

TRANSPORTS IONIQUES : CIBLES DE MEDICAMENTS

Pr. V. LEBLAIS

Faculté de Pharmacie – Bâtiment Henri-Moissan
Bâtiment HM1, 3ème étage, UMRS1180.
veronique.leblais@universite-paris-saclay.fr

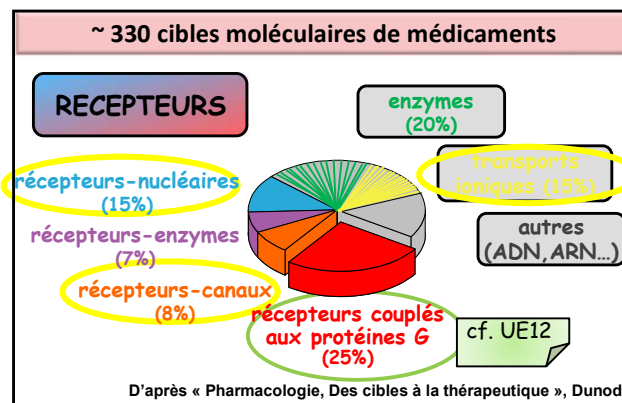
Cibles et mécanismes d'action des médicaments



cible moléculaire

réponse cellulaire

modification d'une
fonction de l'organisme



UE18

cf. UE12

Transmissions neuronales - hormonales - autacoïdes :
cibles des médicaments

TRANSPORTS IONIQUES: CIBLES DE MEDICAMENTS

1- Généralités sur la signalisation ionique cellulaire

2- Canaux ioniques

2-1- Canaux sodiques

- 2-1-1- Canaux Na^+ dépendants du potentiel de membrane = Na_v
- 2-1-2- Canaux Na^+ épithéliaux = ENaC
- 2-1-3- Récepteurs-canaux cationiques

2-2- Canaux calciques

- 2-2-1- Canaux Ca^{2+} dépendants du potentiel de membrane = Ca_v
- 2-2-2- Canaux Ca^{2+} du réticulum
- 2-2-3- Récepteurs-canaux cationiques

2-3- Canaux potassiques

- 2-3-1- Canaux K^+ dépendants du potentiel de membrane = K_v
- 2-3-2- Canaux K^+ couplés aux RCPG (ex: K_{Ach})
- 2-3-3- Canaux K^+ régulés par un messenger intracellulaire (ex: K_{ATP})

2-4- Canaux chlore

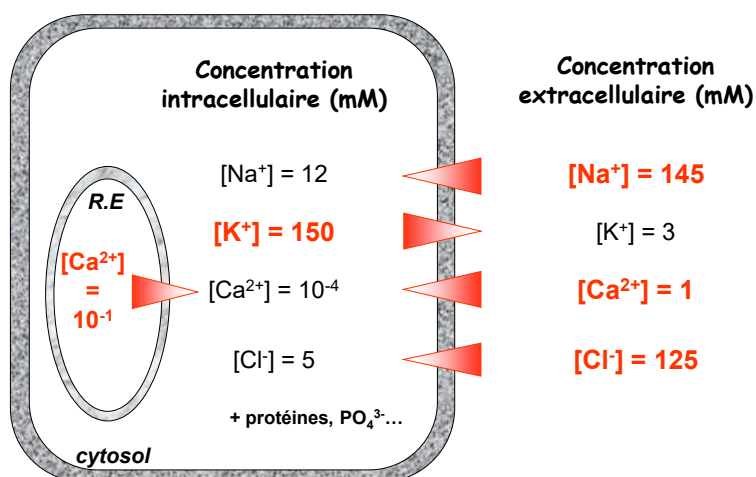
Ex : canal CFTR

3- Pompes ioniques

- 3-1- Na^+/K^+ -ATPase
- 3-2- H^+/K^+ -ATPase (pompe à protons)
- 3-3- Ca^{2+} -ATPases (pompes à Ca^{2+})

4- Transporteurs ioniques

Gradients ioniques transmembranaires



Potentiel de repos de la cellule / Potentiel d'action

➤ **Potentiel membranaire de repos d'une cellule (Em)**

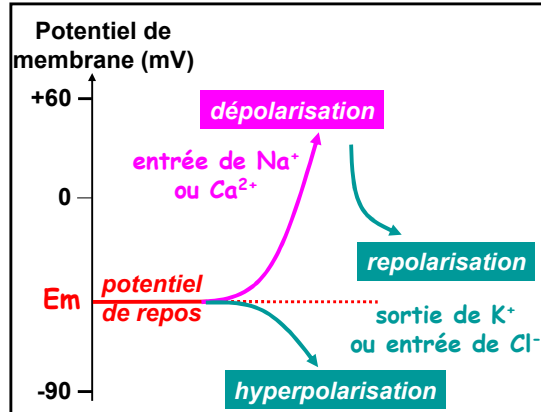
= différence de potentiel entre les faces externes et internes de la membrane **au repos.**

$-30\text{ mV} < E_m < -90\text{ mV}$
selon types cellulaires

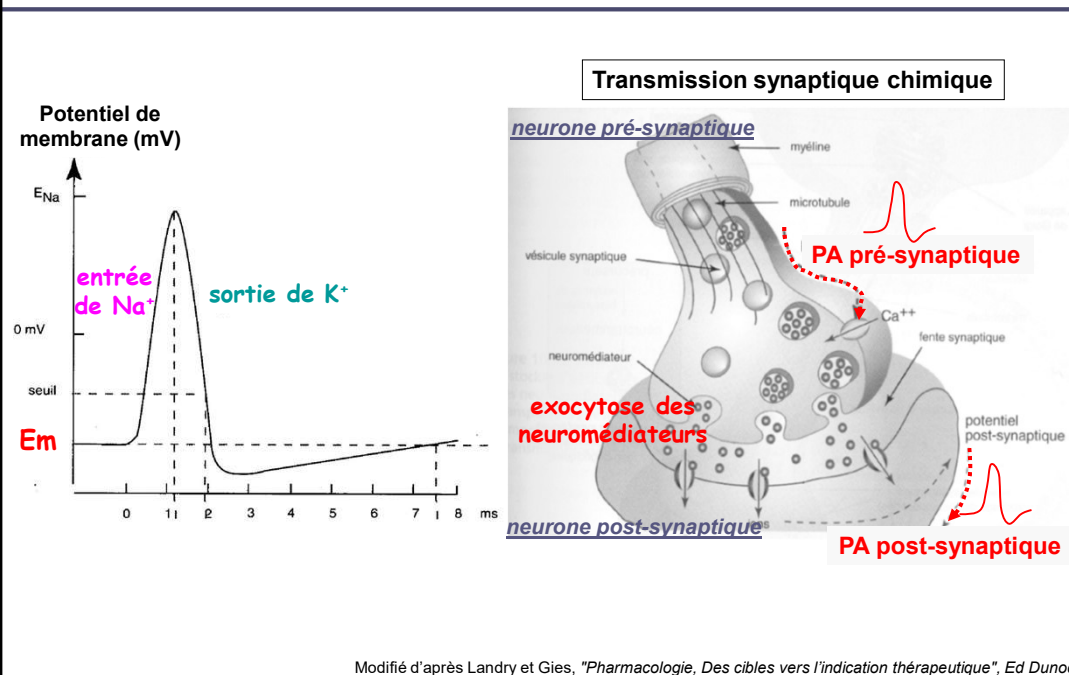
milieu extracellulaire chargé positivement
milieu intracellulaire chargé négativement

➤ **Potentiel d'action d'une cellule**

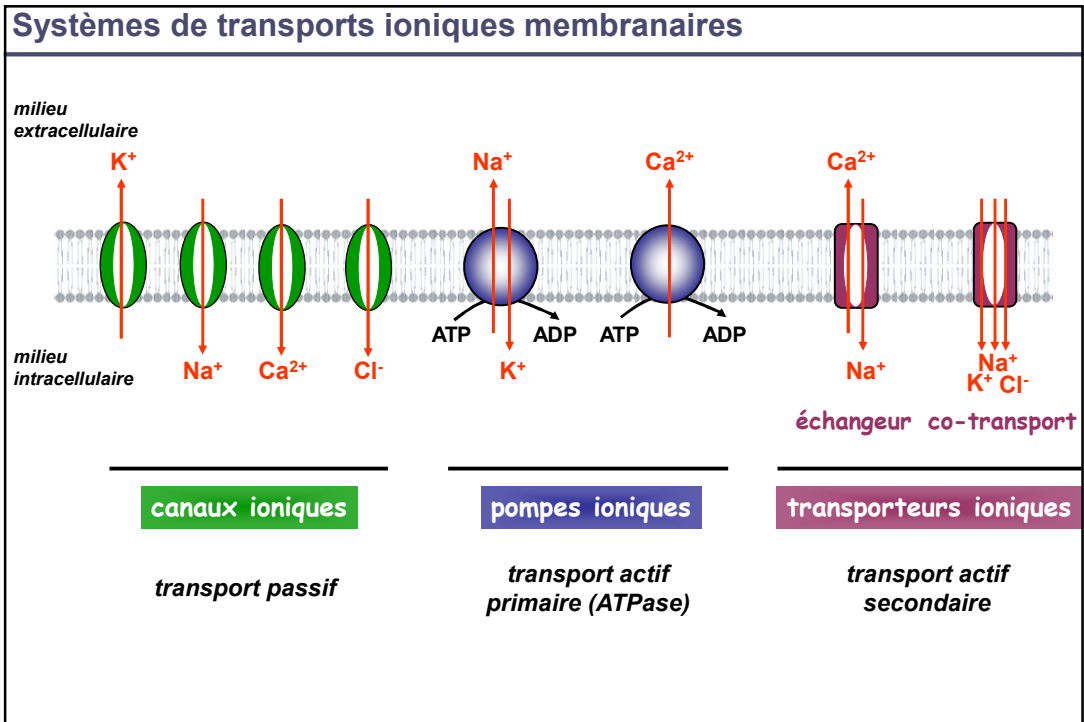
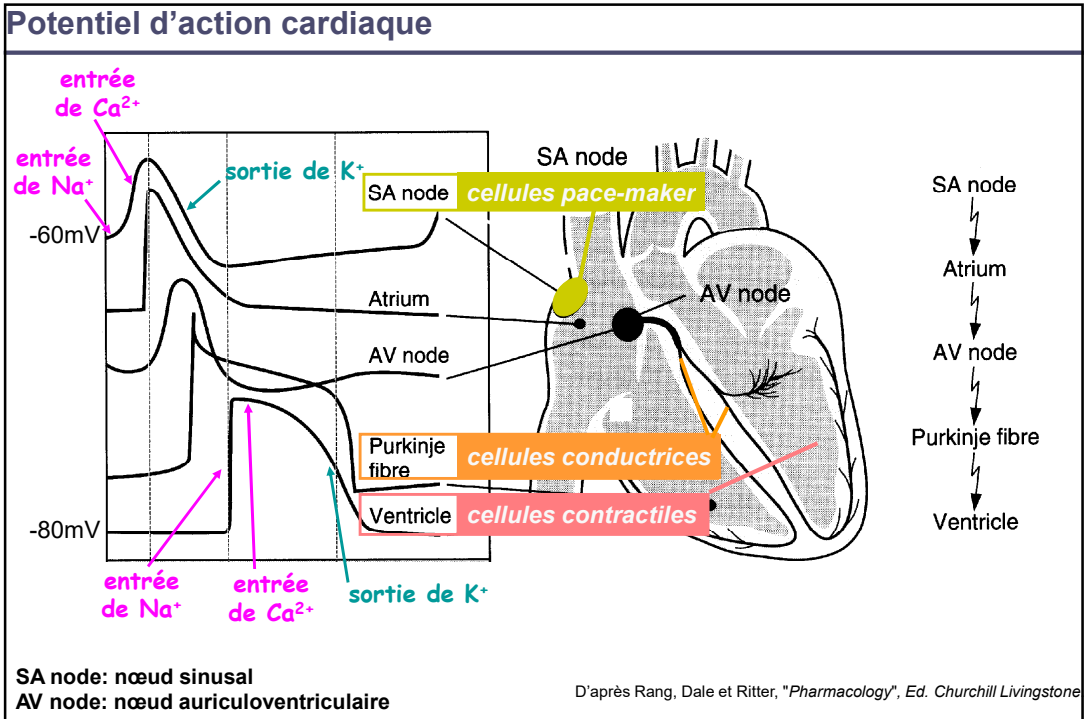
= variation transitoire du potentiel membranaire de la cellule.



Potentiel d'action neuronal



Modifié d'après Landry et Gies, "Pharmacologie, Des cibles vers l'indication thérapeutique", Ed Dunod



Diversité des canaux ioniques	
Classification selon la sélectivité ionique	
canaux cationiques	
<ul style="list-style-type: none"> — sélectifs: canaux Na⁺, canaux K⁺, canaux Ca²⁺ — non sélectifs: CNG (cyclic nucleotide-gated ion channels), HCN (hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated cation channels), TRP (transient receptor potential ion channels) 	
canaux anioniques	canaux Cl ⁻
Classification selon le mécanisme de "gating"	
canaux dépendants du potentiel (VOC)	canaux Na _v , K _v , Ca _v , Cl _v
canaux dépendants d'un ligand	
<ul style="list-style-type: none"> — ligand extracellulaire (médiateur): récepteurs-canaux, canaux couplés aux RCPG — ligand intracellulaire (messenger): ATP (K_{ATP}), nucléotides cycliques (CFTR, CNG, HCN), Ca²⁺ (K_{Ca}, *RyR), IP₃ (*R. IP₃) 	
autres	
<ul style="list-style-type: none"> — volume cellulaire 	* canaux de la membrane du RE

Canaux ioniques: cibles de médicaments		
	<u>exemple</u>	<u>application thérapeutique</u>
Canaux dépendants du potentiel de membrane = VOC		
➤ Na _v	Na _v	anesthésique local, antiarythmique, antiépileptique
➤ Ca _v	Ca _v 1.2	antihypertenseur, antiangoreux, antiarythmique
➤ K _v	hERG	effet secondaire (torsades de pointe)
Canaux dépendants d'un ligand		
➤ récepteurs-canaux de la mb plasmique		
	R. nicotinique	curarisant
	R. 5-HT ₃	antiémétique
	R. GABA-A	anxiolytique, myorelaxant
➤ canaux modulés par un messenger intracellulaire		
	K _{ATP}	antidiabétique

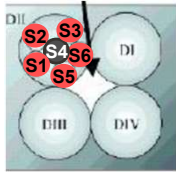
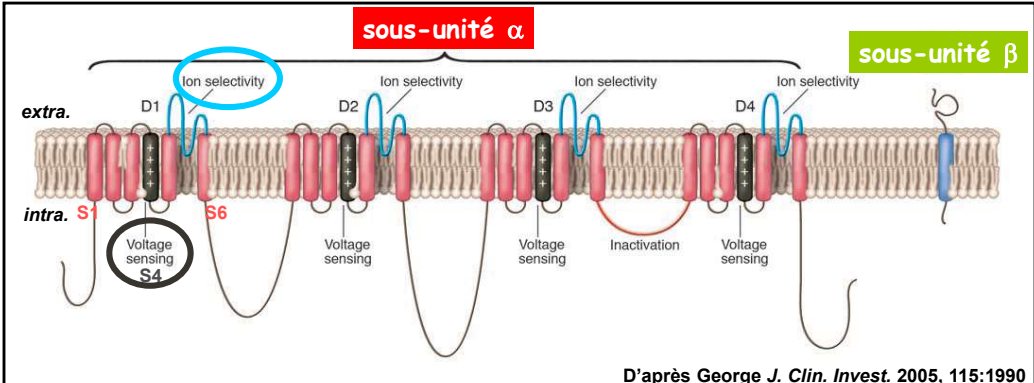


Structure des canaux Na_v

1 sous-unité principale α (~ 260 kDa)

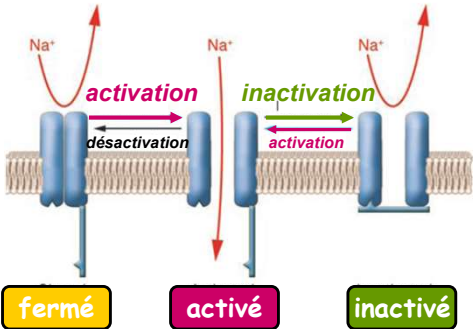
- 4 domaines TM constitués chacun de 6 segments TM
- constitue le **pore du canal**
- 10 isoformes connues ⇒ 10 canaux Na_v nommés 1.1 à 1.9 et x

+ sous-unités accessoires β (~ 35 kDa)

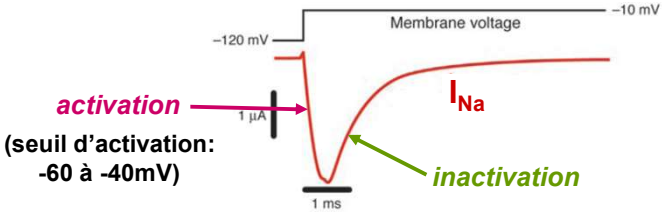
D'après George J. Clin. Invest. 2005, 115:1990

Mode de fonctionnement des canaux Na_v



3 états

fermé **activé** **inactivé**



Membrane voltage

-120 mV -10 mV

activation (seuil d'activation: -60 à -40mV)

inactivation

1 μA

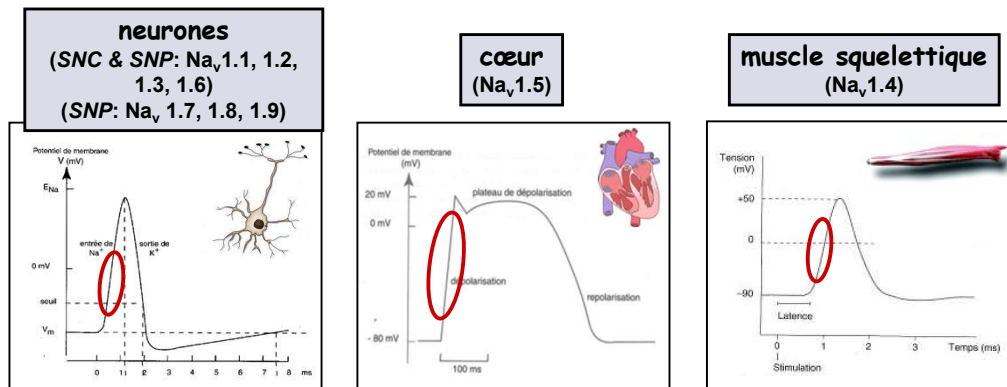
1 ms

I_{Na}

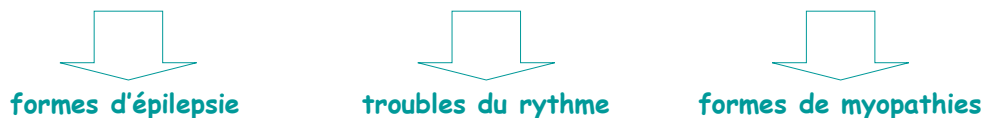
D'après George J. Clin. Invest. 2005, 115:1990

Rôles physio-pathologiques des canaux Na_v

➤ **Rôle physiologique:** phase de **dépolarisation rapide** du PA des cellules excitables



➤ **Physiopathologie:** altérations d' INa_v ⇒ canalopathies (dont formes héréditaires dues à mutations des gènes Na_v)



Propriétés pharmacologiques des canaux Na_v (1)

➤ **Toxines naturelles:** très nombreuses

● **inhibitrices:**

- **tétradotoxine (TTX):** sélectivité: neurones, MSS (nM) > cœur (μM)
- **μ-conotoxine GIIIA:** sélectivité cardiaque
- **saxitoxine:** sélectivité neuronale



● **activatrices:**

- **aconitine**
- **vératridine** (liliacées)
- **toxines α des scorpions**
- **pyréthrine** (chrysanthèmes)...



Aconitum napellus

Utilisation des toxines: outils expérimentaux

Propriétés pharmacologiques des canaux Na_v (2)

➤ **Médicaments bloqueurs des canaux Na_v :**

- inhibition "use-dependent"
- faible sélectivité!

- **anesthésiques locaux**

Lidocaïne (XYLOCAINE®),
Procaïne, Bupivacaïne...

- inhibition de la conduction nerveuse des fibres sensibles, motrices, végétatives
 ⇒ perte de sensation douloureuse, thermique, tactile

- **Utilisation:** anesthésie locale ou régionale (voie injectable) ou de surface
- **antiépileptiques**

Phénytoïne (HI-HYDAN®), Carbamazépine (TEGRETOL®),
Acide valproïque (DEPAKINE®) ...

- ↘ excitabilité neuronale au niveau des foyers épileptiques
- **antiarythmiques de classe I (Vaughan-Williams)** **Cf diapo "antiarythmiques"**

Ia: Disopyramide (RYTHMODAN®), Hydroquinidine (SERECOR®)...

Ib: Lidocaïne (XYLOCARD®)...

Ic: Flécaïnide (FLECANYL®)...

Canaux sodiques épithéliaux = ENaC (1)

- **Localisation:** membrane apicale des cellules épithéliales (pulmonaires, rénales, coliques distales...)
- **Rôle physiologique:** régulation de l'équilibre hydro-électrique trans-épithélial par réabsorption de Na⁺

Canaux sodiques épithéliaux = ENaC (2)

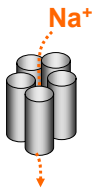
ENaC à la membrane apicale des cellules épithéliales du tube collecteur du néphron

- **Rôle physiologique:**
 - ENaC responsable de réabsorption de Na⁺ ⇒ excretion de K⁺ et réabsorption H₂O
 - activité ENaC ↗ par aldostérone
- **Application pharmacologique:**
 - bloqueur d'ENaC (amiloride)
 - ⇒ ↘ réabsorption Na⁺ et H₂O
 - et ↘ excretion de K⁺

ENaC = cible de diurétiques hyperkaliémants

- **Utilisation thérapeutique:**
 - HTA, états oedémateux
 - Amiloride (MODAMIDE®)**

Récepteurs-canaux cationiques



- R. nicotinique cf. cours "Transmission cholinergique"

- R. 5-HT₃ cf. cours "Transmission sérotoninergique"

- R. aux acides aminés excitateurs cf. cours "Transmission glutaminergique"



Structure des canaux Ca_v

1 sous-unité principale α_1
+ 4 sous-unités régulatrices: $\alpha_2, \beta, \gamma, \delta$

Sous-unité α_1

Cf structure canaux Na_v

D'après Muth et coll. Trends Pharmacol Sci 2001, 22

Structure pentamérique

D'après Shah et coll. Cells 2022, 11

Diversité des canaux Ca_v et des courants ICa

	Ca _v 1.	Ca _v 2.			Ca _v 3.
courant	L	P/Q	N	R	T
seuil d'activation	élevé (-20mV)	intermédiaire			faible (-70mV)
cinétique d'inactivation	lente "long-lasting" "low inactivation"	modérée		rapide	rapide "transient"

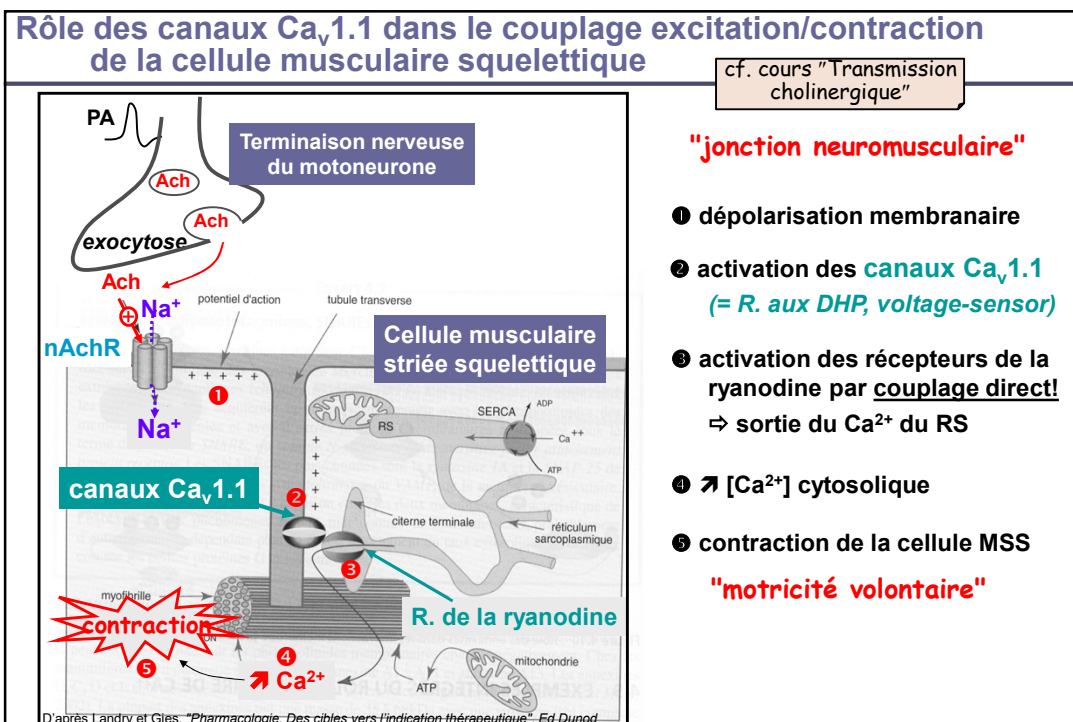
Modifié d'après Hering. Trends Pharmacol Sci 2002, 23: 509

Courant $I_{Ca,L}$

Classification des canaux Ca_v1 .

courant	canal	sous-unité α	distribution	rôle physiologique	bloqueur
L	$Ca_v1.1$	α_{1S}	muscle squelettique	couplage excitation/ contraction, sécrétion	DHP vérapamil diltiazem
	$Ca_v1.2$	α_{1C}	muscle cardiaque, muscle lisse...		
	$Ca_v1.3$	α_{1D}	neurones, cellules endocrines...		
	$Ca_v1.4$	α_{1F}	rétine		

DHP: dihydropyridines



Rôle des canaux $Ca_v1.2$ dans le couplage excitation/contraction des cellules cardiaques et cellules musculaires lisses

dépolarisation

cellules cardiaques	cellule musculaire lisse
<p style="text-align: center;">influx calcique via $Ca_v1.2$</p> <p style="font-size: small;">D'après Rang, Dale et Ritter, <i>Pharmacology</i>, Ed. Churchill Livingstone.</p>	<div style="text-align: center;"> <p>$Ca_v1.2$</p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p style="text-align: center;">CML</p> <ul style="list-style-type: none"> - vasculaire → - bronchique → - intestinale → ... </div>

Propriétés pharmacologiques des canaux $Ca_v1.2$

➤ **Activateurs des canaux $Ca_v1.2$:**

- 1,4 dihydropyridines (DHP) "activatrices"

Bay K 86444

➤ **Bloqueurs des canaux $Ca_v1.2$:**

- **Nifédipine, Amlodipine...**
- 1,4 dihydropyridines (DHP) "inhibitrices"

amlodipine

- **Vérapamil** (phénylalkylamine)

(-)-vérapamil

- **Diltiazem** (benzothiazépine)

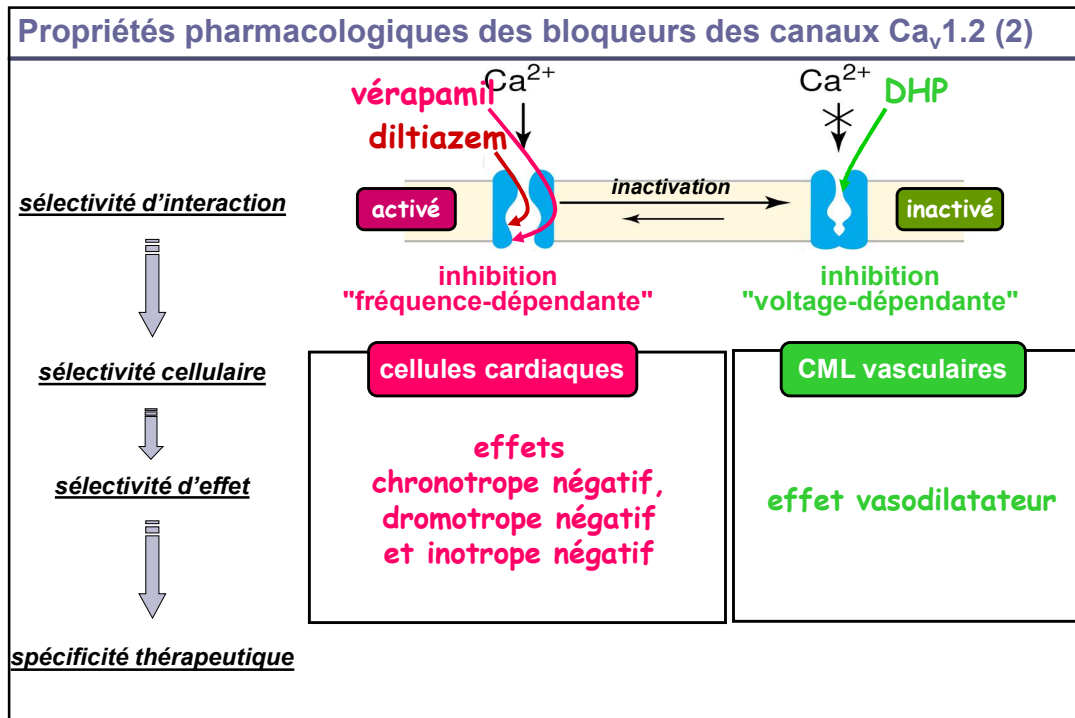
(+)-diltiazem

Propriétés pharmacologiques des bloqueurs des canaux $Ca_v1.2$ (1)

Sites de liaison des bloqueurs de canaux	Interaction dépendante de l'état du canal
<p>sous-unité α_1</p> <p>D'après Muth et coll. <i>Trends Pharmacol Sci</i> 2001, 22</p>	<p>D'après Hering. <i>Trends Pharmacol Sci</i> 2002, 23: 509</p>

Propriétés pharmacologiques des bloqueurs des canaux $Ca_v1.2$ (2)

<p>sélectivité d'interaction</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p>sélectivité cellulaire</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p>sélectivité d'effet</p>	<p>inhibition "fréquence-dépendante" (red)</p> <p>inhibition "voltage-dépendante" (green)</p>		
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;"> <p>cellules cardiaques</p> <p>➤ ↓ amplitude du PA sinusal</p> <p>➤ ↓ plateau du PA des cellules conductrices et contractiles</p> </td> <td style="width: 50%; text-align: center;"> <p>CML vasculaires</p> <p>➤ effet vasodilatateur</p> </td> </tr> </table>	<p>cellules cardiaques</p> <p>➤ ↓ amplitude du PA sinusal</p> <p>➤ ↓ plateau du PA des cellules conductrices et contractiles</p>	<p>CML vasculaires</p> <p>➤ effet vasodilatateur</p>
<p>cellules cardiaques</p> <p>➤ ↓ amplitude du PA sinusal</p> <p>➤ ↓ plateau du PA des cellules conductrices et contractiles</p>	<p>CML vasculaires</p> <p>➤ effet vasodilatateur</p>		



Utilisation thérapeutique des bloqueurs des canaux $Ca_v1.2$

DHP, Vérapamil, Diltiazem = "inhibiteurs de l'influx calcique"

DHP: Nifédipine (ADALATE®), Amlodipine (AMLOR®)...

Vérapamil (ISOPTINE®)

Diltiazem (TILDIEM®)

- insuffisance coronarienne: *Vérapamil, Diltiazem, DHP*
- hypertension artérielle: *DHP, Vérapamil, Diltiazem*
- troubles du rythme: *Vérapamil et Diltiazem*
= antiarythmiques de classe IV (Vaughan-Williams)
- infarctus du myocarde: *Vérapamil*

Canaux Ca_v2.

courant	canal	sous-unité α	distribution	rôle physiologique	bloqueur
P/Q	Ca _v 2.1	α _{1A}	neurones (pré- et post-synaptique; SNC, SNP) cellules endocrines	régulation de sécrétion des médiateurs N: nociception	<div style="border: 2px solid black; padding: 2px; display: inline-block;"> bloqueur </div> ω-agatoxine IVA ω-conotoxine GVIA ziconotide
N	Ca _v 2.2	α _{1B}			
R	Ca _v 2.3	α _{1E}			

Canal Ca_v2. et sécrétion de neuromédiateurs

D'après Landry et Gies, "Pharmacologie, Des cibles vers l'indication thérapeutique", Ed Dunod

Bloqueurs des canaux Ca_v2.

- toxines naturelles**
 - ω-agatoxine IVA: *Agelenopsis aperta* (spider)
 - ω-conotoxine GVIA: *Conus magus* (snail)
- Ziconotide (PRIALT®)** = bloqueur du canal Ca_v2.2 neuronal

Indication: douleurs intenses chroniques par ↓ de libération de substance P au niveau de la ME

Médicament hospitalier - voie intrarachidienne

Canaux Ca_v3.

courant	sous-type	sous-unité α	distribution	rôle physiologique	bloqueur
T	Ca _v 3.1	α _{1G}	large (neurones, cellules cardiaques, cellules endocrines...)	activité neuronale, automatisme cardiaque	éthosuximide
	Ca _v 3.2	α _{1H}			
	Ca _v 3.3	α _{1J}			

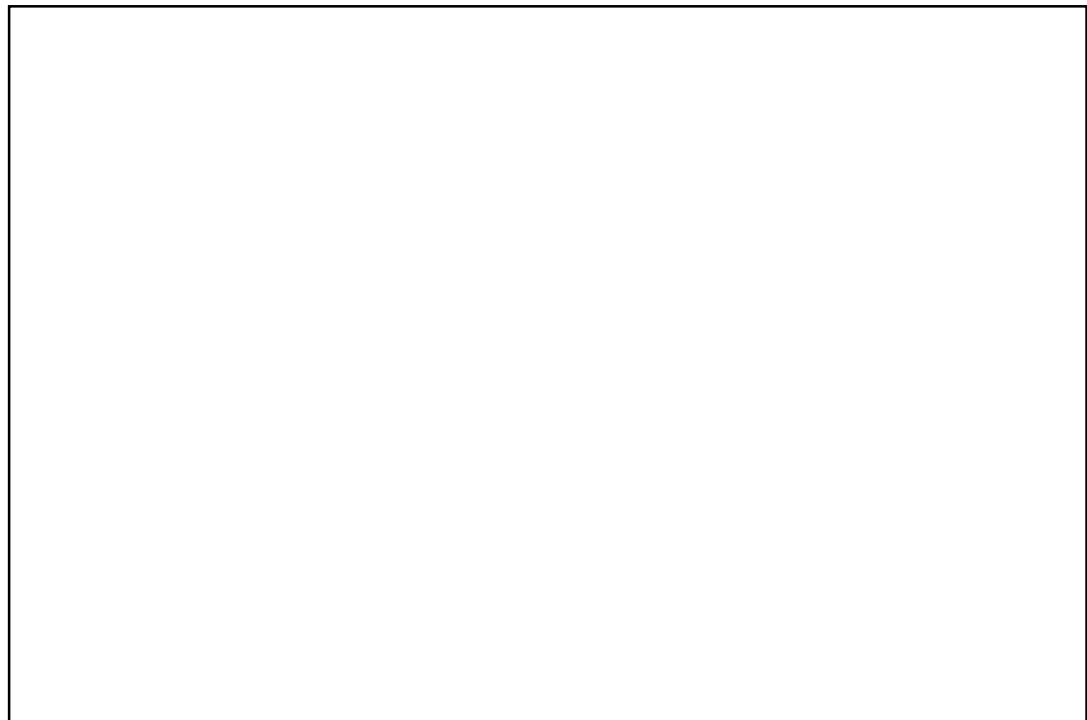
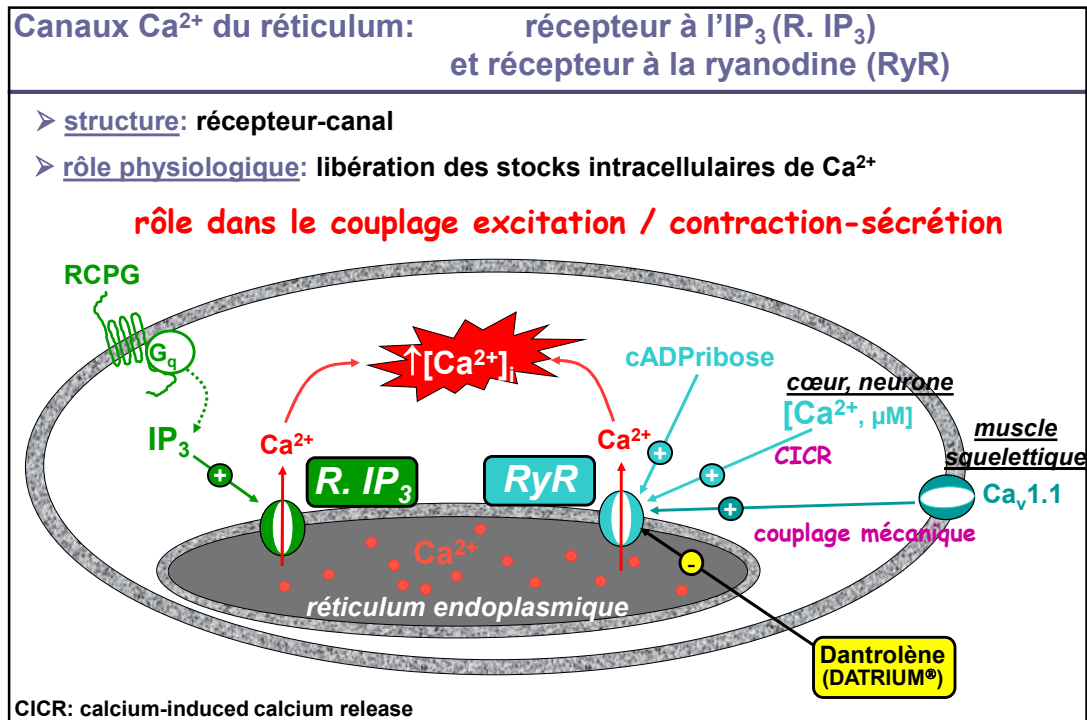
Canal Ca_v3.2 et activité spontanée cardiaque

Canal Ca_v3. et activité neuronale

Ethosuximide (ZARONTIN®)

= bloqueur du canal Ca_v3. neuronal

Indication thérapeutique:
épilepsie de type "absence" (petit mal)
par ↓ de l'excitabilité de neurones thalamiques



Structure et diversité des canaux K⁺

Sous-unité canalaire

6 segments TM - 1 boucle P

Ex de canaux: K_v K_{Ca}

2 segments TM - 1 boucle P

K_{Ach} K_{ATP}

4 segments TM - 2 boucles P

TALK
TASK
THIK
TREK
TRAAK
TWIK

canaux K⁺ = multimères

**sous-unité α formant le pore du canal:
variable selon les familles**

+/- sous-unités adaptatrices

TASK: Two pore-domain Acid-Sensitive K⁺ channel

D'après Offermanns et Rosenthal, "Encyclopedic Reference of Molecular Pharmacology", Ed Springer

Canaux K_v

- **Classification complexe** : grande diversité de K_v (propriétés électrophysiologiques variées)
- **Rôles physiologiques** :

phase de repolarisation du PA dans les cellules excitables

neurones

cœur

muscle squelettique

genèse du potentiel endocochléaire

- **Physiopathologie** : altérations de IK_v ⇒ canalopathies (dont formes héréditaires dues à mutations des gènes K_v)

↓

formes d'ataxie et d'épilepsie

↓

troubles du rythme

↓

formes de surdité

Ex. de canal K_v : canal hERG

➤ famille de gènes *Eag* :

- gène *Eag* (Ether-a-go-go) identifié chez la drosophile: mutation de ce gène ⇒ "gogo dancing" chez animaux exposés à l'éther
- *hERG* = human *Eag*-Related Gene

➤ canal hERG :

- canal K_v ($K_{v11.1}$) aux propriétés biophysiques particulières
- expression prédominante dans le coeur
- rôle dans phase de **repolarisation du PA cardiaque**

propriétés biophysiques du canal hERG	Rôle d'hERG dans le PA cardiaque: courant K^+ rapide (I_{K_r})
<p><i>dépolarisation</i></p> <p><i>repolarisation</i></p> <p><small>D'après Sanguinetti et Tristani-Firouzi. Nature 2006, 440: 463</small></p>	

Canal hERG et torsades de pointe

hERG normal	hERG diminué
<p><i>PA cardiaque</i></p>	<p><i>PA cardiaque</i></p> <p>⇒ prolongation du PA</p>
<p><i>ECG</i></p>	<p><i>ECG</i></p> <p>⇒ espace QT</p> <p>⇓</p> <p>torsades de pointe</p>

Causes de diminution du courant hERG

- mutations "perte de fonction" du gène
Ex: syndrome du QT long congénital (syndrome de Romano-Ward)
- médicaments bloqueurs du canal hERG
 - certains antiarythmiques (classe III de Vaughan-Williams, quinidine)
 - certains antidépresseurs (citalopram)
 - certains neuroleptiques (sultopride)
 - certains antibiotiques (érythromycine)
 - cisapride
 - certains antiprotéases (ritonavir, saquinavir)

⇒ recherche obligatoire de cet effet dans les études non-cliniques et cliniques

ansm
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Les médicaments et moi
Qui sommes-nous ?
Actualités
Bulletin officiel des actes, décisions et avis
Disponibilité des produits de santé
Vos démarches

< Retour DOCUMENTS DE RÉFÉRENCE > THESAURUS DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Thesaurus des interactions médicamenteuses

PUBLIÉ LE 27/10/2020 - MIS À JOUR LE 15/09/2023

L'ANSM met à la disposition des professionnels de santé l'ensemble des interactions médicamenteuses identifiées par le Groupe de Travail ad hoc et regroupées dans un **Thesaurus**. Ce Thesaurus apporte aux professionnels de santé une information de référence à la fois fiable et pragmatique, avec des libellés volontairement simples utilisant des mots clés.

SUBSTANCES SUSCEPTIBLES DE DONNER DES TORSADES DE POINTES

Ce trouble du rythme cardiaque grave peut être provoqué par un certain nombre de médicaments, antiarythmiques ou non. L'hypokaliémie (cf. médicaments hypokaliémisants) est un facteur favorisant, de même que la bradycardie (cf. médicaments bradycardisants) ou un allongement préexistant de l'intervalle QT, congénital ou acquis.

Les médicaments à l'origine de cet effet indésirable sont notamment les antiarythmiques de classe Ia et III, et certains neuroleptiques. D'autres molécules n'appartenant pas à ces classes sont également en cause.

Pour l'érythromycine et la vincamine, seules les formes administrées par voie intraveineuse sont concernées par cette interaction.

L'utilisation d'un médicament torsadogène avec un autre médicament torsadogène est contre-indiquée en règle générale.

Certains d'entre eux, en raison de leur caractère incontournable, font exception à la règle, en étant seulement déconseillés avec les autres torsadogènes. Il s'agit des antiparasitaires (chloroquine, halofantrine, luméfántrine, pentamidine), de l'arsénieux, de l'hydroxychloroquine, de la méthadone, du crizotinib, du cotrimoxazole et des neuroleptiques.

A noter que le citalopram, l'escitalopram, la dompéridone, l'hydroxyzine et la pipéraquline ne suivent pas cet assouplissement, et sont contre-indiqués avec tous les torsadogènes, suite à un arbitrage européen.

(amiodarone, amisulpride, arsenieux, chloroquine, chlorpromazine, citalopram, cocaïne, crizotinib, cyamémazine, disopyramide, dompéridone, dronedarone, droperidol, érythromycine, escitalopram, flupentixol, fluphenazine, halofantrine, haloperidol, hydroquinidine, hydroxychloroquine, hydroxyzine, levomepromazine, luméfántrine, mequizazine, méthadone, moxifloxacine, pentamidine, pimozide, pipamperone, pipéraquline, pipotiazine, quiniidine, sotalol, spiramycine, sulpride, tiapride, toremifène, vandétanib, vincamine, zuclopenthixol)

<https://ansm.sante.fr/documents/referance/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>

Exemple de canal K⁺ coupé à un RCPG: K_{Ach} cf. cours "transmission cholinergique"

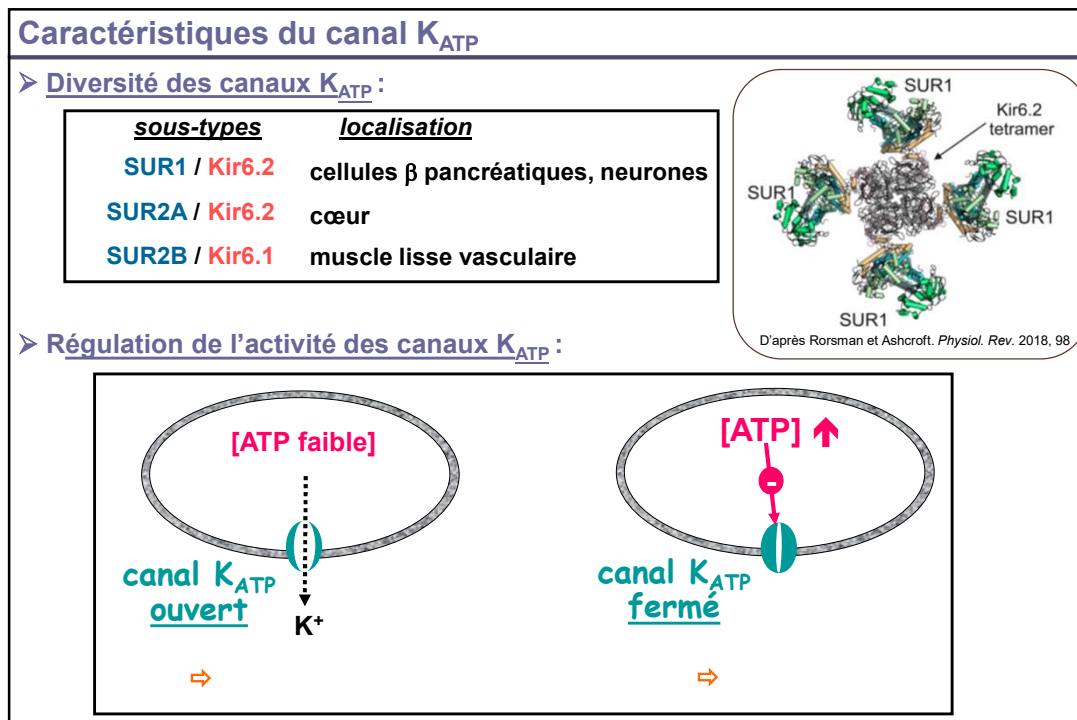
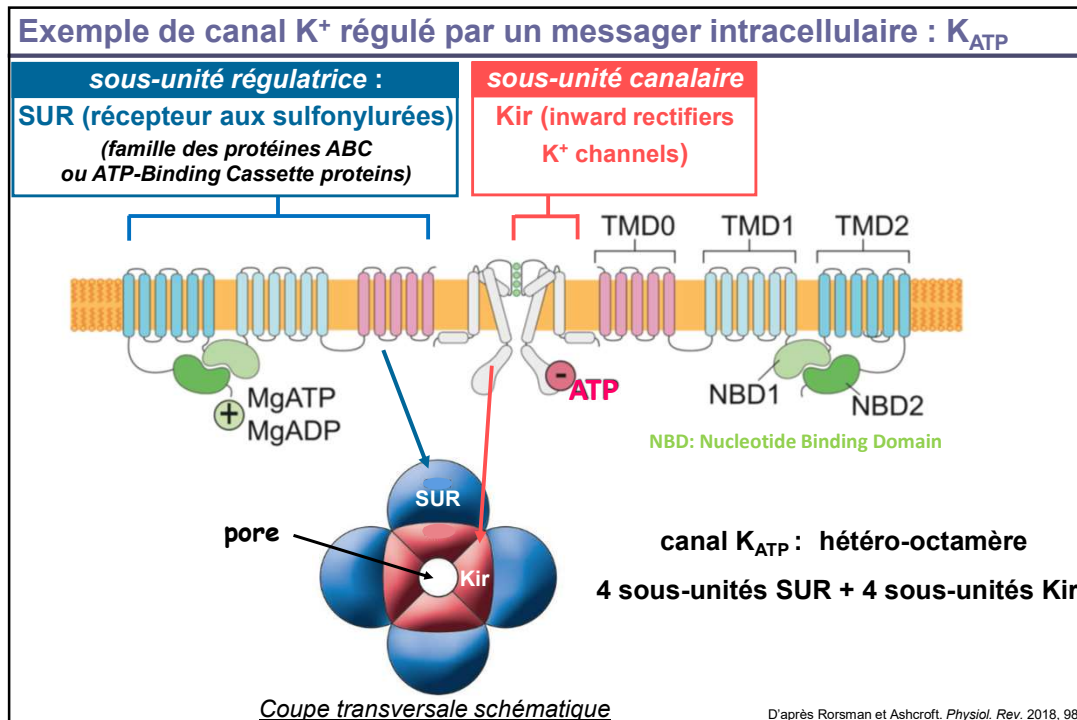
Couplage du R. muscarinique M₂

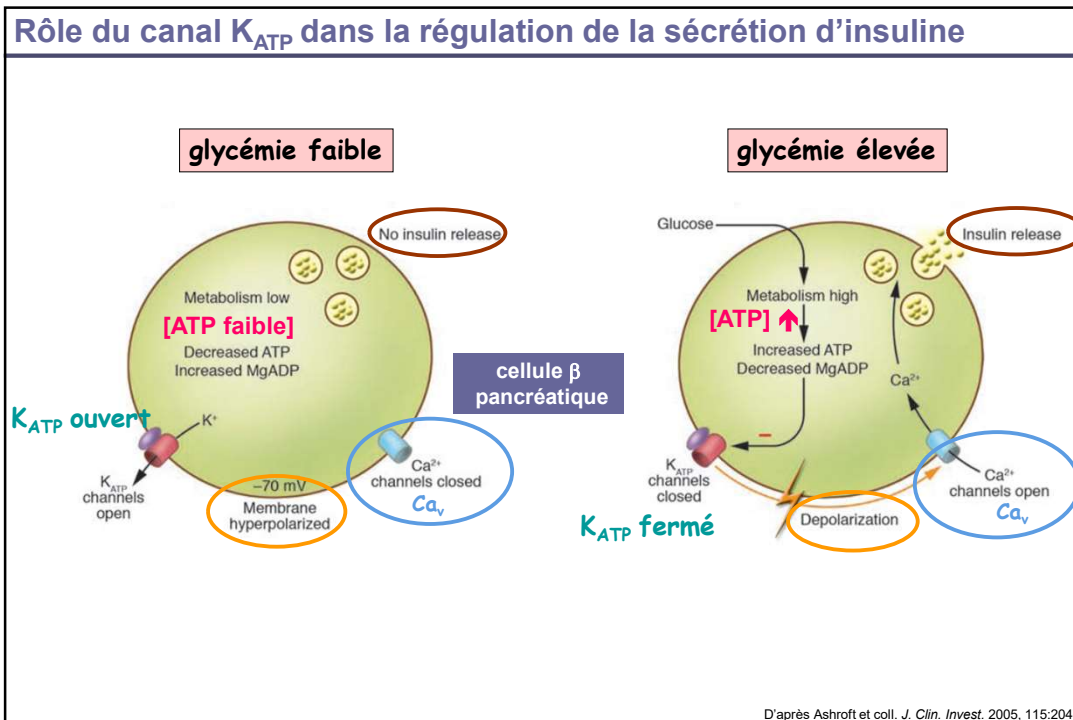
nerf vague
ACh
récepteur M₂
G_i
canal K_{Ach}
hyperpolarisation
cellule du noeud sinusal

Effet de la stimulation du nerf vague sur le potentiel d'action sinusal

noeud sinusal
AV node
potentiel de membrane sinusal
0mV
-40mV
IK_{Ach}
+ACh
stimulation du R. M₂ ⇒ ↓ de la pente de dépolarisation diastolique

⇒ rôle du canal K_{Ach} dans le "tonus parasympathique bradycardisant"





Canal K_{ATP} pancréatique: cible de médicaments antidiabétiques

- sulfonylurées glibenclamide (DAONIL®), gliclazide (DIAMICRON®)...

- glinide répaglinide (NOVONORM®)

cellule β pancréatique

Insulin release

Ca_v channels open continuously

Depolarization

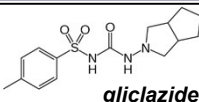
No functional K_{ATP} channels

K_{ATP} fermé

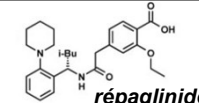
bloqueur

D'après Ashroft et coll. *J. Clin. Invest.* 2005, 115:2047

gliclazide

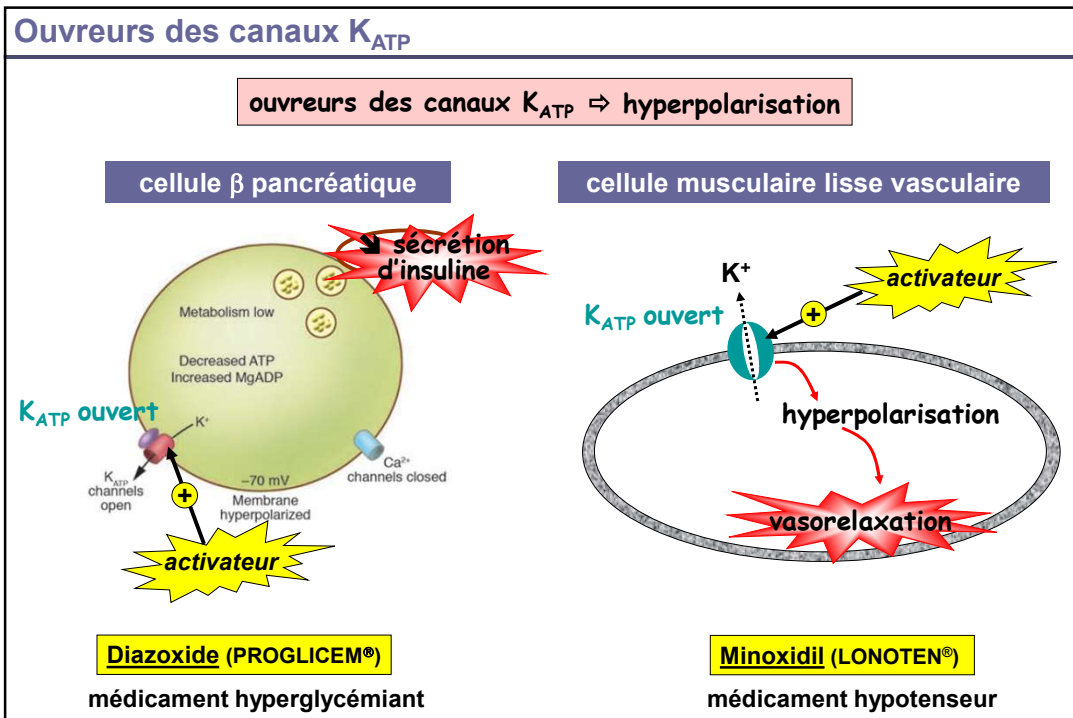


répaglinide



➤ **Mécanisme d'action:**
bloqueurs des canaux K_{ATP}
⇒ ↗ sécrétion d'insuline

➤ **Utilisation thérapeutique:**
médicaments hypoglycémisants oraux
indiqués dans diabète de type 2



La protéine CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*)

Structure de la protéine CFTR

2 domaines transmembranaires
(*membrane-spanning domain*)

MSD1 MSD2

NBD1 R domain NBD2

ATP ADP + Pi ATP ADP + Pi

PKA & ATP

2 domaines de liaison des nucléotides
(*nucleotide-binding domain*)

1 domaine de régulation

- **superfamille des transporteurs ABC**
(*ATP Binding Cassette*)
- **canal Cl⁻** :
 - régulé par l'AMPc (via PKA) et l'ATP (hydrolyse)
 - indépendant du potentiel de membrane
- **protéine régulatrice de conductances ioniques** :
canal Cl⁻ ORCC, canal ENaC

D'après Sheppard et Welsh. *Physiol. Rev.* 1999, 79:S23

Rôle physiologique de la protéine CFTR

pôle apical
pôle basolatéral

cellule épithéliale des voies aériennes

- **Localisation** :
membrane apicale des cellules épithéliales des voies aériennes, canaux pancréatiques, glandes sudoripares...
- **Rôle physiologique** :
régulation de l'équilibre hydro-électrique trans-épithélial
- **Dysfonctionnement du canal CFTR** :
altération de l'équilibre hydro-sodé
⇒ atteintes pulmonaires, digestives

<https://www.inserm.fr/dossier/mucoviscidose/>

Mutations du gène codant pour la protéine CFTR et mucoviscidose

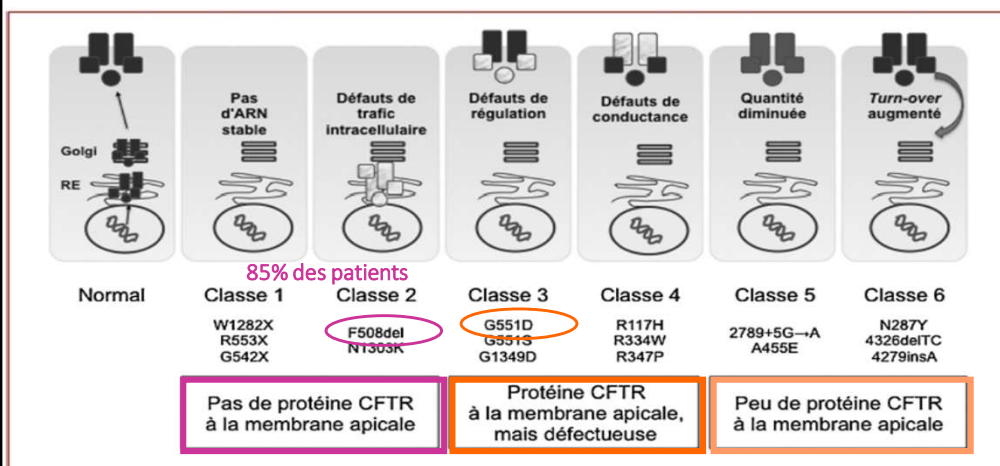
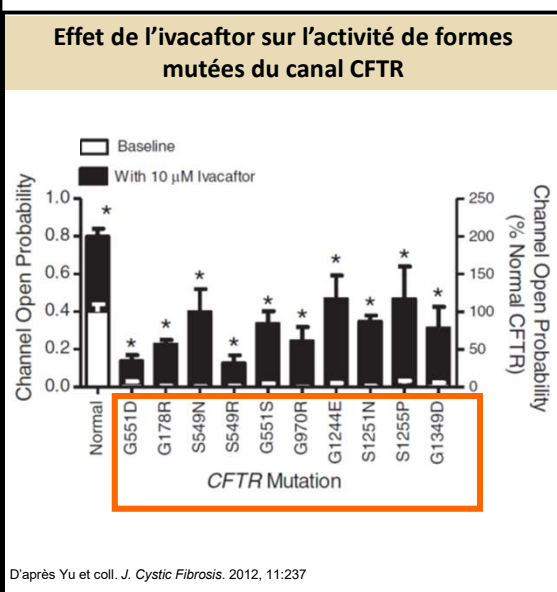


Figure 1. Défaut sur la protéine Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) selon la classe de mutation du gène *CFTR*. Classe 1 : défaut de synthèse ; classe 2 : défaut de maturation et dégradation prématurée ; classe 3 : défaut de régulation ; classe 4 : défaut de conductance ; classe 5 : protéine normale, mais en quantité diminuée ; classe 6 : défaut de stabilité et *turn-over* excessif. Des exemples de mutations selon la classe sont donnés. Les classes de mutation 1, 2, 5 et 6 entraînent des anomalies de la quantité de protéine CFTR présente à la membrane apicale. Les mutations de classe 3 et 4 entraînent des défauts de fonction de la protéine CFTR exprimée à la membrane apicale.

D'après Fajac et Sermet-GaudelusDerichs. *Rev. Mal. Respir.* 2013, 30:255

L'ivacaftor : un potentialisateur du canal CFTR muté de classe III



Ivacaftor
(KALYDECO®)

1^{ère} AMM en 2012

➤ **Propriété pharmacologique :**

potentialisateur de l'activité du canal CFTR muté

➤ **Indication :**

Traitement de la mucoviscidose chez les patients porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène *CFTR* (G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R)

" traitement personnalisé "

Des correcteurs du canal CFTR muté de classe II

« CORRECTEURS »
Lumacaftor,
Tezacaftor,
Elexacaftor

« POTENTIALISATEUR »
Ivacaftor

Normal	Classe 1	Classe 2	Classe 3
	W1282X R553X G542X	F508del N1303K	G551D G331S G1349D
	Pas de protéine CFTR à la membrane apicale		Protéine à la membrane mais déficiente

associations fixes :
Lumacaftor + Ivacaftor (ORKAMBI®)
AMM (11/2015)

Indication : traitement de fond de 1^{ère} intention, chez les patients atteints de mucoviscidose, homozygotes pour la mutation $\Delta F508$ du gène CFTR

Tezacaftor + Ivacaftor (SYMKEVI®)

Elexacaftor + Tezacaftor + Ivacaftor (KAFTRIO®)
AMM 2020

Indication : homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR ou hétérozygotes pour la mutation F508del et porteurs d'une mutation à fonction minimale

Figure 1. Défaut sur la protéine Cystic fibrosis transmembrane conductance... Classe 1 : défaut de synthèse ; classe 2 : défaut de maturation et dégradation... Classe 3 : protéine normale, mais en quantité diminuée ; classe 4 : défaut de trafic intracellulaire... Classe 5 : protéine normale, mais en quantité diminuée ; classe 6 : défaut de régulation... Les classes de mutation 1, 2, 5 et 6 sont présentes à la membrane apicale. Les mutations de classe 3 et 4 entraînent un défaut de trafic intracellulaire.

D'après Fajac et Sermet-Gaudelus. Rev. Mal. Respir. 2013, 30:255

Canaux voltage-dépendants: cibles des médicaments antiarythmiques

classification de Vaughan-Williams

Classe I bloqueurs de Na_v

Ia: Disopyramide, Hydroquinidine
Ib: Lidocaïne
Ic: Flécaïnide

Classe IV bloqueurs de Ca_v1.2

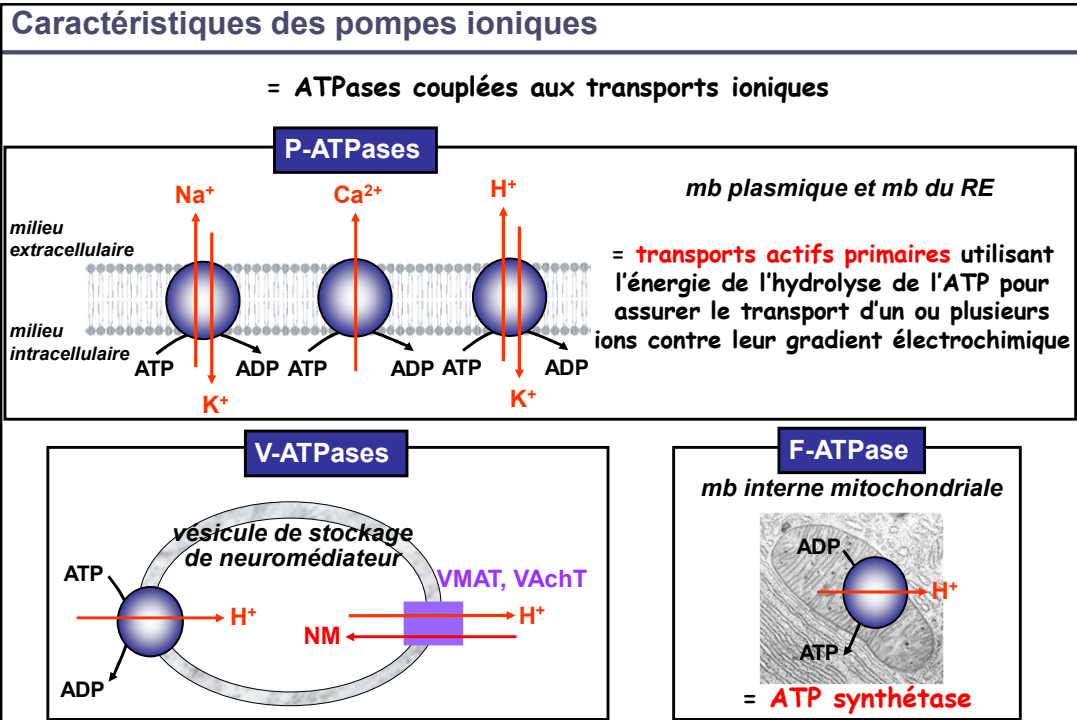
Vérapamil, Diltiazem

Classe III bloqueurs de K_v

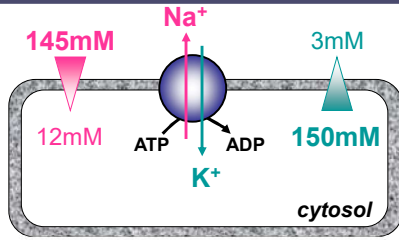
Amiodarone

Classe II antagonistes β -adrénergiques

Propranolol, Sotalol...

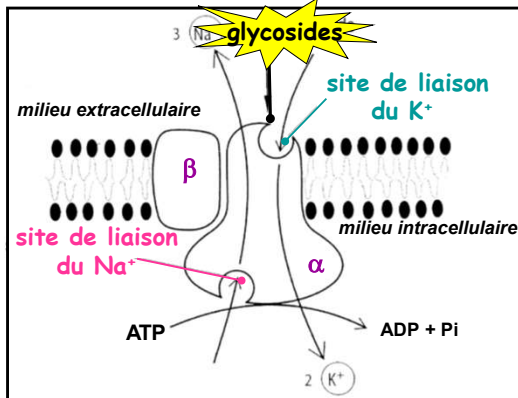


Caractéristiques de la Na⁺/K⁺-ATPase (1)



➤ **Localisation** : membrane plasmique de toutes les cellules eucaryotes

➤ **Rôle** : formation et maintien des gradients de Na⁺ et K⁺ de part et d'autre de mb plasmique



➤ **Structure** : hétérotrimère

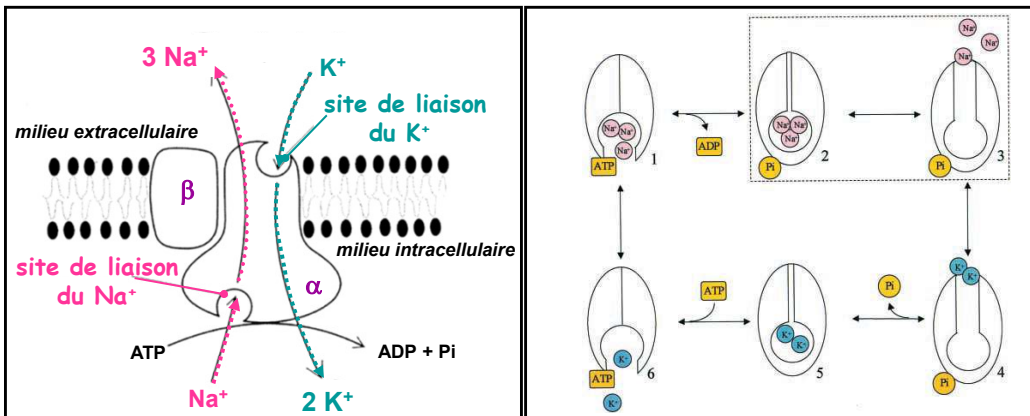
1 sous-unité α catalytique
+ 1 sous-unité β régulatrice
+ 1 sous-unité γ (rôle ?)

multiplicité d'isoformes (4 α , 3 β)

D'après "Encyclopedic Reference of Molecular Pharmacology", Offermanns et Rosenthal, Springer.

Caractéristiques de la Na⁺/K⁺-ATPase (2)


➤ **Fonctionnement** : transport électrogénique




D'après Scheiner-Bobis. 2002 Eur J Biochem, 269:2424


Na⁺/K⁺-ATPase : cible des hétérosides cardiaques (1)

hétérosides ou glycosides cardiaques: Digoxine, Digitoxine, Ouabaïne


stéroïdes naturels isolés des digitales ou autres plantes 



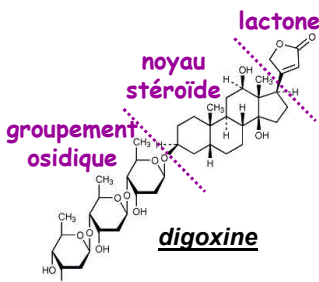
Digitalis purpurea



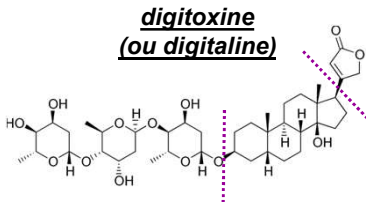
Digitalis lanata



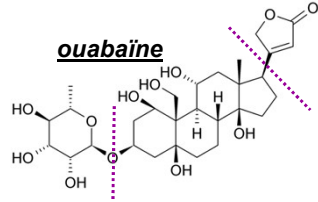
Strophantus gratus



digoxine



**digitoxine
(ou digitaline)**



ouabaine

Na⁺/K⁺-ATPase : cible des hétérosides cardiaques (2)

➤ **Propriétés pharmacologiques :**

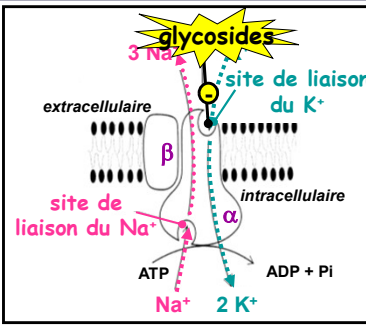
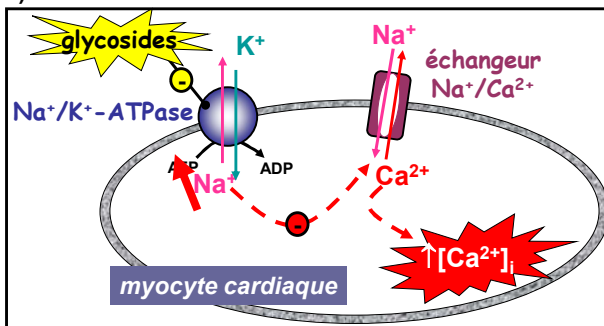
- inhibiteurs réversibles de la Na⁺/K⁺-ATPase
⇒ inhibition du flux ionique
- interaction avec le site de liaison du K⁺
⇒ compétition avec K⁺ extracellulaire (hypokaliémie ↗ liaison des glycosides et inversement)

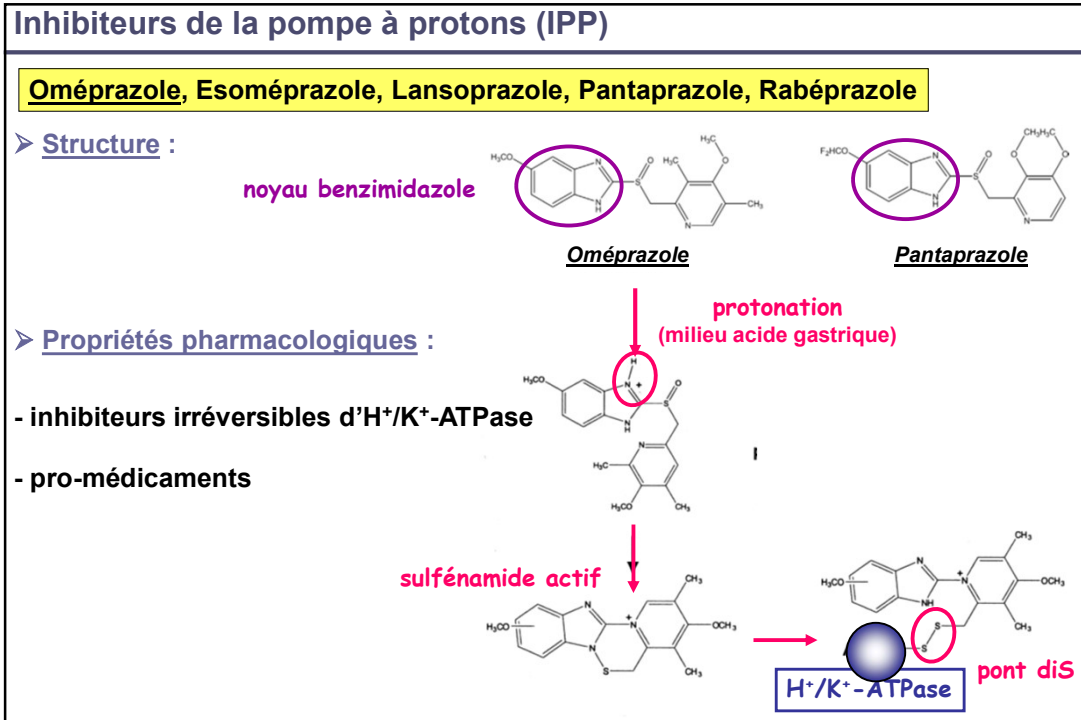
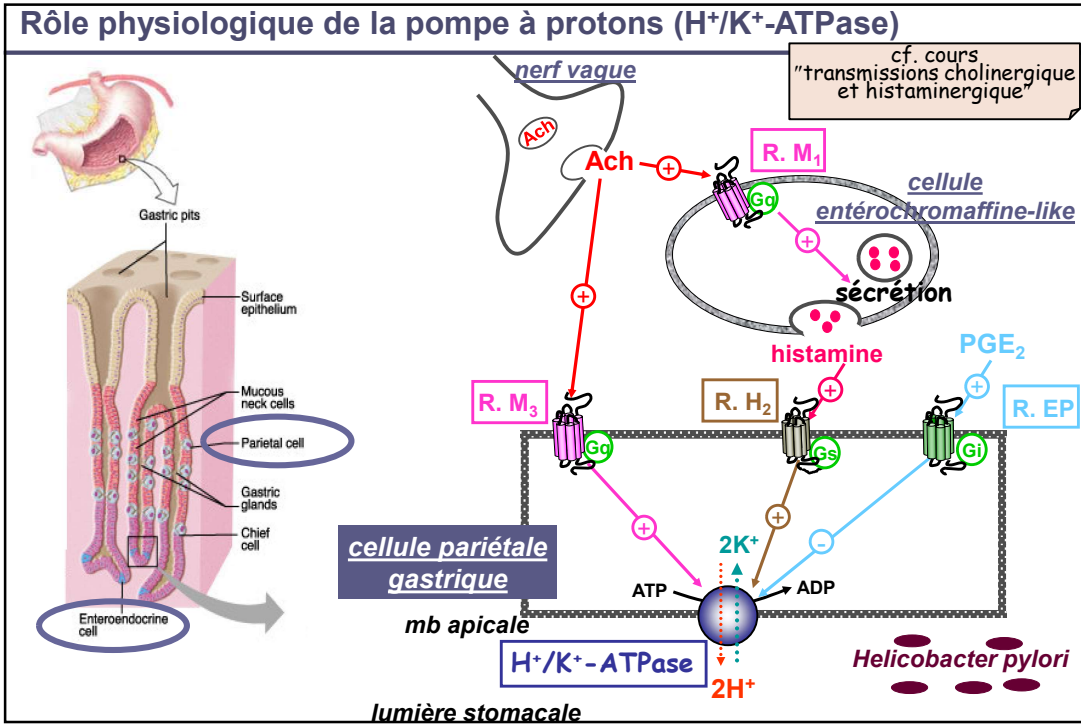
➤ **Site d'action et effet :**

- ↗ force de contraction du myocyte cardiaque (effet inotrope + : "tonicardiaque")

➤ **Utilisation :**

- Ouabaïne : outil expérimental
- Indications thérapeutiques :
 - Digoxine (DIGOXINE NATIVELLE®, HEMIGOXINE NATIVELLE®)
 - insuffisance cardiaque
 - troubles du rythme supraventriculaires



Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) : antisécrétoires gastriques

➤ Site d'action et effet :

- ↘ **sécrétion H⁺ gastrique** (sécrétion basale et stimulée)

➤ Utilisation thérapeutique :

"antisécrétoire gastrique"

- ulcère gastro-duodéal
- phase d'éradication d'*H. pylori* (7-14 jours), en association à 2 antibiotiques
- phase de cicatrisation (4-6 sem)
- reflux gastro-oesophagien

Oméprazole (MOPRAL®, ZOLTUM®),
 Esoméprazole (INEXIUM®),
 Pantaprazole (INIPOMP®)...

Pompes à Ca²⁺ ou Ca⁺-ATPases

rôle essentiel dans l'homéostasie calcique

PMCA: Plasma Membrane Ca²⁺-ATPase
 SERCA: Sarcoplasmic/Endoplasmic Reticulum Ca²⁺-ATPase

