

## **CM**

**Pharmacologie (12 h) : Mécanismes d'action des médicaments. Méthodes d'études de l'activité des médicaments. Pharmacométrie. Transmissions neuronales et hormonales : système nerveux autonome, GABA, dopamine, sérotonine, histamine, glutamate, peptides.**

## **TD**

**Pharmacologie (6 h) :**

**1 - Mécanismes d'action des médicaments.**

**2 – Pharmacométrie 1 : études de liaisons**

**3 – Pharmacométrie 2 : études fonctionnelles (caractérisation agoniste/antagoniste)**

**4 – Pharmacométrie 3 : applications numériques**

## **TP**

**Pharmacologie : diagnose vasculaire de drogues agissant sur le système nerveux autonome cardiovasculaire**

**TP1 : concepts généraux et prise en main du logiciel**

**TP2 : caractérisation des sympathomimétiques directs et indirects**

**TP3 : caractérisation des excitoganglionnaires et des des ganglioplégiques**

**TP4 : caractérisation des antagonistes alpha**

**TP5 : caractérisation des antagonistes bêta**

**TP6 : caractérisation des parasympathomimétiques et parasympatholytiques directs**

# MECANISMES D'ACTION DES MEDICAMENTS

## A - MEDICAMENTS A ACTION NON SPECIFIQUE

## B - MEDICAMENTS A ACTION SPECIFIQUE

### I - RECEPTEURS MEMBRANAIRES

#### 1 - GENERALITES SUR LES RECEPTEURS

#### 2 - CLASSIFICATION DES RECEPTEURS

#### 3 - RCPG

##### a) Récepteur $\beta$ -adrénergique

##### b) Récepteur faisant intervenir les phospholipides et le calcium

#### 4 - RECEPTEURS CANAUX

#### 5 - RECEPTEURS-ENZYMES

#### 6 - RECEPTEURS DIVERS

## II - RECEPTEURS INTRACELLULAIRES

### RECEPTEURS DES HORMONES STEROIDES ET THYROIDIENNES

## III - INHIBITION ENZYMATIQUE

## IV - MODIFICATION DE L' EQUILIBRE IONIQUE

#### 1 - Généralités

#### 2 - Echangeurs Ioniques

#### 3 - Pompes ioniques

#### 4 - Canaux ioniques

##### a) Classification des canaux ioniques

##### b) Paramètres caractérisant un canal ionique

##### c) Exemples

# MECANISMES D'ACTION DES MEDICAMENTS

## A - MEDICAMENTS A ACTION NON SPECIFIQUE

- ◇ PROPRIETES PHYSICOCHEMIQUES
- ◇ ACTIVITE A FORTES DOSES
- ◇ ANTI-ACIDES
- ◇ DIURETIQUES OSMOTIQUES

## B - MEDICAMENTS A ACTION SPECIFIQUE

- ◇ RECEPTEUR MEMBRANAIRE OU INTRACELLULAIRE
- ◇ ENZYME
- ◇ CANAL IONIQUE

# MECANISMES D'ACTION DES MEDICAMENTS

## A - MEDICAMENTS A ACTION NON SPECIFIQUE

## B - MEDICAMENTS A ACTION SPECIFIQUE

### I - RECEPTEURS MEMBRANAIRES

#### 1 - GENERALITES SUR LES RECEPTEURS

#### 2 - CLASSIFICATION DES RECEPTEURS

#### 3 - RCPG

a) Récepteur  $\beta$ -adrénergique

b) Récepteur faisant intervenir les phospholipides et le calcium

#### 4 - RECEPTEURS CANAUX

#### 5 - RECEPTEURS-ENZYMES

#### 6 - RECEPTEURS DIVERS

## II - RECEPTEURS INTRACELLULAIRES

### RECEPTEURS DES HORMONES STEROIDES ET THYROIDIENNES

## III - INHIBITION ENZYMATIQUE

## IV - MODIFICATION DE L' EQUILIBRE IONIQUE

### 1 - Généralités

### 2 - Echangeurs Ioniques

### 3 - Pompes ioniques

### 4 - Canaux ioniques

a) Classification des canaux ioniques

b) Paramètres caractérisant un canal ionique

c) Exemples

## 1 - GENERALITES SUR LES RECEPTEURS

- ◇ Structure macromoléculaire, Ligand, Réponse
- ◇ Liaisons de faible énergie, réversibles
- ◇ Complémentarité de structure entre récepteur et ligand
- ◇ Analogie de structure entre médicament et ligand endogène
  
- ◇ Spécificité
- ◇ Saturabilité
- ◇ Compétition
  
- ◇ Affinité
- ◇ Agoniste
- ◇ Activité intrinsèque
- ◇ Antagoniste

# MECANISMES D'ACTION DES MEDICAMENTS

## A - MEDICAMENTS A ACTION NON SPECIFIQUE

## B - MEDICAMENTS A ACTION SPECIFIQUE

### I - RECEPTEURS MEMBRANAIRES

#### 1 - GENERALITES SUR LES RECEPTEURS

#### 2 - CLASSIFICATION DES RECEPTEURS

#### 3 - RCPG

a) Récepteur  $\beta$ -adrénergique

b) Récepteur faisant intervenir les phospholipides et le calcium

#### 4 - RECEPTEURS CANAUX

#### 5 - RECEPTEURS-ENZYMES

#### 6 - RECEPTEURS DIVERS

## II - RECEPTEURS INTRACELLULAIRES

### RECEPTEURS DES HORMONES STEROIDES ET THYROIDIENNES

### III - INHIBITION ENZYMATIQUE

### IV - MODIFICATION DE L' EQUILIBRE IONIQUE

#### 1 - Généralités

#### 2 - Echangeurs Ioniques

#### 3 - Pompes ioniques

#### 4 - Canaux ioniques

a) Classification des canaux ioniques

b) Paramètres caractérisant un canal ionique

c) Exemples

## 2 - CLASSIFICATION DES RECEPTEURS MEMBRANAIRES

- ◇ Récepteurs monomériques à 7 hélices transmembranaires et couplés à une protéine G: RCPG.
- ◇ Récepteurs polymériques incluant un canal ionique.
- ◇ Récepteurs-enzymes.
- ◇ Groupe de récepteurs hétérogènes

- ◇ Ligands hydrophiles
- ◇ Phénomènes de transduction
  - Biochimiques
  - Ioniques
  - Mixtes

# MECANISMES D'ACTION DES MEDICAMENTS

## A - MEDICAMENTS A ACTION NON SPECIFIQUE

## B - MEDICAMENTS A ACTION SPECIFIQUE

### I - RECEPTEURS MEMBRANAIRES

#### 1 - GENERALITES SUR LES RECEPTEURS

#### 2 - CLASSIFICATION DES RECEPTEURS

#### 3 - RCPG

a) Récepteur  $\beta$ -adrénergique

b) Récepteur faisant intervenir les phospholipides et le calcium

#### 4 - RECEPTEURS CANAUX

#### 5 - RECEPTEURS-ENZYMES

#### 6 - RECEPTEURS DIVERS

## II - RECEPTEURS INTRACELLULAIRES

### RECEPTEURS DES HORMONES STEROIDES ET THYROIDIENNES

## III - INHIBITION ENZYMATIQUE

## IV - MODIFICATION DE L' EQUILIBRE IONIQUE

### 1 - Généralités

### 2 - Echangeurs Ioniques

### 3 - Pompes ioniques

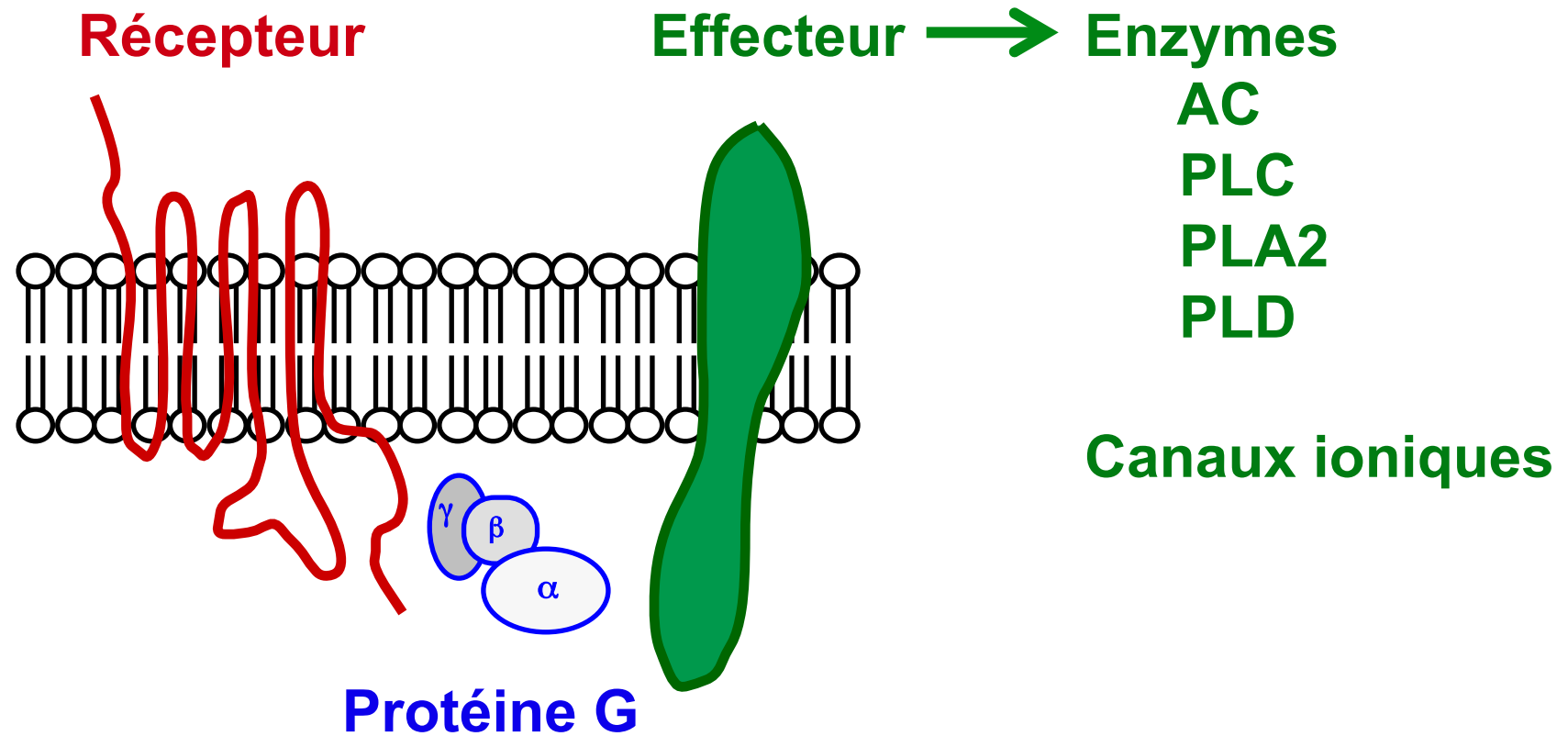
### 4 - Canaux ioniques

a) Classification des canaux ioniques

b) Paramètres caractérisant un canal ionique

c) Exemples



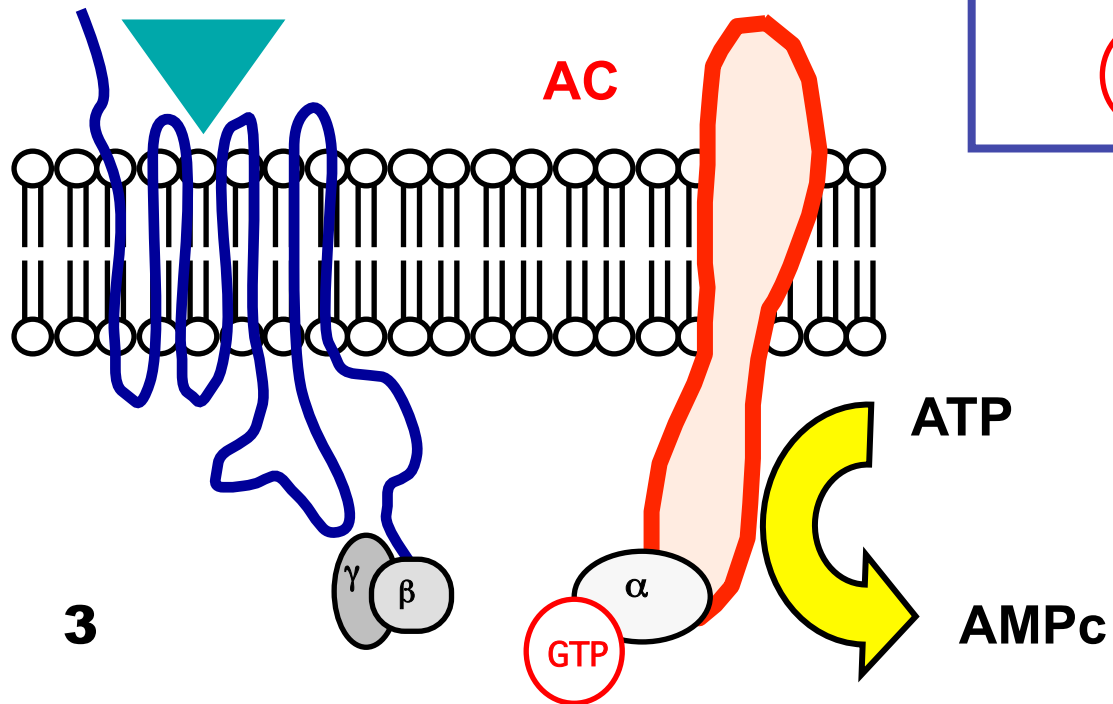
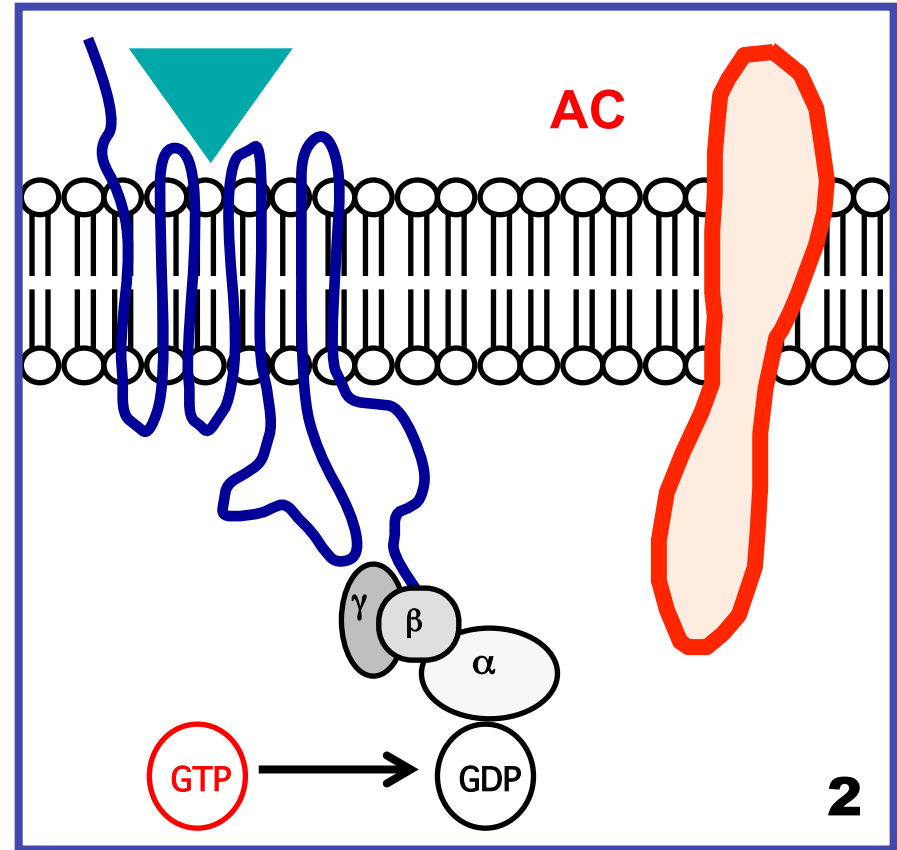
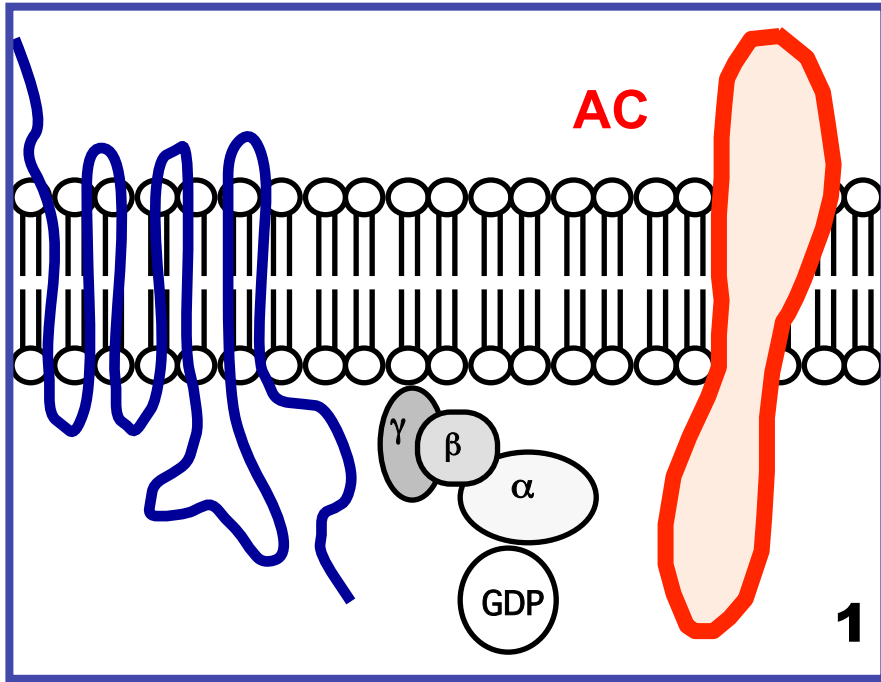


<p><b>Ligands :</b></p> <p><b>Petites molécules</b></p> <p><b>Nad, Ad, ACH, Dopamine, Histamine</b></p> <p><b>Leucotriènes, Prostaglandines,</b></p> <p><b>Sérotonine, GABA, Adénosine,</b></p> <p><b>Morphine, .....</b></p>	<p><b>Peptides</b></p> <p><b>Enképhalines, endorphines,</b></p> <p><b>Angiotensine, ....</b></p> <p><b>Protéines</b></p> <p><b>Vasopressine, Thrombine, ...</b></p> <p><b>Lumière, Agents olfactifs</b></p>
---	---

## RECEPTEURS METABOTROPES

### DEUX EXEMPLES

- ◇ Récepteur  $\beta$  adrénergique (Nad, Ad)  
couplé à l'AC
- ◇ Récepteur H1 de l'Histamine  
couplé à la PLC



Protéine G : Gs

Sous unité  $\alpha$  :  $\alpha_s$

AMPc → PKA

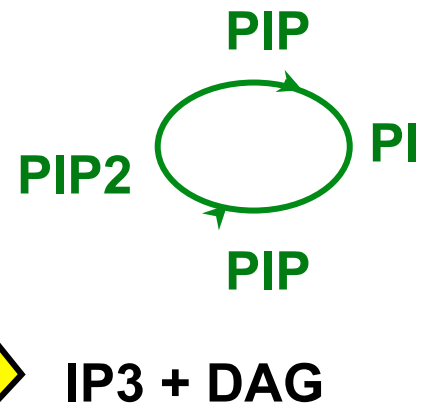
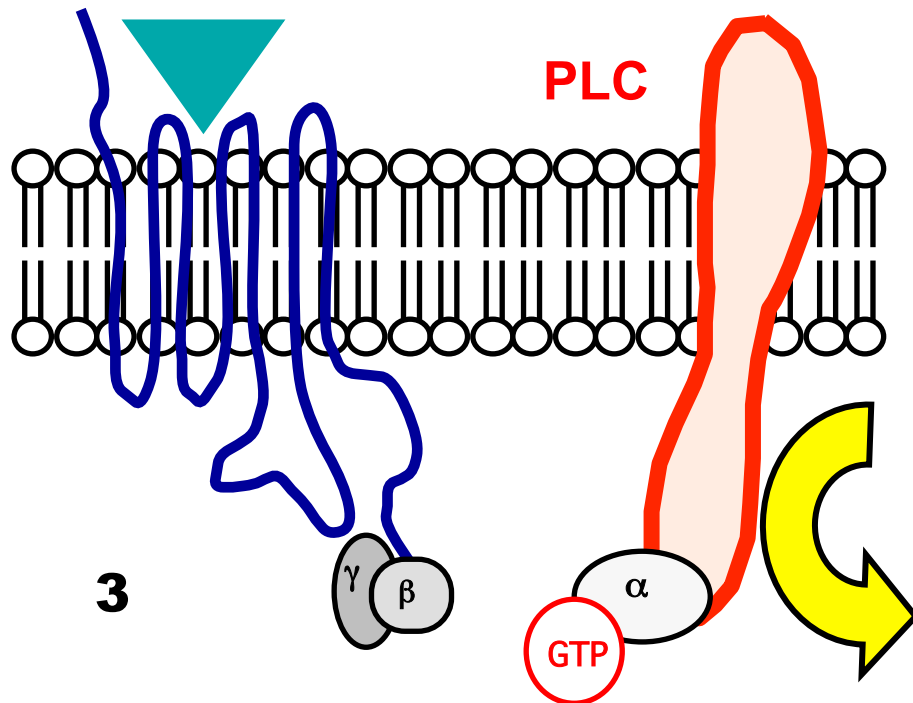
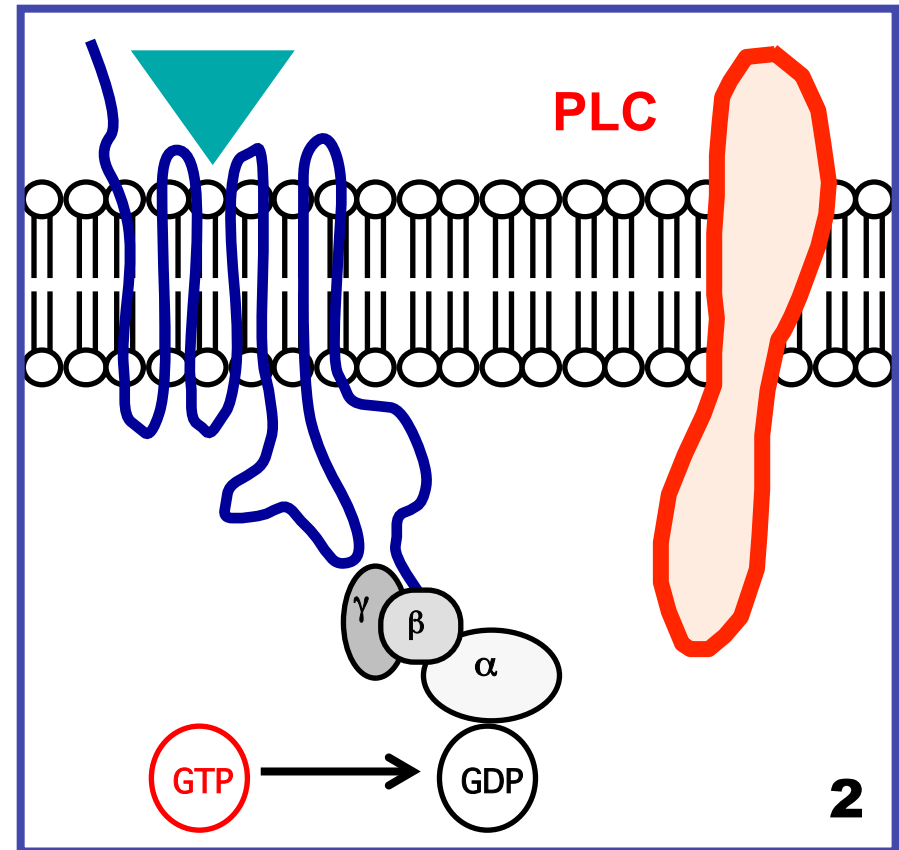
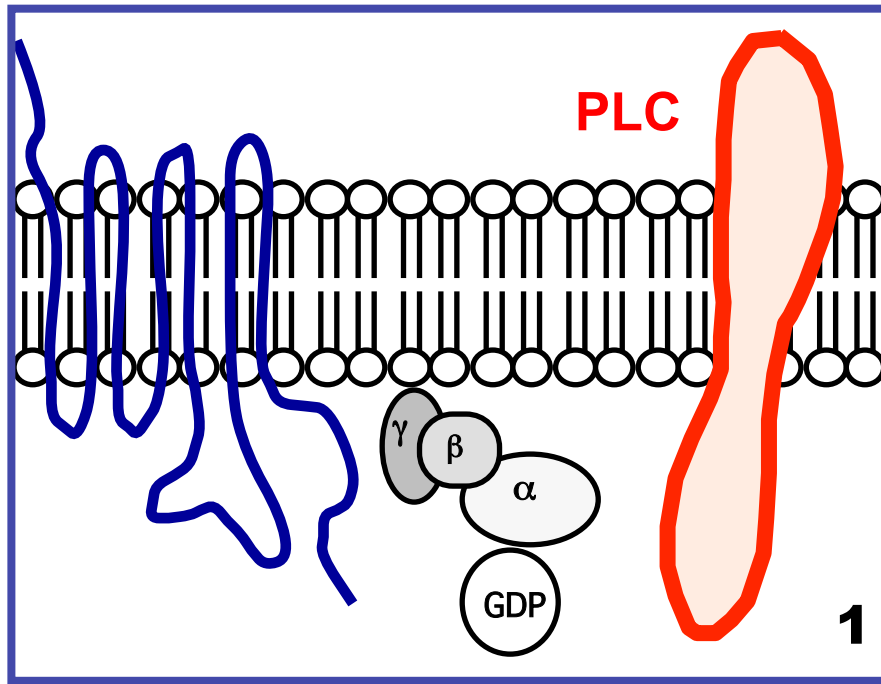


- Kinase/phosphatase des chaînes légères de la myosine
- Echangeur sodium calcium (Sortie de calcium de la cellule)
- Sodium potassium ATPase (Sortie de calcium de la cellule)
- Calcium ATPase membranaire (Sortie de calcium de la cellule)
- Calcium ATPase du réticulum (séquestration de calcium)
- Inhibe l'activité de la phospholipase C



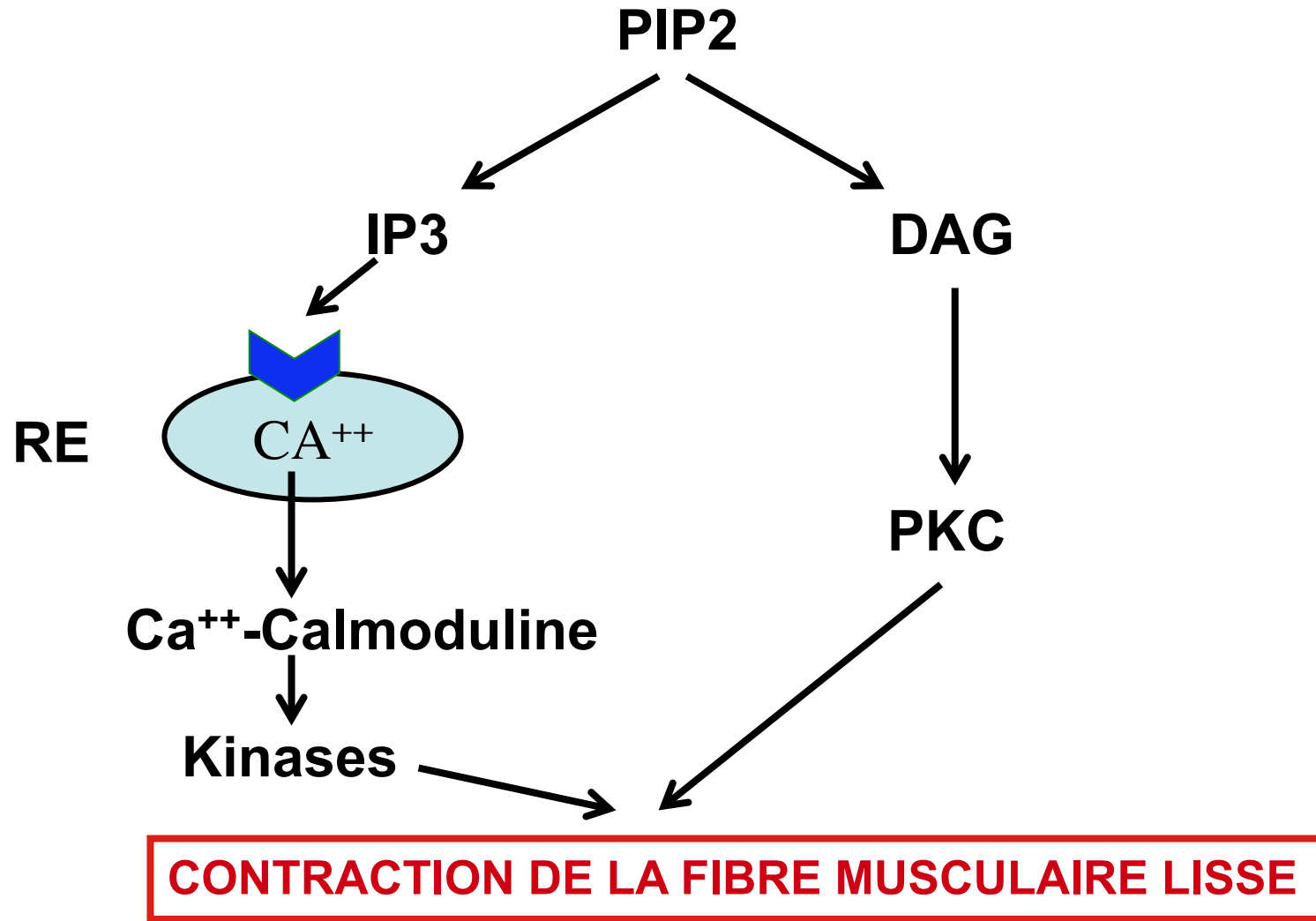
**RELAXATION DE LA FIBRE MUSCULAIRE LISSE**

Autre action si récepteur présent dans d'autres types cellulaires



**Protéine G : Gq**

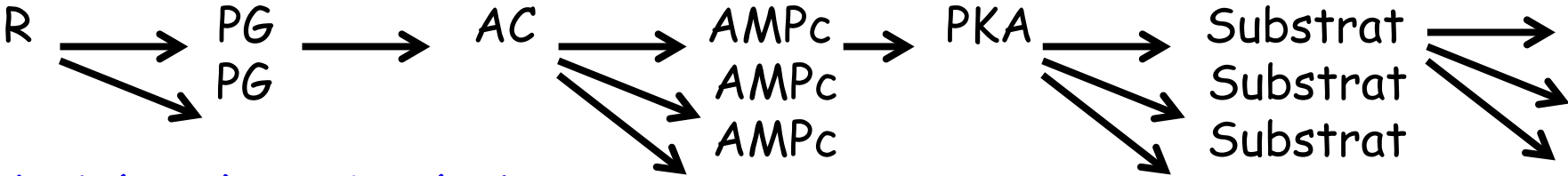
**Sous unité  $\alpha$  :  $\alpha_q$**



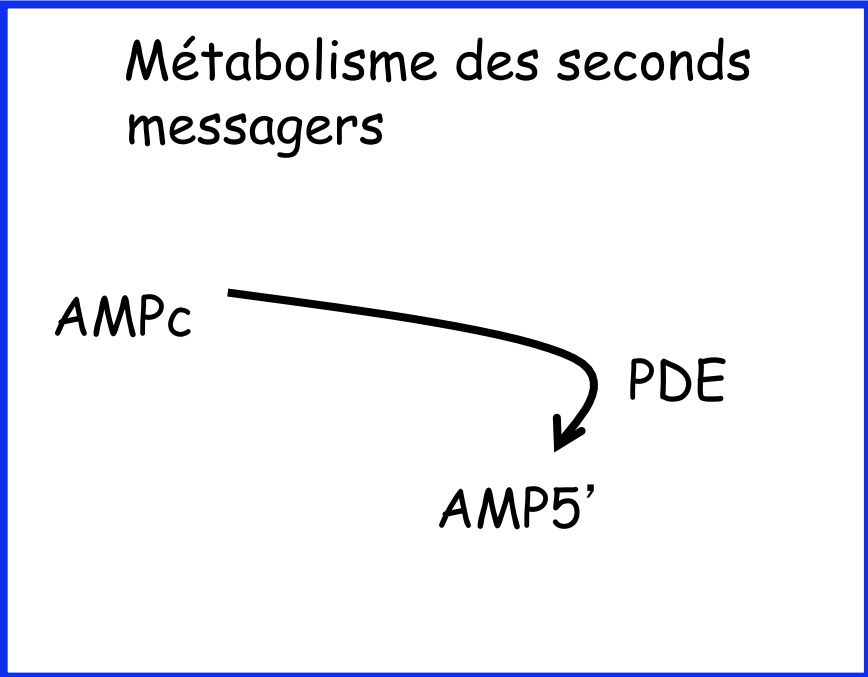
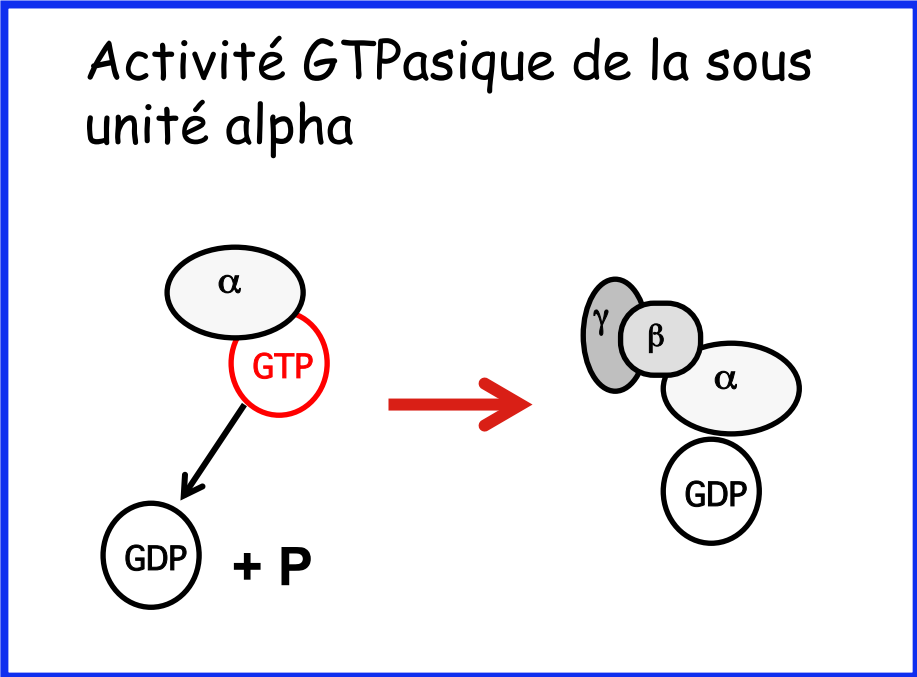
Autre action si récepteur présent dans d'autres types cellulaires

# INTERET DU SYSTEME

## ◇ Amplification du signal



## ◇ Phénomènes de régulation



## EXEMPLES DE COUPLAGE

### ◇ Adénosine

Récepteur	Protéine G	Effecteur	Messenger
A1	Gi	AC	AMPc (-)
A2	Gs	AC	AMPc (+)

### ◇ Adrénaline, Noradrenaline

Récepteur	Protéine G	Effecteur	Messenger
$\alpha 1$	Gq	PLC	IP3 - DAG
$\alpha 2$	Gi	AC	AMPc (-)
$\beta 1, \beta 2, \beta 3$	Gs	AC	AMPc (+)

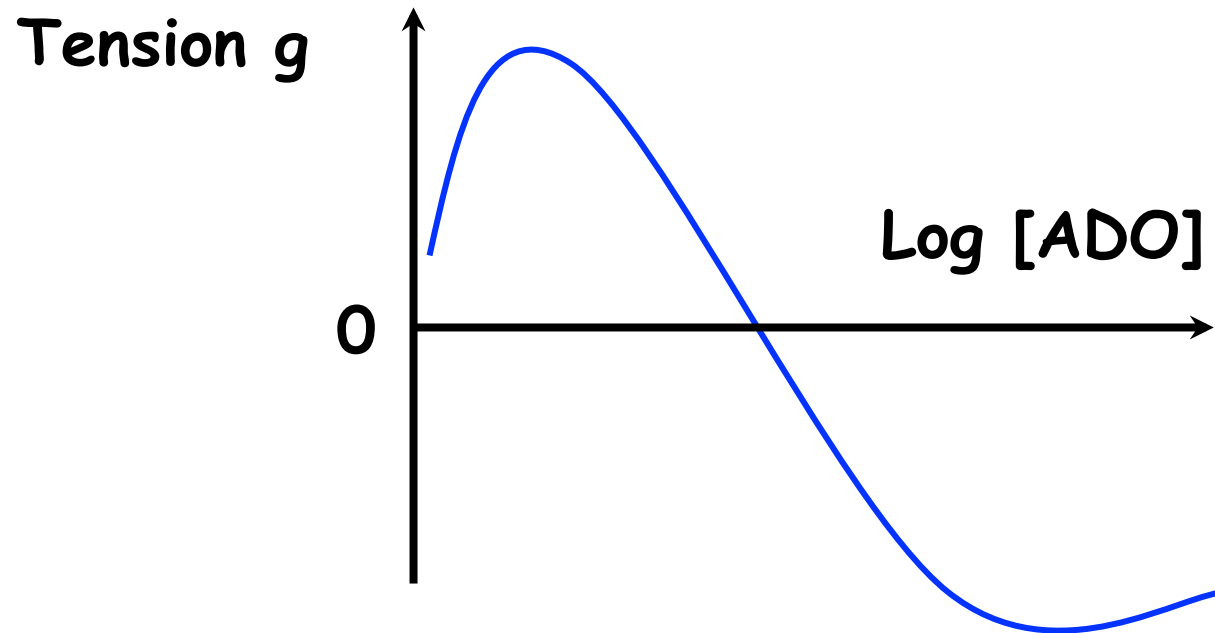
### ◇ Dopamine

Récepteur	Protéine G	Effecteur	Messenger
D1	Gs	AC	AMPc (+)
D2	Gi	AC	AMPc (-)
D4	Gi	AC	AMPc (-)
D5	Gs	AC	AMPc (+)



# ADENOSINE ET MUSCLE LISSE PULMONAIRE

◇ Cobaye : trachée isolée effet sur le tonus de base



- contraction: récepteur A1 (  $\Downarrow$ AMPC) )
- relaxation: récepteur A2 (  $\Uparrow$ AMPC) )

## EXEMPLES DE COUPLAGE

### ◇ Adénosine

Récepteur	Protéine G	Effecteur	Messenger
A1	Gi	AC	AMPc (-)
A2	Gs	AC	AMPc (+)

### ◇ Adrénaline, Noradrenaline

Récepteur	Protéine G	Effecteur	Messenger
$\alpha 1$	Gq	PLC	IP3 - DAG
$\alpha 2$	Gi	AC	AMPc (-)
$\beta 1, \beta 2, \beta 3$	Gs	AC	AMPc (+)

### ◇ Dopamine

Récepteur	Protéine G	Effecteur	Messenger
D1	Gs	AC	AMPc (+)
D2	Gi	AC	AMPc (-)
D4	Gi	AC	AMPc (-)
D5	Gs	AC	AMPc (+)

# MECANISMES D'ACTION DES MEDICAMENTS

## A - MEDICAMENTS A ACTION NON SPECIFIQUE

## B - MEDICAMENTS A ACTION SPECIFIQUE

### I - RECEPTEURS MEMBRANAIRES

#### 1 - GENERALITES SUR LES RECEPTEURS

#### 2 - CLASSIFICATION DES RECEPTEURS

#### 3 - RCPG

a) Récepteur  $\beta$ -adrénergique

b) Récepteur faisant intervenir les phospholipides et le calcium

#### 4 - RECEPTEURS CANAUX

#### 5 - RECEPTEURS-ENZYMES

#### 6 - RECEPTEURS DIVERS

## II - RECEPTEURS INTRACELLULAIRES

### RECEPTEURS DES HORMONES STEROIDES ET THYROIDIENNES

## III - INHIBITION ENZYMATIQUE

## IV - MODIFICATION DE L' EQUILIBRE IONIQUE

#### 1 - Généralités

#### 2 - Echangeurs Ioniques

#### 3 - Pompes ioniques

#### 4 - Canaux ioniques

a) Classification des canaux ioniques

b) Paramètres caractérisant un canal ionique

c) Exemples

## RECEPTEURS POLYMERIQUES INCLUANT UN CANAL IONIQUE

### Récepteur ionotrope

canaux ioniques activés directement par un médiateur:

MOC: mediator operated channel

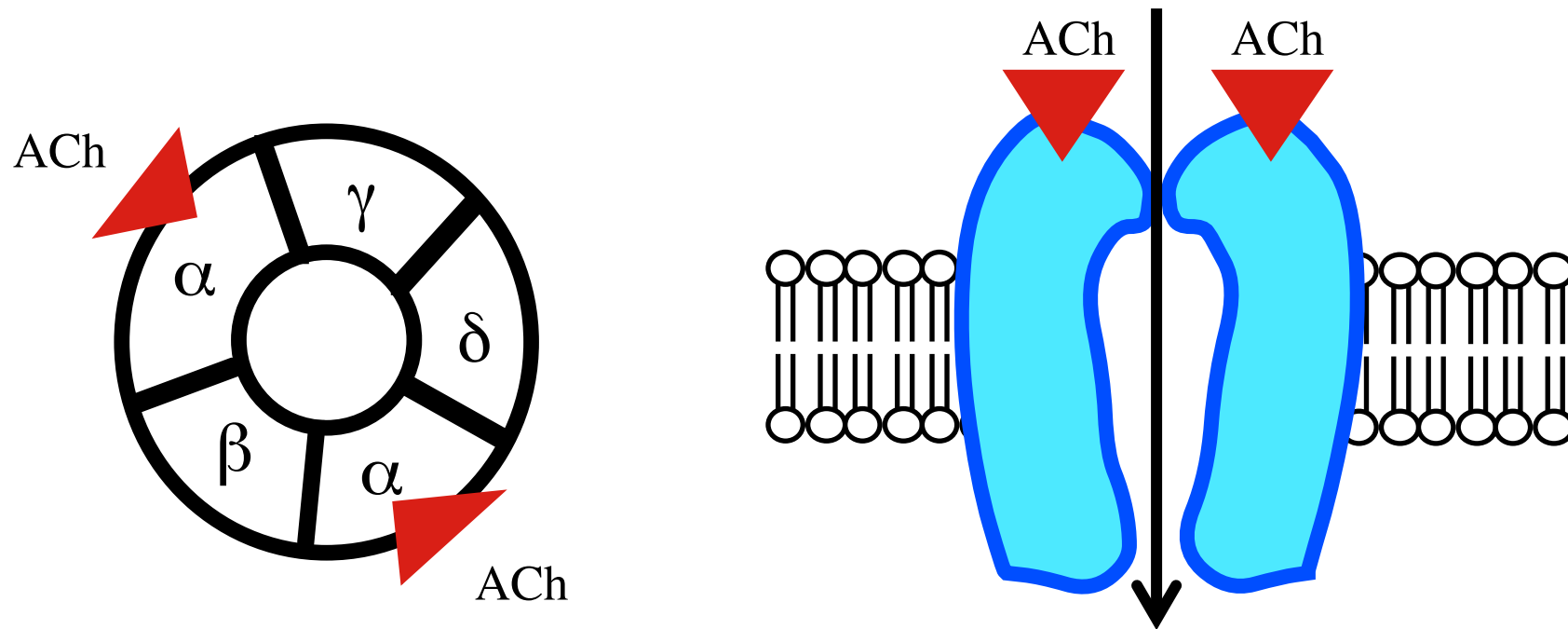
Exemples de tels récepteurs:

- récepteur nicotinique de l'ACH : canal  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$
- récepteur GABA - A : canal  $\text{Cl}^-$
- récepteur  $5 \text{HT}_3$  :  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Mg}^{++}$
- récepteur des amino-acides neuroexcitateurs  
canal  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^+$ ,  $\text{K}^+$

## Exemple du récepteur nicotinique de l'Acétylcholine

ACh: médiateur du SN pΣ présente deux types d'effets

- effets muscariniques bloqués par l'atropine liés aux récepteurs M1 - M5
- effets nicotiques bloqués par les curares liés à l'activation du récepteur nicotinique : récepteur membranaire localisé au niveau du cerveau, des ganglions du SNA et dans le muscle squelettique



# MECANISMES D'ACTION DES MEDICAMENTS

## A - MEDICAMENTS A ACTION NON SPECIFIQUE

## B - MEDICAMENTS A ACTION SPECIFIQUE

### I - RECEPTEURS MEMBRANAIRES

#### 1 - GENERALITES SUR LES RECEPTEURS

#### 2 - CLASSIFICATION DES RECEPTEURS

#### 3 - RCPG

##### a) Récepteur $\beta$ -adrénergique

##### b) Récepteur faisant intervenir les phospholipides et le calcium

#### 4 - RECEPTEURS CANAUX

#### 5 - RECEPTEURS-ENZYMES

#### 6 - RECEPTEURS DIVERS

## II - RECEPTEURS INTRACELLULAIRES

### RECEPTEURS DES HORMONES STEROIDES ET THYROIDIENNES

## III - INHIBITION ENZYMATIQUE

## IV - MODIFICATION DE L' EQUILIBRE IONIQUE

#### 1 - Généralités

#### 2 - Echangeurs Ioniques

#### 3 - Pompes ioniques

#### 4 - Canaux ioniques

##### a) Classification des canaux ioniques

##### b) Paramètres caractérisant un canal ionique

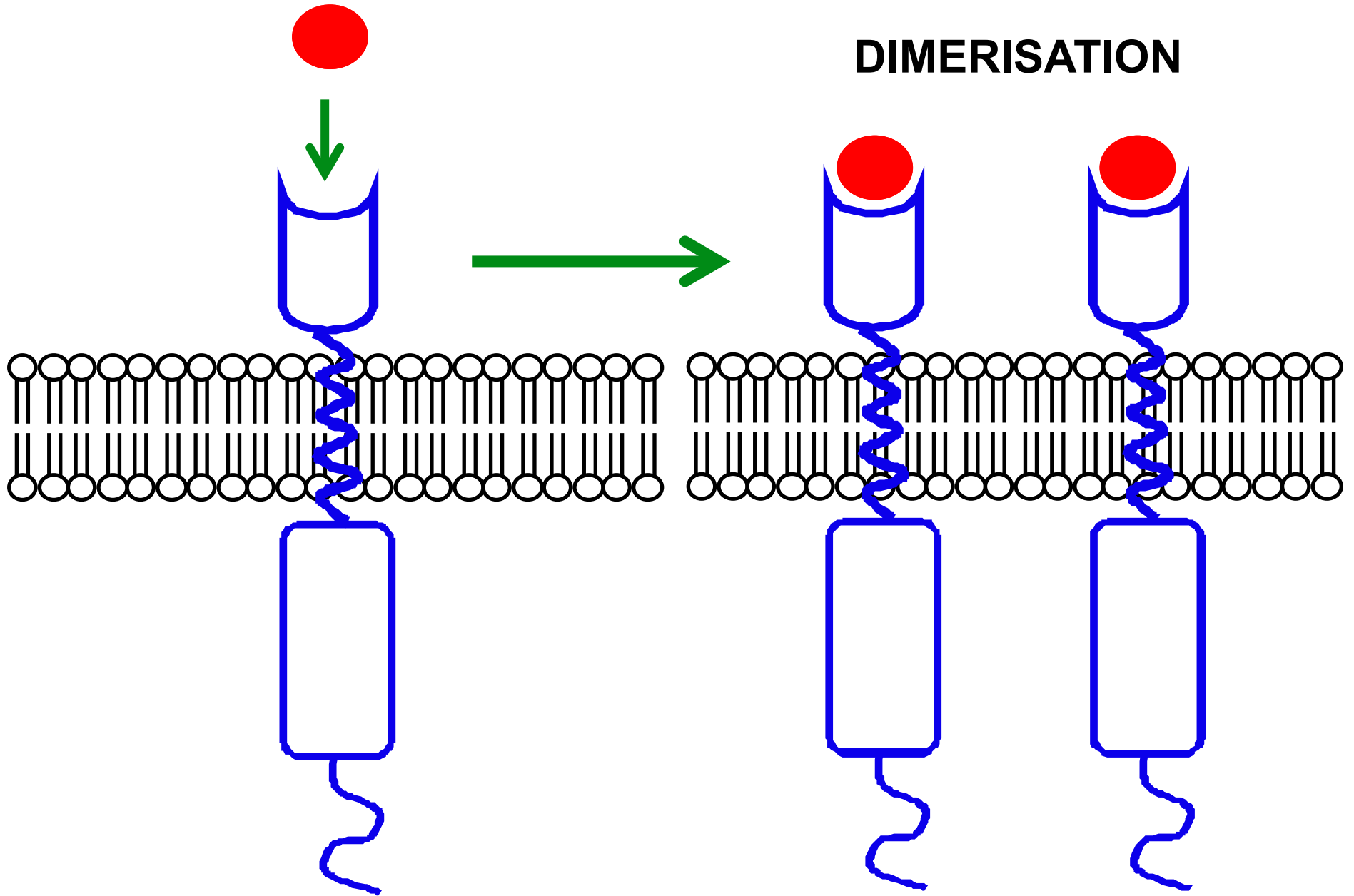
##### c) Exemples

## RECEPTEURS-ENZYMES

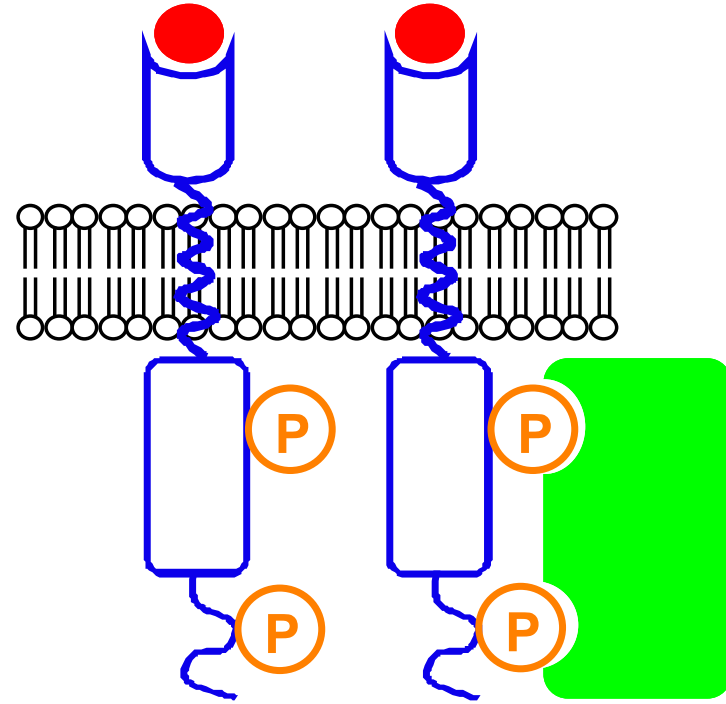
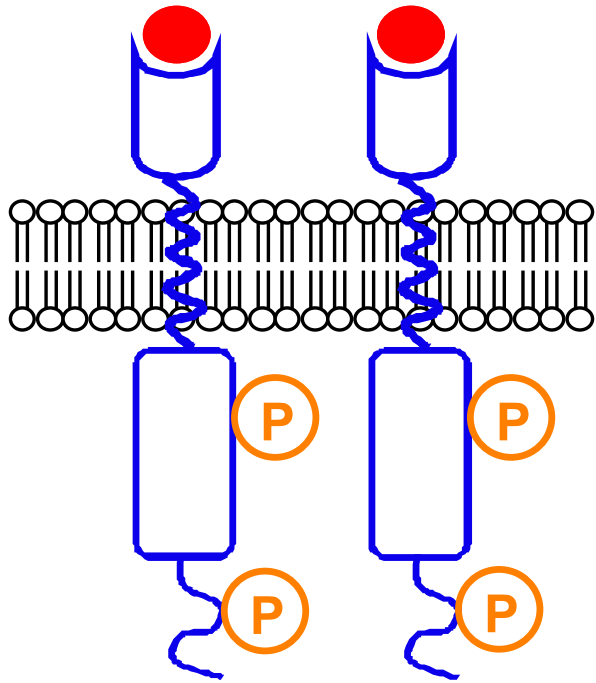
Récepteurs particuliers, caractérisés par une activité enzymatique :

- activité tyrosine-kinase:  
phosphorylation de résidus tyrosine
- activité tyrosine-phosphatase:  
déphosphorylation de résidus tyrosine
- activité guanylate cyclase  
 $\text{GTP} \longrightarrow \text{GMPc}$

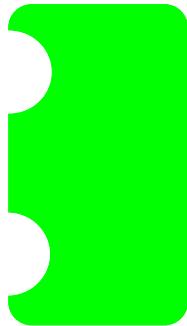
# DIMERISATION







Domaine SH<sub>2</sub>



Activation d'une enzyme

OU

Activation d'un facteur de transcription



Modification dans la transcription d'un gène

**REPONSE**

# MECANISMES D'ACTION DES MEDICAMENTS

## A - MEDICAMENTS A ACTION NON SPECIFIQUE

## B - MEDICAMENTS A ACTION SPECIFIQUE

### I - RECEPTEURS MEMBRANAIRES

#### 1 - GENERALITES SUR LES RECEPTEURS

#### 2 - CLASSIFICATION DES RECEPTEURS

#### 3 - RCPG

##### a) Récepteur $\beta$ -adrénergique

##### b) Récepteur faisant intervenir les phospholipides et le calcium

#### 4 - RECEPTEURS CANAUX

#### 5 - RECEPTEURS-ENZYMES

#### 6 - RECEPTEURS DIVERS

## II - RECEPTEURS INTRACELLULAIRES

### RECEPTEURS DES HORMONES STEROIDES ET THYROIDIENNES

## III - INHIBITION ENZYMATIQUE

## IV - MODIFICATION DE L' EQUILIBRE IONIQUE

#### 1 - Généralités

#### 2 - Echangeurs Ioniques

#### 3 - Pompes ioniques

#### 4 - Canaux ioniques

##### a) Classification des canaux ioniques

##### b) Paramètres caractérisant un canal ionique

##### c) Exemples

## RECEPTEURS DIVERS

Groupe hétérogène de récepteurs à une seule hélice  
 $\alpha$  Transmembranaire

Médiateurs concernés

- IGE
- Interleukine
- Hormone de croissance

# MECANISMES D'ACTION DES MEDICAMENTS

## A - MEDICAMENTS A ACTION NON SPECIFIQUE

## B - MEDICAMENTS A ACTION SPECIFIQUE

### I - RECEPTEURS MEMBRANAIRES

#### 1 - GENERALITES SUR LES RECEPTEURS

#### 2 - CLASSIFICATION DES RECEPTEURS

#### 3 - RCPG

##### a) Récepteur $\beta$ -adrénergique

##### b) Récepteur faisant intervenir les phospholipides et le calcium

#### 4 - RECEPTEURS CANAUX

#### 5 - RECEPTEURS-ENZYMES

#### 6 - RECEPTEURS DIVERS

## II - RECEPTEURS INTRACELLULAIRES

### RECEPTEURS DES HORMONES STEROIDES ET THYROIDIENNES

### III - INHIBITION ENZYMATIQUE

### IV - MODIFICATION DE L' EQUILIBRE IONIQUE

#### 1 - Généralités

#### 2 - Echangeurs Ioniques

#### 3 - Pompes ioniques

#### 4 - Canaux ioniques

##### a) Classification des canaux ioniques

##### b) Paramètres caractérisant un canal ionique

##### c) Exemples

# RECEPTEURS DES HORMONES THYROÏDIENNES ET STEROÏDES

Caractéristique commune :

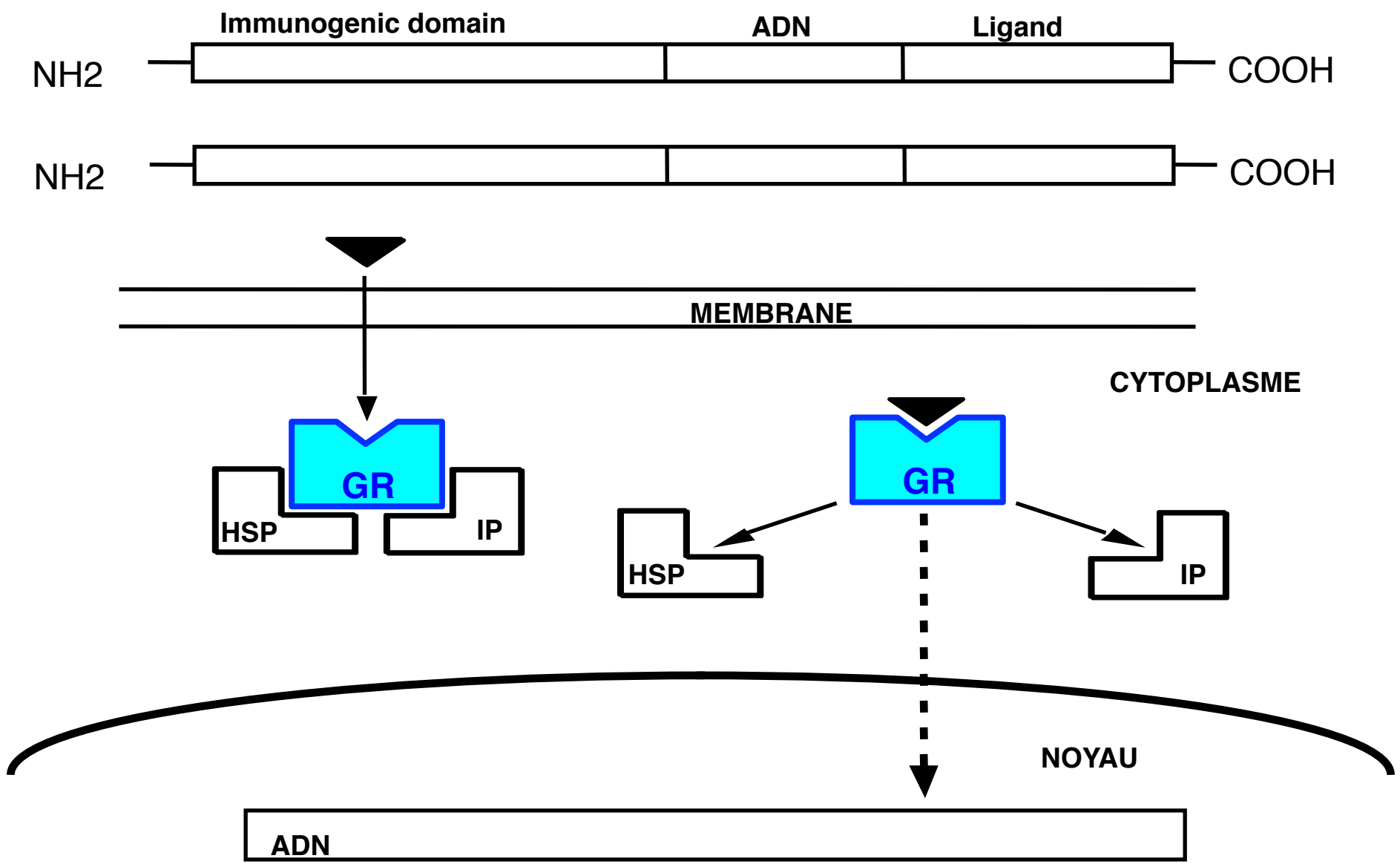
ligands hydrophobes d'où passage transmembranaire et action au niveau d'un site intracellulaire.

Médiateurs

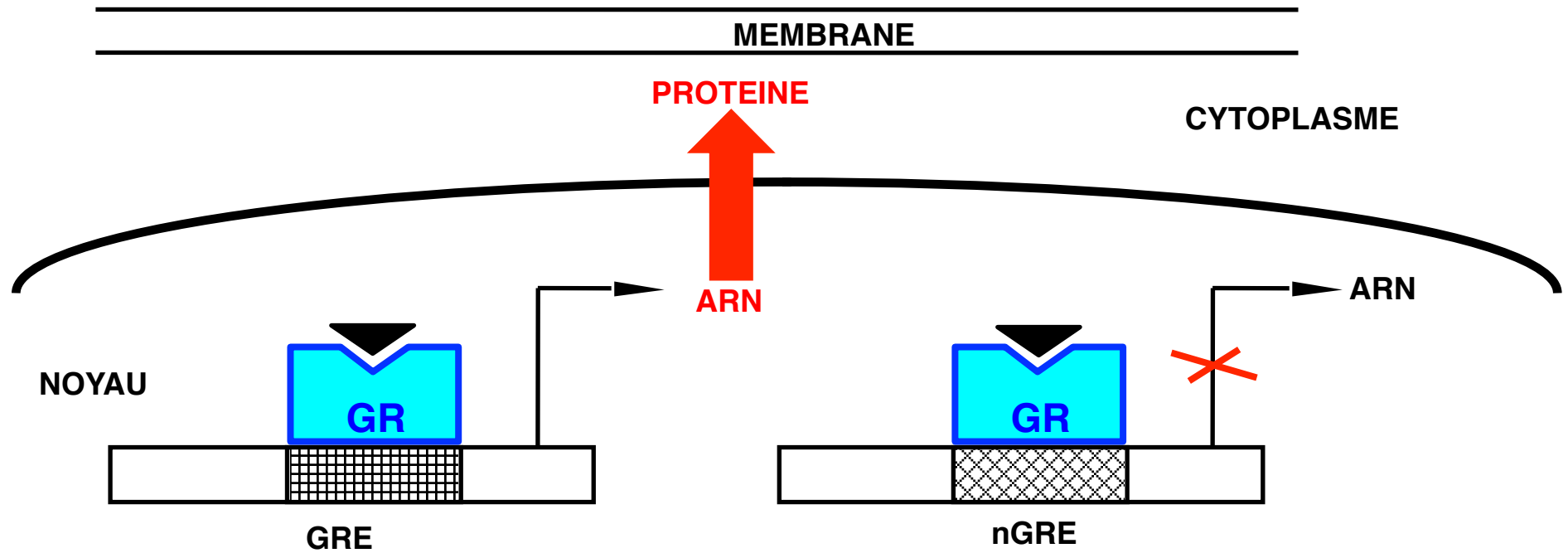
- Hormones stéroïdes :
  - oestrogènes
  - androgènes
  - progestérone
  - glucocorticoïdes: cortisol, cortisone, corticostérone, dexaméthasone
  - minéralocorticoïdes: aldostérone
- Hormones thyroïdiennes
- 2 vitamines : vit A et D: structure pseudo-stéroïde

Récepteur protéique polymérique constitué soit de sous unités identiques (androgènes), soit de sous unités différentes (progestérone) et présentant plusieurs domaines fonctionnels :

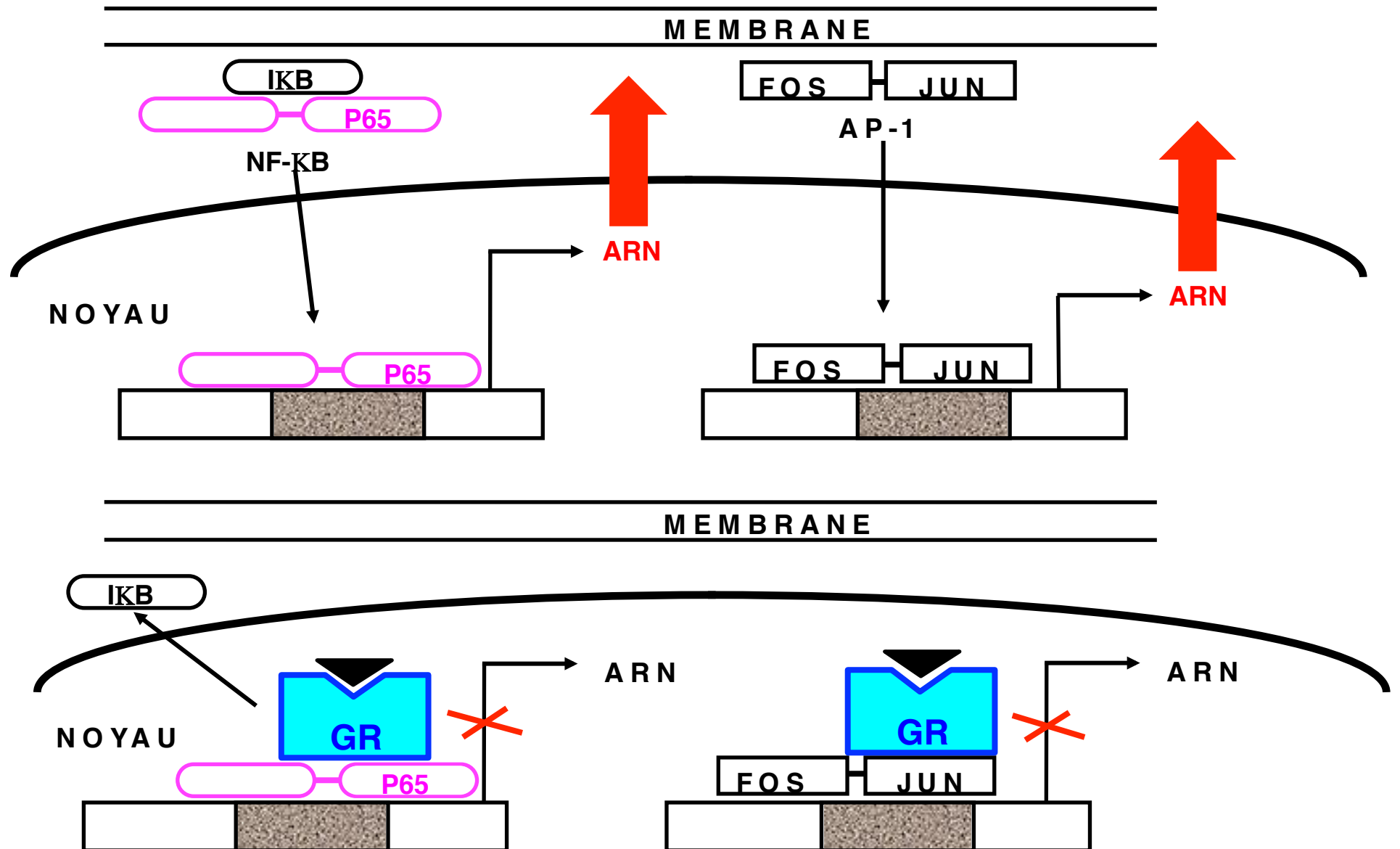
Exemple du récepteur des glucocorticoïdes



# ACTION TRANSCRIPTIONNELLE DIRECTE



# ACTION TRANSCRIPTIONNELLE INDIRECTE





## EXPRESSION ANTI-INFLAMMATOIRE ET IMMUNOSUPPRESSIVE DE CES EFFETS TRANSCRIPTIONNELS

- ◇ Synthèse de lipocortine-1 : protéine anti-inflammatoire par inhibition de la phospholipase A2 (leuco, PG, PAF)
- ◇ Inhibition des voies transcriptionnelles NF-KB et AP-1
- ◇ Inhibition de la transcription de certaines cytokines : IL-1, IL-3, IL-6
- ◇ Inhibition de la synthèse de certains récepteurs (IL-2)
- ◇ Inhibition de l'expression de molécules d'adhésion I-CAM1, E-sélectine
- ◇ Inhibition du gène de la COX2, (5-LO ?)
- ◇ Induction de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et de l'endopeptidase neutre (catabolisme de la bradykinine, médiateur impliqué dans les réactions inflammatoires et douloureuses)
- ◇ Inhibition du gène de la NOS (NO source de radicaux libres)
- ◇ Augmentation de l'expression du gène des récepteurs  $\beta 2$
- ◇ Diminution de l'expression du gène du récepteur NK1

## EFFETS SECONDAIRES

- ◇ Surtout marqués après administration systémique de longue durée
- ◇ Syndrome de cushing (redistribution des lipides au niveau de la face), œdème, hypokaliémie, HTA, aggravation d'un diabète, atrophie musculaire, ostéoporose, troubles de la croissance (chez l'enfant)
- ◇ Insuffisance surrénalienne à l'arrêt du traitement
- ◇ Troubles neuropsychiques (nervosité, insomnie, ...)
- ◇ Troubles oculaires (cataracte, glaucome)
- ◇ Troubles digestifs (ulcère, ...)
- ◇ Augmentation du risque infectieux

# MECANISMES D'ACTION DES MEDICAMENTS

## A - MEDICAMENTS A ACTION NON SPECIFIQUE

## B - MEDICAMENTS A ACTION SPECIFIQUE

### I - RECEPTEURS MEMBRANAIRES

#### 1 - GENERALITES SUR LES RECEPTEURS

#### 2 - CLASSIFICATION DES RECEPTEURS

#### 3 - RCPG

##### a) Récepteur $\beta$ -adrénergique

##### b) Récepteur faisant intervenir les phospholipides et le calcium

#### 4 - RECEPTEURS CANAUX

#### 5 - RECEPTEURS-ENZYMES

#### 6 - RECEPTEURS DIVERS

## II - RECEPTEURS INTRACELLULAIRES

### RECEPTEURS DES HORMONES STEROIDES ET THYROIDIENNES

## III - INHIBITION ENZYMATIQUE

## IV - MODIFICATION DE L' EQUILIBRE IONIQUE

#### 1 - Généralités

#### 2 - Echangeurs Ioniques

#### 3 - Pompes ioniques

#### 4 - Canaux ioniques

##### a) Classification des canaux ioniques

##### b) Paramètres caractérisant un canal ionique

##### c) Exemples

# INHIBITION ENZYMATIQUE

Inhibiteurs enzymatiques:

Blocage d'un processus biochimique enzymatique.

Lieu de ce type de réaction: intracellulaire ou extracellulaire

Nombreuses classes thérapeutiques

Pas de caractéristiques générales

Liaisons plus ou moins réversibles

Antidépresseurs

MAO

Hypocholestérolémiant

HMG CoA réductase

hydroxy-méthyl-glutaryl-CoA

Antihypertenseurs

Enzyme de conversion

# MECANISMES D'ACTION DES MEDICAMENTS

## A - MEDICAMENTS A ACTION NON SPECIFIQUE

## B - MEDICAMENTS A ACTION SPECIFIQUE

### I - RECEPTEURS MEMBRANAIRES

#### 1 - GENERALITES SUR LES RECEPTEURS

#### 2 - CLASSIFICATION DES RECEPTEURS

#### 3 - RCPG

##### a) Récepteur $\beta$ -adrénergique

##### b) Récepteur faisant intervenir les phospholipides et le calcium

#### 4 - RECEPTEURS CANAUX

#### 5 - RECEPTEURS-ENZYMES

#### 6 - RECEPTEURS DIVERS

## II - RECEPTEURS INTRACELLULAIRES

### RECEPTEURS DES HORMONES STEROIDES ET THYROIDIENNES

## III - INHIBITION ENZYMATIQUE

## IV - MODIFICATION DE L' EQUILIBRE IONIQUE

### 1 - Généralités

### 2 - Echangeurs Ioniques

### 3 - Pompes ioniques

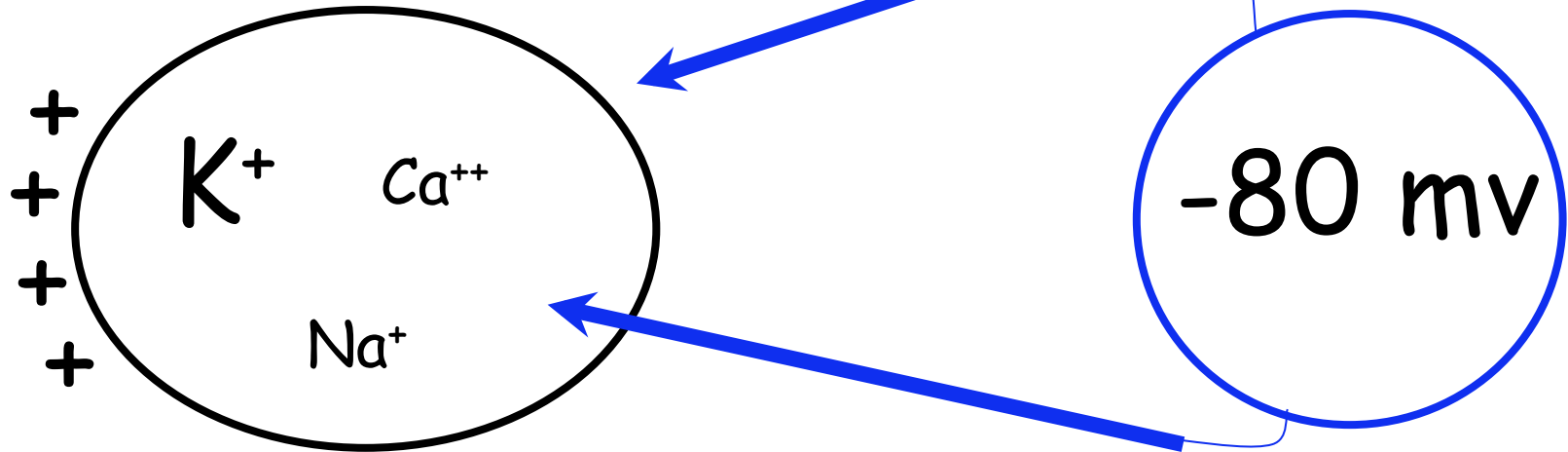
### 4 - Canaux ioniques

#### a) Classification des canaux ioniques

#### b) Paramètres caractérisant un canal ionique

#### c) Exemples

$\text{Na}^+$   $\text{K}^+$   $\text{Ca}^{++}$



	mM		
Intérieur			Extérieur
15	$\text{Na}^+$		145
135	$\text{K}^+$		5
0,0001	$\text{Ca}^{++}$		2
20	$\text{Cl}^-$		120

# MECANISMES D'ACTION DES MEDICAMENTS

## A - MEDICAMENTS A ACTION NON SPECIFIQUE

## B - MEDICAMENTS A ACTION SPECIFIQUE

### I - RECEPTEURS MEMBRANAIRES

#### 1 - GENERALITES SUR LES RECEPTEURS

#### 2 - CLASSIFICATION DES RECEPTEURS

#### 3 - RCPG

##### a) Récepteur $\beta$ -adrénergique

##### b) Récepteur faisant intervenir les phospholipides et le calcium

#### 4 - RECEPTEURS CANAUX

#### 5 - RECEPTEURS-ENZYMES

#### 6 - RECEPTEURS DIVERS

## II - RECEPTEURS INTRACELLULAIRES

### RECEPTEURS DES HORMONES STEROIDES ET THYROIDIENNES

## III - INHIBITION ENZYMATIQUE

## IV - MODIFICATION DE L' EQUILIBRE IONIQUE

#### 1 - Généralités

#### 2 - Echangeurs Ioniques

#### 3 - Pompes ioniques

#### 4 - Canaux ioniques

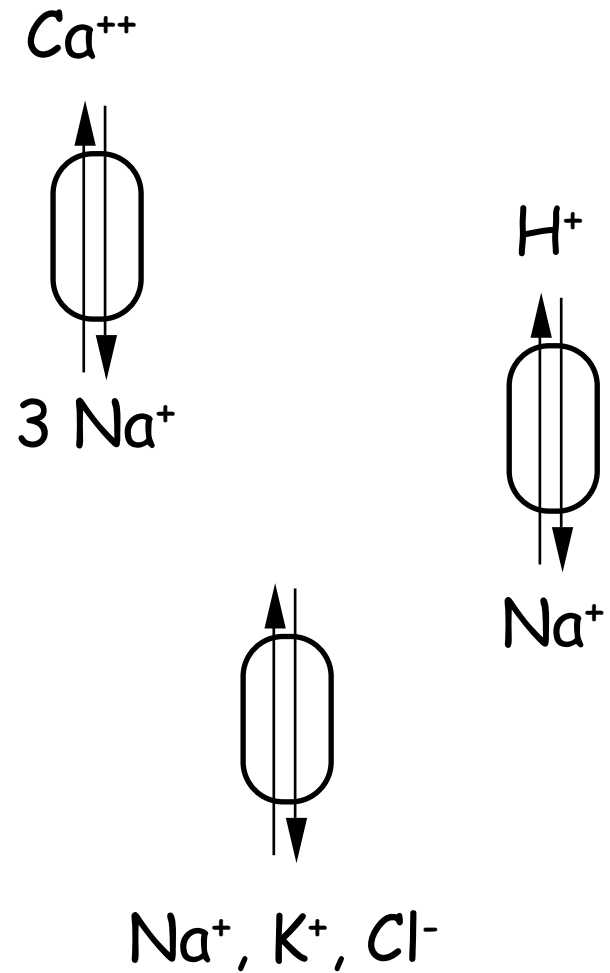
##### a) Classification des canaux ioniques

##### b) Paramètres caractérisant un canal ionique

##### c) Exemples

## ECHANGEURS IONIQUES

- ◇ L'échangeur  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$
- ◇ L'échangeur  $\text{Na}^+/\text{H}^+$
- ◇ Le cotransporteur  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$



**Pas d'activité ATPasique**



# MECANISMES D'ACTION DES MEDICAMENTS

## A - MEDICAMENTS A ACTION NON SPECIFIQUE

## B - MEDICAMENTS A ACTION SPECIFIQUE

### I - RECEPTEURS MEMBRANAIRES

#### 1 - GENERALITES SUR LES RECEPTEURS

#### 2 - CLASSIFICATION DES RECEPTEURS

#### 3 - RCPG

##### a) Récepteur $\beta$ -adrénergique

##### b) Récepteur faisant intervenir les phospholipides et le calcium

#### 4 - RECEPTEURS CANAUX

#### 5 - RECEPTEURS-ENZYMES

#### 6 - RECEPTEURS DIVERS

## II - RECEPTEURS INTRACELLULAIRES

### RECEPTEURS DES HORMONES STEROIDES ET THYROIDIENNES

## III - INHIBITION ENZYMATIQUE

## IV - MODIFICATION DE L' EQUILIBRE IONIQUE

#### 1 - Généralités

#### 2 - Echangeurs Ioniques

#### 3 - Pompes ioniques

#### 4 - Canaux ioniques

##### a) Classification des canaux ioniques

##### b) Paramètres caractérisant un canal ionique

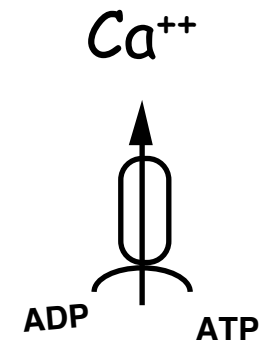
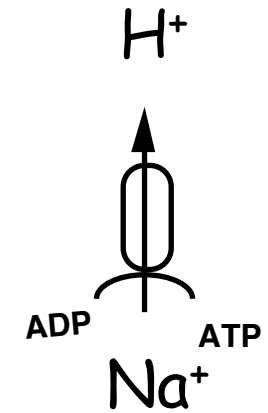
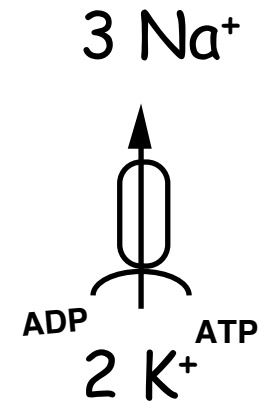
##### c) Exemples

## POMPES IONIQUES

◇  $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$   
Digitaliques

◇  $\text{Na}^+/\text{H}^+-\text{ATPase}$   
Pompe à protons, IPP

◇  $\text{Ca}^{++}-\text{ATPase}$   
Membrane et réticulum



# MECANISMES D'ACTION DES MEDICAMENTS

## A - MEDICAMENTS A ACTION NON SPECIFIQUE

## B - MEDICAMENTS A ACTION SPECIFIQUE

### I - RECEPTEURS MEMBRANAIRES

#### 1 - GENERALITES SUR LES RECEPTEURS

#### 2 - CLASSIFICATION DES RECEPTEURS

#### 3 - RCPG

##### a) Récepteur $\beta$ -adrénergique

##### b) Récepteur faisant intervenir les phospholipides et le calcium

#### 4 - RECEPTEURS CANAUX

#### 5 - RECEPTEURS-ENZYMES

#### 6 - RECEPTEURS DIVERS

## II - RECEPTEURS INTRACELLULAIRES

### RECEPTEURS DES HORMONES STEROIDES ET THYROIDIENNES

## III - INHIBITION ENZYMATIQUE

## IV - MODIFICATION DE L' EQUILIBRE IONIQUE

#### 1 - Généralités

#### 2 - Echangeurs Ioniques

#### 3 - Pompes ioniques

#### 4 - Canaux ioniques

##### a) Classification des canaux ioniques

##### b) Paramètres caractérisant un canal ionique

##### c) Exemples

## CLASSIFICATION DES CANAUX IONIQUES

Difficile à réaliser. Aucune classification n'est satisfaisante

### - Classification par ion

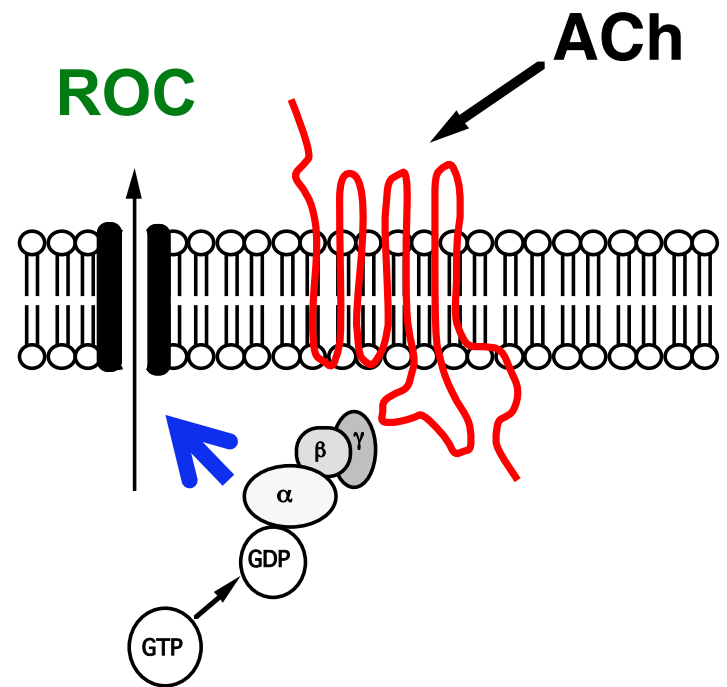
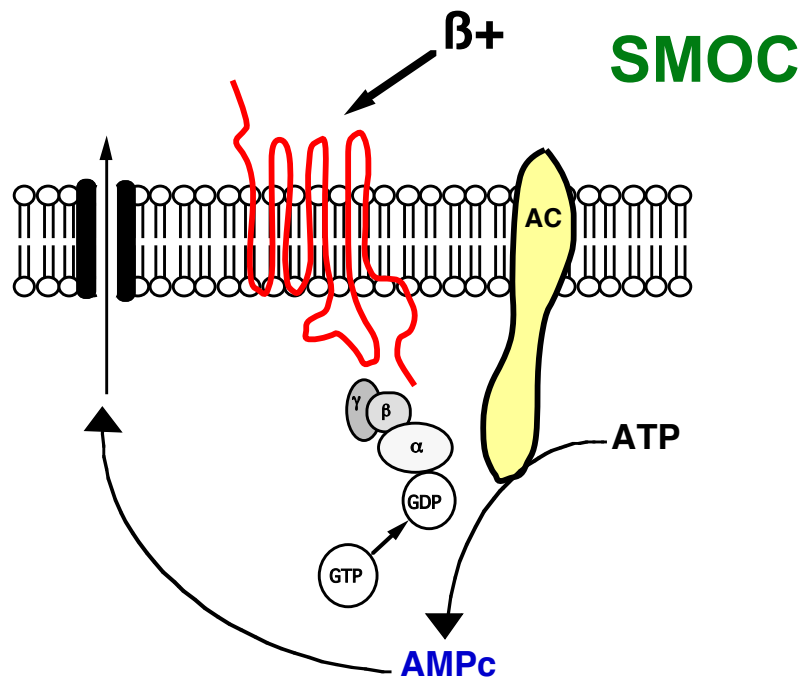
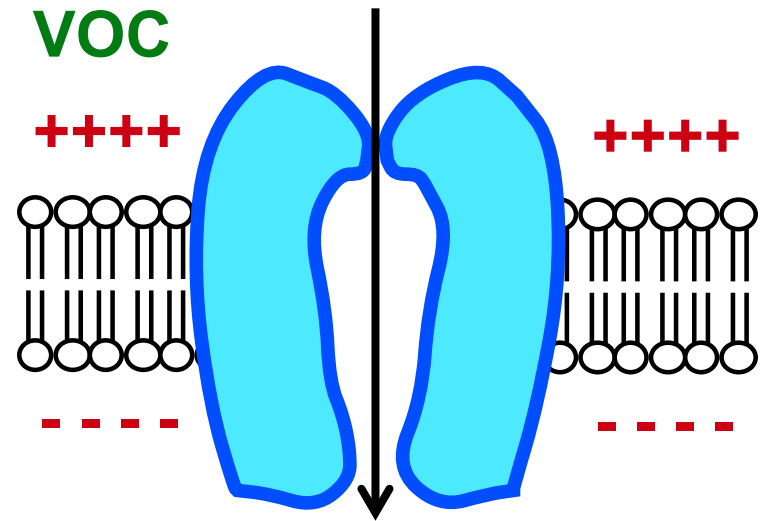
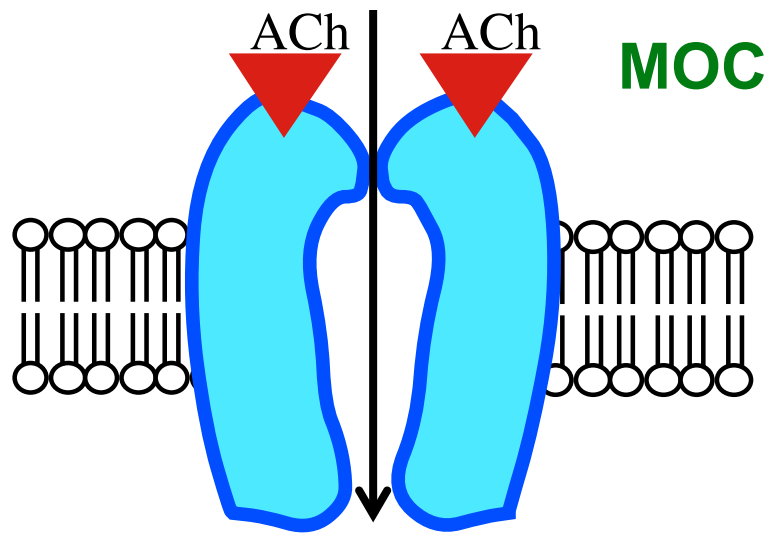
La plus simple :  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ , cationique,  
non spécifique ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ), cations divalents, etc.

Classification simple mais ne présage en rien du fonctionnement du canal.

### - Ancienne classification

Classification qui tient compte du mode d'activation et/ou d'inactivation du canal.

- **MOC**: mediator operated channel
- **VOC**: voltage operated channel
- **SMOC**: second mediator operated channel
- **ROC**: receptor operated channel



## Nouvelle classification

- Récepteur canal : répond directement à une stimulation hormonale (MOC)
- Canaux sensibles à un stimulus électrique, variation de potentiel membranaire (VOC)
- Canaux sensibles à un stimulus chimique : groupe très large
  - \* second messenger intracellulaires :  $Ca^{++}$ , AMPc, GMPc (SMOC)
  - \* nucléotides non cycliques : ATP
  - \* enzymes : kinases, phosphatases
  - \* protéines G : activation directe ou après activation d'un récepteur (ROC)
- Canaux sensibles à un stimulus mécanique (étirement des vaisseaux)

Classification non satisfaisante : de nombreux canaux sont sensibles à plusieurs stimulus.

# MECANISMES D'ACTION DES MEDICAMENTS

## A - MEDICAMENTS A ACTION NON SPECIFIQUE

## B - MEDICAMENTS A ACTION SPECIFIQUE

### I - RECEPTEURS MEMBRANAIRES

#### 1 - GENERALITES SUR LES RECEPTEURS

#### 2 - CLASSIFICATION DES RECEPTEURS

#### 3 - RCPG

##### a) Récepteur $\beta$ -adrénergique

##### b) Récepteur faisant intervenir les phospholipides et le calcium

#### 4 - RECEPTEURS CANAUX

#### 5 - RECEPTEURS-ENZYMES

#### 6 - RECEPTEURS DIVERS

## II - RECEPTEURS INTRACELLULAIRES

### RECEPTEURS DES HORMONES STEROIDES ET THYROIDIENNES

## III - INHIBITION ENZYMATIQUE

## IV - MODIFICATION DE L' EQUILIBRE IONIQUE

#### 1 - Généralités

#### 2 - Echangeurs Ioniques

#### 3 - Pompes ioniques

#### 4 - Canaux ioniques

##### a) Classification des canaux ioniques

##### b) Paramètres caractérisant un canal ionique

##### c) Exemples

## Paramètres caractérisant un canal ionique

- Sa sélectivité pour tel ou tel ion
- Son mode d'activation, d'inactivation
- Son affinité pour des ligands spécifiques (*agoniste, antagoniste, ouverture, fermeture*)
- Sa probabilité d'ouverture : à l'état de repos, un canal est rarement fermé ou ouvert en permanence
- Sa conductance : soit sa capacité à laisser diffuser librement un ion. Elle dépend de la géométrie du canal, de la taille de l'ion, des charges électriques à l'intérieur du canal. Elle s'exprime en pS (inverse d'une résistance)



# MECANISMES D'ACTION DES MEDICAMENTS

## A - MEDICAMENTS A ACTION NON SPECIFIQUE

## B - MEDICAMENTS A ACTION SPECIFIQUE

### I - RECEPTEURS MEMBRANAIRES

#### 1 - GENERALITES SUR LES RECEPTEURS

#### 2 - CLASSIFICATION DES RECEPTEURS

#### 3 - RCPG

##### a) Récepteur $\beta$ -adrénergique

##### b) Récepteur faisant intervenir les phospholipides et le calcium

#### 4 - RECEPTEURS CANAUX

#### 5 - RECEPTEURS-ENZYMES

#### 6 - RECEPTEURS DIVERS

## II - RECEPTEURS INTRACELLULAIRES

### RECEPTEURS DES HORMONES STEROIDES ET THYROIDIENNES

## III - INHIBITION ENZYMATIQUE

## IV - MODIFICATION DE L' EQUILIBRE IONIQUE

#### 1 - Généralités

#### 2 - Echangeurs Ioniques

#### 3 - Pompes ioniques

#### 4 - Canaux ioniques

##### a) Classification des canaux ioniques

##### b) Paramètres caractérisant un canal ionique

##### c) Exemples

## EXEMPLE DE CANAUX IONIQUES

Canaux sodiques:

- anesthésiques locaux
- antiarythmiques

Canaux calciques:

- antagonistes du calcium: classe thérapeutique importante
  - arythmie,
  - angor, HTA
  - insuffisance cardiaque.

Canaux potassiques:

- Bloqueurs des canaux potassiques:
  - amiodarone: antiangoreux et antiarythmique
  - sulfamides hypoglycémiants
- Activateurs des canaux potassiques
  - nicorandil: antihypertenseur