2016 Jun;18(6):600-7. doi: 10.1038/gim.2015.139. Epub 2015 Oct 22. Erratum in: Genet Med. 2016 Jan;18(1):108. Parma, Yesim [corrected to Parman, Yesim]. PMID: 26492578.

25: Wang W, Ding J, Allen E, Zhu P, Zhang L, Vogel H, Yang Y. Gigaxonin interacts with tubulin folding cofactor B and controls its degradation through the ubiquitin-proteasome pathway. Curr Biol. 2005 Nov 22;15(22):2050-5. doi: 10.1016/j.cub.2005.10.052. PMID: 16303566.

26: Ding J, Liu JJ, Kowal AS, Nardine T, Bhattacharya P, Lee A, Yang Y. Microtubule-associated protein 1B: a neuronal binding partner for gigaxonin. J Cell Biol. 2002 Aug 5;158(3):427-33. doi: 10.1083/jcb.200202055. Epub 2002 Jul 29. Erratum in: J Cell Biol. 2003 Oct 13;163(1):189. PMID: 12147674; PMCID: PMC2173828.

27: Chen PH, Hu J, Wu J, Huynh DT, Smith TJ, Pan S, Bisnett BJ, Smith AB, Lu A, Condon BM, Chi JT, Boyce M. Gigaxonin glycosylation regulates intermediate filament turnover and may impact giant axonal neuropathy etiology or treatment. JCI Insight. 2019 Nov 26;5(1):e127751. doi: 10.1172/jci.insight.127751. PMID: 31944090; PMCID: PMC7030874.

28: Mortreux J, Bacquet J, Boyer A, Alazard E, Bellance R, Giguet-Valard AG, Cerino M, Krahn M, Audic F, Chabrol B, Laugel V, Desvignes JP, Béroud C, Nguyen K, Verschueren A, Lévy N, Attarian S, Delague V, Missirian C, Bonello-Palot N. Identification of novel pathogenic copy number variations in Charcot-Marie-Tooth disease. J Hum Genet. 2020 Mar;65(3):313-323. doi: 10.1038/s10038-019-0710-5. Epub 2019 Dec 18. PMID: 31852984.

29: Scrivo A, Codogno P, Bomont P. Gigaxonin E3 ligase governs ATG16L1 turnover to control autophagosome production. Nat Commun. 2019 Feb 15;10(1):780. doi: 10.1038/s41467-019-08331-w. PMID: 30770803; PMCID: PMC6377711.

30: Cleveland DW, Yamanaka K, Bomont P. Gigaxonin controls vimentin organization through a tubulin chaperone-independent pathway. Hum Mol Genet. 2009 Apr 15;18(8):1384-94. doi: 10.1093/hmg/ddp044. Epub 2009 Jan 24. PMID: 19168853; PMCID: PMC2664145.

31: Allen E, Ding J, Wang W, Pramanik S, Chou J, Yau V, Yang Y. Gigaxonin- controlled degradation of MAP1B light chain is critical to neuronal survival. Nature. 2005 Nov 10;438(7065):224-8. doi: 10.1038/nature04256. Epub 2005 Oct 16. PMID: 16227972.

32: Arribat Y, Mysiak KS, Lescouzères L, Boizot A, Ruiz M, Rossel M, Bomont P. Sonic Hedgehog repression underlies gigaxonin mutation-induced motor deficits in giant axonal neuropathy. J Clin Invest. 2019 Dec 2;129(12):5312-5326. doi: 10.1172/JCI129788. PMID: 31503551; PMCID: PMC6877328.

33: Wang XJ, Zhang DD. Ectodermal-neural cortex 1 down-regulates Nrf2 at the translational level. PLoS One. 2009;4(5):e5492. doi: 10.1371/journal.pone.0005492. Epub 2009 May 8. PMID: 19424503; PMCID: PMC2675063.

34: Ritchie MD, Verma SS, Hall MA, Goodloe RJ, Berg RL, Carrell DS, Carlson CS, Chen L, Crosslin DR, Denny JC, Jarvik G, Li R, Linneman JG, Pathak J, Peissig P, Rasmussen LV, Ramirez AH, Wang X, Wilke RA, Wolf WA, Torstenson ES, Turner SD, McCarty CA. Electronic medical records and genomics (eMERGE) network exploration in cataract: several new potential susceptibility loci. Mol Vis. 2014 Sep 19;20:1281-95. PMID: 25352737; PMCID: PMC4168835.

35: Zhang DD, Lo SC, Sun Z, Habib GM, Lieberman MW, Hannink M. Ubiquitination of Keap1, a BTB-Kelch substrate adaptor protein for Cul3, targets Keap1 for degradation by a proteasome-independent pathway. J Biol Chem. 2005 Aug 26;280(34):30091-9. doi: 10.1074/jbc.M501279200. Epub 2005 Jun 27. PMID: 15983046.

36: Veena MS, Wilken R, Zheng JY, Gholkar A, Venkatesan N, Vira D, Ahmed S, Basak SK, Dalgard CL, Ravichandran S, Batra RK, Kasahara N, Elashoff D, Fishbein MC, Whitelegge JP, Torres JZ, Wang MB, Srivatsan ES. p16 Protein and gigaxonin are associated with the ubiquitination of NFκB in cisplatin-induced senescence of cancer cells. J Biol Chem. 2014 Dec 12;289(50):34921-37. doi: 10.1074/jbc.M114.568543. Epub 2014 Oct 20. PMID: 25331947; PMCID: PMC4263890.

37: Dastani Z, Pajukanta P, Marcil M, Rudzicz N, Ruel I, Bailey SD, Lee JC, Lemire M, Faith J, Platko J, Rioux J, Hudson TJ, Gaudet D, Engert JC, Genest J. Fine mapping and association studies of a high-density lipoprotein cholesterol linkage region on chromosome 16 in French-Canadian subjects. Eur J Hum Genet. 2010 Mar;18(3):342-7. doi: 10.1038/ejhg.2009.157. Epub 2009 Oct 21. PMID: 19844255; PMCID: PMC2824775.

38: Dhanoa BS, Cogliati T, Satish AG, Bruford EA, Friedman JS. Update on the Kelch-like (KLHL) gene family. Hum Genomics. 2013 May 15;7(1):13. doi: 10.1186/1479-7364-7-13. PMID: 23676014; PMCID: PMC3658946.

39: Benzinger A, Muster N, Koch HB, Yates JR 3rd, Hermeking H. Targeted proteomic analysis of 14-3-3 sigma, a p53 effector commonly silenced in cancer. Mol Cell Proteomics. 2005 Jun;4(6):785-95. doi: 10.1074/mcp.M500021-MCP200. Epub 2005 Mar 18. PMID: 15778465.

40: Yang L, Jin L, Ke Y, Fan X, Zhang T, Zhang C, Bian H, Wang G. E3 Ligase Trim21 Ubiquitylates and Stabilizes Keratin 17 to Induce STAT3 Activation in Psoriasis. J Invest Dermatol. 2018 Dec;138(12):2568-2577. doi: 10.1016/j.jid.2018.05.016. Epub 2018 May 31. PMID: 29859926.

41: Johnson-Kerner BL, Garcia Diaz A, Ekins S, Wichterle H. Kelch Domain of Gigaxonin Interacts with Intermediate Filament Proteins Affected in Giant Axonal Neuropathy. PLoS One. 2015 Oct 13;10(10):e0140157. doi: 10.1371/journal.pone.0140157. PMID: 26460568; PMCID: PMC4604155.

42: Pozuelo Rubio M, Geraghty KM, Wong BH, Wood NT, Campbell DG, Morrice N, Mackintosh C. 14-3-3-affinity purification of over 200 human phosphoproteins reveals new links to regulation of cellular metabolism, proliferation and trafficking. Biochem J. 2004 Apr 15;379(Pt 2):395-408. doi: 10.1042/BJ20031797. PMID: 14744259; PMCID: PMC1224091.

43: Dayebgadoh G, Sardiu ME, Florens L, Washburn MP. Biochemical Reduction of the Topology of the Diverse WDR76 Protein Interactome. J Proteome Res. 2019 Sep 6;18(9):3479-3491. doi: 10.1021/acs.jproteome.9b00373. Epub 2019 Aug 9. PMID: 31353912; PMCID: PMC7295179.

44: Taipale M, Tucker G, Peng J, Krykbaeva I, Lin ZY, Larsen B, Choi H, Berger B, Gingras AC, Lindquist S. A quantitative chaperone interaction network reveals the architecture of cellular protein homeostasis pathways. Cell. 2014 Jul 17;158(2):434-448. doi: 10.1016/j.cell.2014.05.039. PMID: 25036637; PMCID: PMC4104544.

45: Taipale M, Krykbaeva I, Koeva M, Kayatekin C, Westover KD, Karras GI, Lindquist S. Quantitative analysis of HSP90-client interactions reveals principles of substrate recognition. Cell. 2012 Aug 31;150(5):987-1001. doi: 10.1016/j.cell.2012.06.047. PMID: 22939624; PMCID: PMC3894786.

46: Behrends C, Sowa ME, Gygi SP, Harper JW. Network organization of the human autophagy system. Nature. 2010 Jul 1;466(7302):68-76. doi: 10.1038/nature09204. Epub 2010 Jun 20. PMID: 20562859; PMCID: PMC2901998.

47: Guardia-Laguarta C, Liu Y, Lauritzen KH, Erdjument-Bromage H, Martin B, Swayne TC, Jiang X, Przedborski S. PINK1 Content in Mitochondria is Regulated by ER-Associated Degradation. J Neurosci. 2019 Sep 4;39(36):7074-7085. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1691-18.2019. Epub 2019 Jul 12. PMID: 31300519; PMCID: PMC6733537.

48: Zhu XN, Wei YS, Yang Q, Liu HR, Zhi Z, Zhu D, Xia L, Hong DL, Yu Y, Chen GQ. FBXO22 promotes leukemogenesis by targeting BACH1 in MLL-rearranged acute myeloid leukemia. J Hematol Oncol. 2023 Feb 11;16(1):9. doi: 10.1186/s13045-023-01400-0. PMID: 36774506; PMCID: PMC9922468.

49: Zhou Y, Liu Y, Gupta S, Paramo MI, Hou Y, Mao C, Luo Y, Judd J, Wierbowski S, Bertolotti M, Nerkar M, Jehi L, Drayman N, Nicolaescu V, Gula H, Tay S, Randall G, Wang P, Lis JT, Feschotte C, Erzurum SC, Cheng F, Yu H. A comprehensive SARS-CoV-2-human protein-protein interactome reveals COVID-19 pathobiology and potential host therapeutic targets. Nat Biotechnol. 2023 Jan;41(1):128-139. doi: 10.1038/s41587-022-01474-0. Epub 2022 Oct 10. PMID: 36217030; PMCID: PMC9851973.

50: Segal D, Maier S, Mastromarco GJ, Qian WW, Nabeel-Shah S, Lee H, Moore G, Lacoste J, Larsen B, Lin ZY, Selvabaskaran A, Liu K, Smibert C, Zhang Z, Greenblatt J, Peng J, Lee HO, Gingras AC, Taipale M. A central chaperone-like role for 14-3-3 proteins in human cells. Mol Cell. 2023 Mar 16;83(6):974-993.e15. doi: 10.1016/j.molcel.2023.02.018. PMID: 36931259.

51: Cao YF, Xie L, Tong BB, Chu MY, Shi WQ, Li X, He JZ, Wang SH, Wu ZY, Deng DX, Zheng YQ, Li ZM, Xu XE, Liao LD, Cheng YW, Li LY, Xu LY, Li EM. Targeting USP10 induces degradation of oncogenic ANLN in esophageal squamous cell carcinoma. Cell Death Differ. 2023 Feb;30(2):527-543. doi: 10.1038/s41418-022-01104-x. Epub 2022 Dec 16. PMID: 36526897; PMCID: PMC9950447.

52: Boldt K, van Reeuwijk J, Lu Q, Koutroumpas K, Nguyen TM, Texier Y, van Beersum SE, Horn N, Willer JR, Mans DA, Dougherty G, Lamers IJ, Coene KL, Arts HH, Betts MJ, Beyer T, Bolat E, Gloeckner CJ, Haidari K, Hetterschijt L, Iaconis D, Jenkins D, Klose F, Knapp B, Latour B, Letteboer SJ, Marcelis CL, Mitic D, Morleo M, Oud MM, Riemersma M, Rix S, Terhal PA, Toedt G, van Dam TJ, de Vrieze E, Wissinger Y, Wu KM, Apic G, Beales PL, Blacque OE, Gibson TJ, Huynen MA, Katsanis N, Kremer H, Omran H, van Wijk E, Wolfrum U, Kepes F, Davis EE, Franco B, Giles RH, Ueffing M, Russell RB, Roepman R; UK10K Rare Diseases Group. An organelle-specific protein landscape identifies novel diseases and molecular mechanisms. Nat Commun. 2016 May 13;7:11491. doi: 10.1038/ncomms11491. PMID: 27173435; PMCID: PMC4869170.

53: Olsen JV, Blagoev B, Gnad F, Macek B, Kumar C, Mortensen P, Mann M. Global, in vivo, and site-specific phosphorylation dynamics in signaling networks. Cell. 2006 Nov 3;127(3):635-48. doi: 10.1016/j.cell.2006.09.026. PMID: 17081983.

54: Bennett EJ, Rush J, Gygi SP, Harper JW. Dynamics of cullin-RING ubiquitin ligase network revealed by systematic quantitative proteomics. Cell. 2010 Dec 10;143(6):951-65. doi: 10.1016/j.cell.2010.11.017. PMID: 21145461; PMCID: PMC3008586.

55: Kouranti I, Abdel Khalek W, Mazurkiewicz S, Loisel-Ferreira I, Gautreau AM, Pintard L, Jeunemaitre X, Clauser E. Cullin 3 Exon 9 Deletion in Familial Hyperkalemic Hypertension Impairs Cullin3-Ring-E3 Ligase (CRL3) Dynamic Regulation and Cycling. Int J Mol Sci. 2022 May 5;23(9):5151. doi: 10.3390/ijms23095151. PMID: 35563538; PMCID: PMC9105235.

56: Giurato G, Nassa G, Salvati A, Alexandrova E, Rizzo F, Nyman TA, Weisz A, Tarallo R. Quantitative mapping of RNA-mediated nuclear estrogen receptor β interactome in human breast cancer cells. Sci Data. 2018 Mar 6;5:180031. doi: 10.1038/sdata.2018.31. PMID: 29509190; PMCID: PMC5839158.

57: Haenig C, Atias N, Taylor AK, Mazza A, Schaefer MH, Russ J, Riechers SP, Jain S, Coughlin M, Fontaine JF, Freibaum BD, Brusendorf L, Zenkner M, Porras P, Stroedicke M, Schnoegl S, Arnsburg K, Boeddrich A, Pigazzini L, Heutink P, Taylor JP, Kirstein J, Andrade-Navarro MA, Sharan R, Wanker EE. Interactome Mapping Provides a Network of Neurodegenerative Disease Proteins and Uncovers Widespread Protein Aggregation in Affected Brains. Cell Rep. 2020 Aug 18;32(7):108050. doi: 10.1016/j.celrep.2020.108050. PMID: 32814053.

58: Yue Y, Liu J, Cui X, Cao J, Luo G, Zhang Z, Cheng T, Gao M, Shu X, Ma H, Wang F, Wang X, Shen B, Wang Y, Feng X, He C, Liu J. VIRMA mediates preferential m<sup>6</sup>A mRNA methylation in 3'UTR and near stop codon and associates with alternative polyadenylation. Cell Discov. 2018 Feb 27;4:10. doi: 10.1038/s41421-018-0019-0. PMID: 29507755; PMCID: PMC5826926.

60: Gall-Duncan T, Luo J, Jurkovic CM, Fischer LA, Fujita K, Deshmukh AL, Harding RJ, Tran S, Mehkary M, Li V, Leib DE, Chen R, Tanaka H, Mason AG, Lévesque D, Khan M, Razzaghi M, Prasolava T, Lanni S, Sato N, Caron MC, Panigrahi GB, Wang P, Lau R, Castel AL, Masson JY, Tippett L, Turner C, Spies M, La Spada AR, Campos EI, Curtis MA, Boisvert FM, Faull RLM, Davidson BL, Nakamori M, Okazawa H, Wold MS, Pearson CE. Antagonistic roles of canonical and Alternative-RPA in disease-associated tandem CAG repeat instability. Cell. 2023 Oct 26;186(22):4898-4919.e25. doi: 10.1016/j.cell.2023.09.008. Epub 2023 Oct 11. PMID: 37827155.

61: Havugimana PC, Goel RK, Phanse S, Youssef A, Padhorny D, Kotelnikov S, Kozakov D, Emili A. Scalable multiplex co-fractionation/mass spectrometry platform for accelerated protein interactome discovery. Nat Commun. 2022 Jul 13;13(1):4043. doi: 10.1038/s41467-022-31809-z. PMID: 35831314; PMCID: PMC9279285.

62: Cho NH, Cheveralls KC, Brunner AD, Kim K, Michaelis AC, Raghavan P, Kobayashi H, Savy L, Li JY, Canaj H, Kim JYS, Stewart EM, Gnann C, McCarthy F, Cabrera JP, Brunetti RM, Chhun BB, Dingle G, Hein MY, Huang B, Mehta SB, Weissman JS, Gómez-Sjöberg R, Itzhak DN, Royer LA, Mann M, Leonetti MD. OpenCell: Endogenous tagging for the cartography of human cellular organization. Science. 2022 Mar 11;375(6585):eabi6983. doi: 10.1126/science.abi6983. Epub 2022 Mar 11. PMID: 35271311; PMCID: PMC9119736.

63: Huttlin EL, Ting L, Bruckner RJ, Gebreab F, Gygi MP, Szpyt J, Tam S, Zarraga G, Colby G, Baltier K, Dong R, Guarani V, Vaites LP, Ordureau A, Rad R, Erickson BK, Wühr M, Chick J, Zhai B, Kolippakkam D, Mintseris J, Obar RA, Harris T, Artavanis-Tsakonas S, Sowa ME, De Camilli P, Paulo JA, Harper JW, Gygi SP. The BioPlex Network: A Systematic Exploration of the Human Interactome. Cell. 2015 Jul 16;162(2):425-440. doi: 10.1016/j.cell.2015.06.043. PMID: 26186194; PMCID: PMC4617211.

64: Ota T, Suzuki Y, Nishikawa T, Otsuki T, Sugiyama T, Irie R, Wakamatsu A, Hayashi K, Sato H, Nagai K, Kimura K, Makita H, Sekine M, Obayashi M, Nishi T, Shibahara T, Tanaka T, Ishii S, Yamamoto J, Saito K, Kawai Y, Isono Y, Nakamura Y, Nagahari K, Murakami K, Yasuda T, Iwayanagi T, Wagatsuma M, Shiratori A, Sudo H, Hosoiri T, Kaku Y, Kodaira H, Kondo H, Sugawara M, Takahashi M, Kanda K, Yokoi T, Furuya T, Kikkawa E, Omura Y, Abe K, Kamihara K, Katsuta N, Sato K, Tanikawa M, Yamazaki M, Ninomiya K, Ishibashi T, Yamashita H, Murakawa K, Fujimori K, Tanai H, Kimata M, Watanabe M, Hiraoka S, Chiba Y, Ishida S, Ono Y, Takiguchi S, Watanabe S, Yosida M, Hotuta T, Kusano J, Kanehori K, Takahashi-Fujii A, Hara H, Tanase TO, Nomura Y, Togiya S, Komai F, Hara R, Takeuchi K, Arita M, Imose N, Musashino K, Yuuki H, Oshima A, Sasaki N, Aotsuka S, Yoshikawa Y, Matsunawa H, Ichihara T, Shiohata N, Sano S, Moriya S, Momiyama H, Satoh N, Takami S, Terashima Y, Suzuki O, Nakagawa S, Senoh A, Mizoguchi H, Goto Y, Shimizu F, Wakebe H, Hishigaki H, Watanabe T, Sugiyama A, Takemoto M, Kawakami B, Yamazaki M, Watanabe K, Kumagai A, Itakura S, Fukuzumi Y, Fujimori Y, Komiyama M, Tashiro H, Tanigami A, Fujiwara T, Ono T, Yamada K, Fujii Y, Ozaki K, Hirao M, Ohmori Y, Kawabata A, Hikiji T, Kobatake N, Inagaki H, Ikema Y, Okamoto S, Okitani R, Kawakami T, Noguchi S, Itoh T, Shigeta K, Senba T, Matsumura K, Nakajima Y, Mizuno T, Morinaga M, Sasaki M, Togashi T, Oyama M, Hata H, Watanabe M, Komatsu T, Mizushima-Sugano J, Satoh T, Shirai Y, Takahashi Y, Nakagawa K, Okumura K, Nagase T, Nomura N, Kikuchi H, Masuho Y, Yamashita R,Nakai K, Yada T, Nakamura Y, Ohara O, Isogai T, Sugano S. Complete sequencing and characterization of 21,243 full-length human cDNAs. Nat Genet. 2004 Jan;36(1):40-5. doi: 10.1038/ng1285. Epub 2003 Dec 21. PMID: 14702039.

65: Huttlin EL, Bruckner RJ, Paulo JA, Cannon JR, Ting L, Baltier K, Colby G, Gebreab F, Gygi MP, Parzen H, Szpyt J, Tam S, Zarraga G, Pontano-Vaites L, Swarup S, White AE, Schweppe DK, Rad R, Erickson BK, Obar RA, Guruharsha KG, Li K, Artavanis-Tsakonas S, Gygi SP, Harper JW. Architecture of the human interactome defines protein communities and disease networks. Nature. 2017 May 25;545(7655):505-509. doi: 10.1038/nature22366. Epub 2017 May 17. PMID: 28514442; PMCID: PMC5531611.

66: Huttlin EL, Bruckner RJ, Navarrete-Perea J, Cannon JR, Baltier K, Gebreab F, Gygi MP, Thornock A, Zarraga G, Tam S, Szpyt J, Gassaway BM, Panov A, Parzen H, Fu S, Golbazi A, Maenpaa E, Stricker K, Guha Thakurta S, Zhang T, Rad R, Pan J, Nusinow DP, Paulo JA, Schweppe DK, Vaites LP, Harper JW, Gygi SP. Dual proteome- scale networks reveal cell-specific remodeling of the human interactome. Cell. 2021 May 27;184(11):3022-3040.e28. doi: 10.1016/j.cell.2021.04.011. Epub 2021 May 6. PMID: 33961781; PMCID: PMC8165030.

67: Gerhard DS, Wagner L, Feingold EA, Shenmen CM, Grouse LH, Schuler G, Klein SL, Old S, Rasooly R, Good P, Guyer M, Peck AM, Derge JG, Lipman D, Collins FS, Jang W, Sherry S, Feolo M, Misquitta L, Lee E, Rotmistrovsky K, Greenhut SF, Schaefer CF, Buetow K, Bonner TI, Haussler D, Kent J, Kiekhaus M, Furey T, Brent M, Prange C, Schreiber K, Shapiro N, Bhat NK, Hopkins RF, Hsie F, Driscoll T, Soares MB, Casavant TL, Scheetz TE, Brown-stein MJ, Usdin TB, Toshiyuki S, Carninci P, Piao Y, Dudekula DB, Ko MS, Kawakami K, Suzuki Y, Sugano S, Gruber CE, Smith MR, Simmons B, Moore T, Waterman R, Johnson SL, Ruan Y, Wei CL, Mathavan S, Gunaratne PH, Wu J, Garcia AM, Hulyk SW, Fuh E, Yuan Y, Sneed A, Kowis C, Hodgson A, Muzny DM, McPherson J, Gibbs RA, Fahey J, Helton E, Ketteman M, Madan A, Rodrigues S, Sanchez A, Whiting M, Madari A, Young AC, Wetherby KD, Granite SJ, Kwong PN, Brinkley CP, Pearson RL, Bouffard GG, Blakesly RW, Green ED, Dickson MC, Rodriguez AC, Grimwood J, Schmutz J, Myers RM, Butterfield YS, Griffith M, Griffith OL, Krzywinski MI, Liao N, Morin R, Palmquist D, Petrescu AS, Skalska U, Smailus DE, Stott JM, Schnerch A, Schein JE, Jones SJ, Holt RA, Baross A, Marra MA, Clifton S, Makowski KA, Bosak S, Malek J; MGC Project Team. The status, quality, and expansion of the NIH full-length cDNA project: the Mammalian Gene Collection (MGC). Genome Res. 2004 Oct;14(10B):2121-7. doi: 10.1101/gr.2596504. Erratum in: Genome Res. 2006 Jun;16(6):804. Morrin, Ryan [corrected to Morin, Ryan]. PMID: 15489334; PMCID: PMC528928.

68: Strausberg RL, Feingold EA, Grouse LH, Derge JG, Klausner RD, Collins FS, Wagner L, Shenmen CM, Schuler GD, Altschul SF, Zeeberg B, Buetow KH, Schaefer CF, Bhat NK, Hopkins RF, Jordan H, Moore T, Max SI, Wang J, Hsieh F, Diatchenko L, Marusina K, Farmer AA, Rubin GM, Hong L, Stapleton M, Soares MB, Bonaldo MF, Casavant TL, Scheetz TE, Brownstein MJ, Usdin TB, Toshiyuki S, Carninci P, Prange C, Raha SS, Loquellano NA, Peters GJ, Abramson RD, Mullahy SJ, Bosak SA, McEwan PJ, McKernan KJ, Malek JA, Gunaratne PH, Richards S, Worley KC, Hale S, Garcia AM, Gay LJ, Hulyk SW, Villalon DK, Muzny DM, Sodergren EJ, Lu X, Gibbs RA, Fahey J, Helton E, Ketteman M, Madan A, Rodrigues S, Sanchez A, Whiting M, Madan A, Young AC, Shevchenko Y, Bouffard GG, Blakesley RW, Touchman JW, Green ED, Dickson MC, Rodriguez AC, Grimwood J, Schmutz J, Myers RM, Butterfield YS, Krzywinski MI, Skalska U, Smailus DE, Schnerch A, Schein JE, Jones SJ, Marra MA; Mammalian Gene Collection Program Team. Generation and initial analysis of more than 15,000 full-length human and mouse cDNA sequences. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002 Dec 24;99(26):16899-903. doi: 10.1073/pnas.242603899. Epub 2002 Dec 11. PMID: 12477932; PMCID: PMC139241.

Zhang J, Ma J, Trinh RT, Heijnen CJ, Kavelaars A. An HDAC6 inhibitor reverses chemotherapy-induced mechanical hypersensitivity via an IL-10 and macrophage dependent pathway. Brain Behav Immun. 2022 Feb;100:287-296. doi: 10.1016/j.bbi.2021.12.005. Epub 2021 Dec 13. PMID: 34915156; PMCID: PMC8766942.

2: Lee SW, Yeon SK, Kim GW, Lee DH, Jeon YH, Yoo J, Kim SY, Kwon SH. HDAC6-Selective Inhibitor Overcomes Bortezomib Resistance in Multiple Myeloma. Int J Mol Sci. 2021 Jan 29;22(3):1341. doi: 10.3390/ijms22031341. PMID: 33572814; PMCID: PMC7866276.

3: Peng C, Gong X, Hu Z, Chen C, Jiang Z. Selective HDAC6 inhibitor TubA offers neuroprotection after intracerebral hemorrhage <i>via</i> inhibiting neuronal apoptosis. PeerJ. 2023 Apr 28;11:e15293. doi: 10.7717/peerj.15293. PMID: 37138816; PMCID: PMC10150719.

4: Auzmendi-Iriarte J, Saenz-Antoñanzas A, Mikelez-Alonso I, Carrasco-Garcia E, Tellaetxe-Abete M, Lawrie CH, Sampron N, Cortajarena AL, Matheu A. Characterization of a new small-molecule inhibitor of HDAC6 in glioblastoma. Cell Death Dis. 2020 Jun 2;11(6):417. doi: 10.1038/s41419-020-2586-x. PMID: 32488056; PMCID: PMC7265429.

5: Ruan Y, Wang L, Lu Y. HDAC6 inhibitor, ACY1215 suppress the proliferation and induce apoptosis of gallbladder cancer cells and increased the chemotherapy effect of gemcitabine and oxaliplatin. Drug Dev Res. 2021 Jun;82(4):598-604. doi: 10.1002/ddr.21780. Epub 2021 Jan 11. PMID: 33428788.

6: Nawar N, Bukhari S, Adile AA, Suk Y, Manaswiyoungkul P, Toutah K, Olaoye OO, Raouf YS, Sedighi A, Garcha HK, Hassan MM, Gwynne W, Israelian J, Radu TB, Geletu M, Abdeldayem A, Gawel JM, Cabral AD, Venugopal C, de Araujo ED, Singh SK, Gunning PT. Discovery of HDAC6-Selective Inhibitor NN-390 with <i>in Vitro</i> Efficacy in Group 3 Medulloblastoma. J Med Chem. 2022 Feb 24;65(4):3193-3217. doi: 10.1021/acs.jmedchem.1c01585. Epub 2022 Feb 4. PMID: 35119267.

7: Sun J, Wu W, Tang X, Zhang F, Ju C, Liu R, Liang Y, Yu B, Lv B, Guo Y, Zeng D, Tao X, Wang M, Zhang Z, Zhang C, Lv XB. HDAC6 inhibitor WT161 performs anti- tumor effect on osteosarcoma and synergistically interacts with 5-FU. Biosci Rep. 2021 Apr 30;41(4):BSR20203905. doi: 10.1042/BSR20203905. PMID: 33860796; PMCID: PMC8150159.

8: Karnam K, Sedmaki K, Sharma P, Routholla G, Goli S, Ghosh B, Venuganti VVK, Kulkarni OP. HDAC6 inhibitor accelerates wound healing by inhibiting tubulin mediated IL-1β secretion in diabetic mice. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2020 Nov 1;1866(11):165903. doi: 10.1016/j.bbadis.2020.165903. Epub 2020 Jul 23. PMID: 32712153.

9: Liu JR, Yu CW, Hung PY, Hsin LW, Chern JW. High-selective HDAC6 inhibitor promotes HDAC6 degradation following autophagy modulation and enhanced antitumor immunity in glioblastoma. Biochem Pharmacol. 2019 May;163:458-471. doi: 10.1016/j.bcp.2019.03.023. Epub 2019 Mar 15. PMID: 30885763.

10: Zhang J, Junigan JM, Trinh R, Kavelaars A, Heijnen CJ, Grace PM. HDAC6 Inhibition Reverses Cisplatin-Induced Mechanical Hypersensitivity via Tonic Delta Opioid Receptor Signaling. J Neurosci. 2022 Oct 19;42(42):7862-7874. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1182-22.2022. Epub 2022 Sep 12. PMID: 36096670; PMCID:

PMC9617617.

11 Nath B, Phaneuf D, Julien JP. Axonal Transport Defect in Gigaxonin Deficiency Rescued by Tubastatin A. Neurotherapeutics. 2023 Jul;20(4):1215-1228. doi: 10.1007/s13311-023-01393-1. Epub 2023 Jun 2. PMID: 37268847; PMCID: PMC10457258.

Chen PH, Hu J, Wu J, Huynh DT, Smith TJ, Pan S, Bisnett BJ, Smith AB, Lu A, Condon BM, Chi JT, Boyce M. Gigaxonin glycosylation regulates intermediate filament turnover and may impact giant axonal neuropathy etiology or treatment. JCI Insight. 2019 Nov 26;5(1):e127751. doi: 10.1172/jci.insight.127751. PMID: 31944090; PMCID: PMC7030874.

Park HM, Le L, Nguyen TT, Nam KH, Ordureau A, Lee JE, Nguyen TV. The CRL3gigaxonin ubiquitin ligase-USP15 pathway governs the destruction of neurofilament proteins. Proc Natl Acad Sci U S A. 2023 Nov 7;120(45):e2306395120. doi: 10.1073/pnas.2306395120. Epub 2023 Oct 30. PMID: 37903270; PMCID: PMC10636361.

Sames L, Moore A, Arnold R, Ekins S. Recommendations to enable drug development for inherited neuropathies: Charcot-Marie-Tooth and Giant Axonal Neuropathy. F1000Res. 2014 Apr 3;3:83. doi: 10.12688/f1000research.3751.2. PMID: 24860645; PMCID: PMC4023663.