

**université
PARIS-SACLAY**
ED N°4

**FACULTÉ DE
PHARMACIE**

UE18 : Pharmacologie Fondamentale
3^{ème} année Pharmacie DFGSP3
2024-2025

Pharmacologie des transports ioniques

Pr Jean-Philippe GUILLOUX
Dr Boris MANOURY boris.manoury@universite-paris-saclay.fr
Dr Laetitia PEREIRA laetitia.pereira@universite-paris-saclay.fr
Dr Laurent TRITSCHLER
Dr Sofia CUSSOTTO
Dr Yann PELLOUX

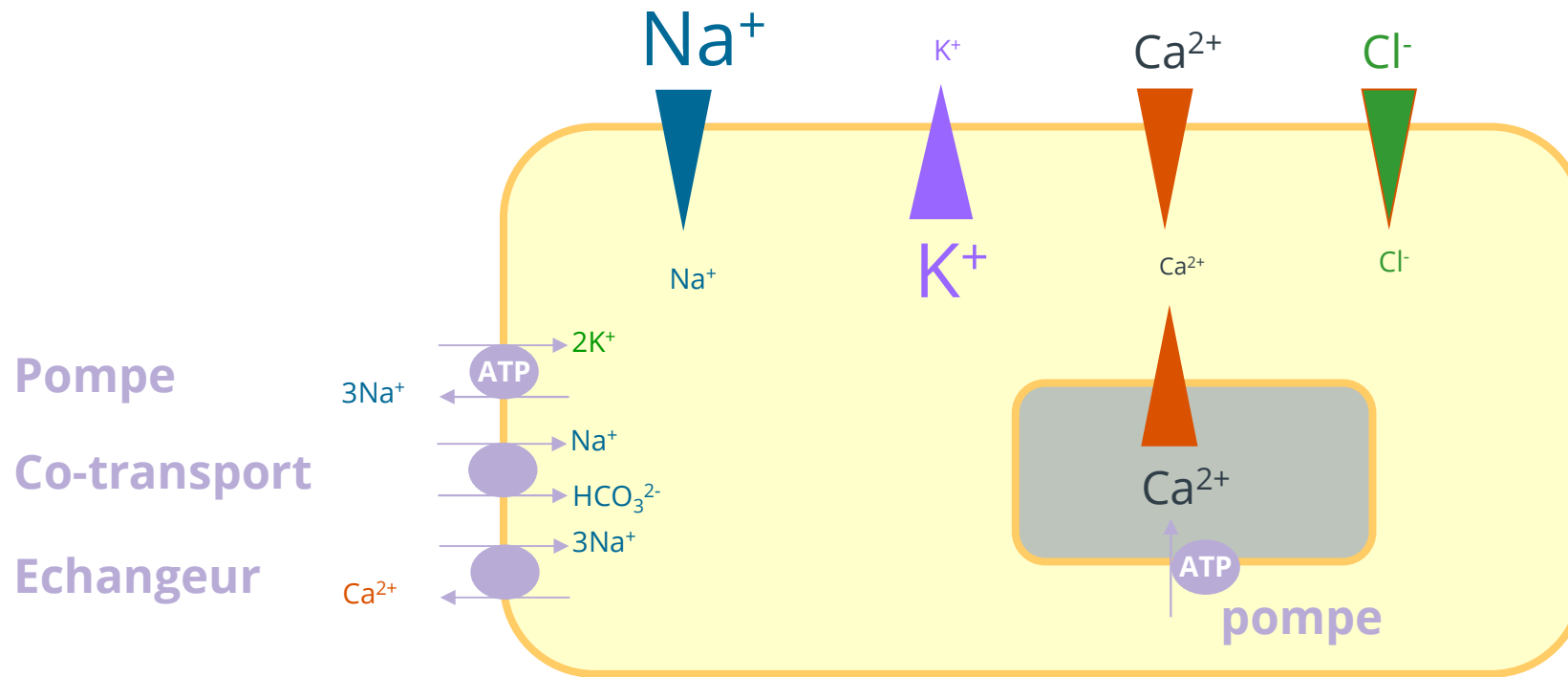
Cours: Pr Denis DAVID, Pr Jean-Philippe GUILLOUX & Pr Véronique LEBLAIS

Rappels théoriques...

La répartition des ions de part et d'autre de la membrane cellulaire est asymétrique: pourquoi?

- les bicouches lipidiques sont imperméables aux ions ;
- l'existence de certaines protéines transmembranaires assurent une perméabilité sélective :

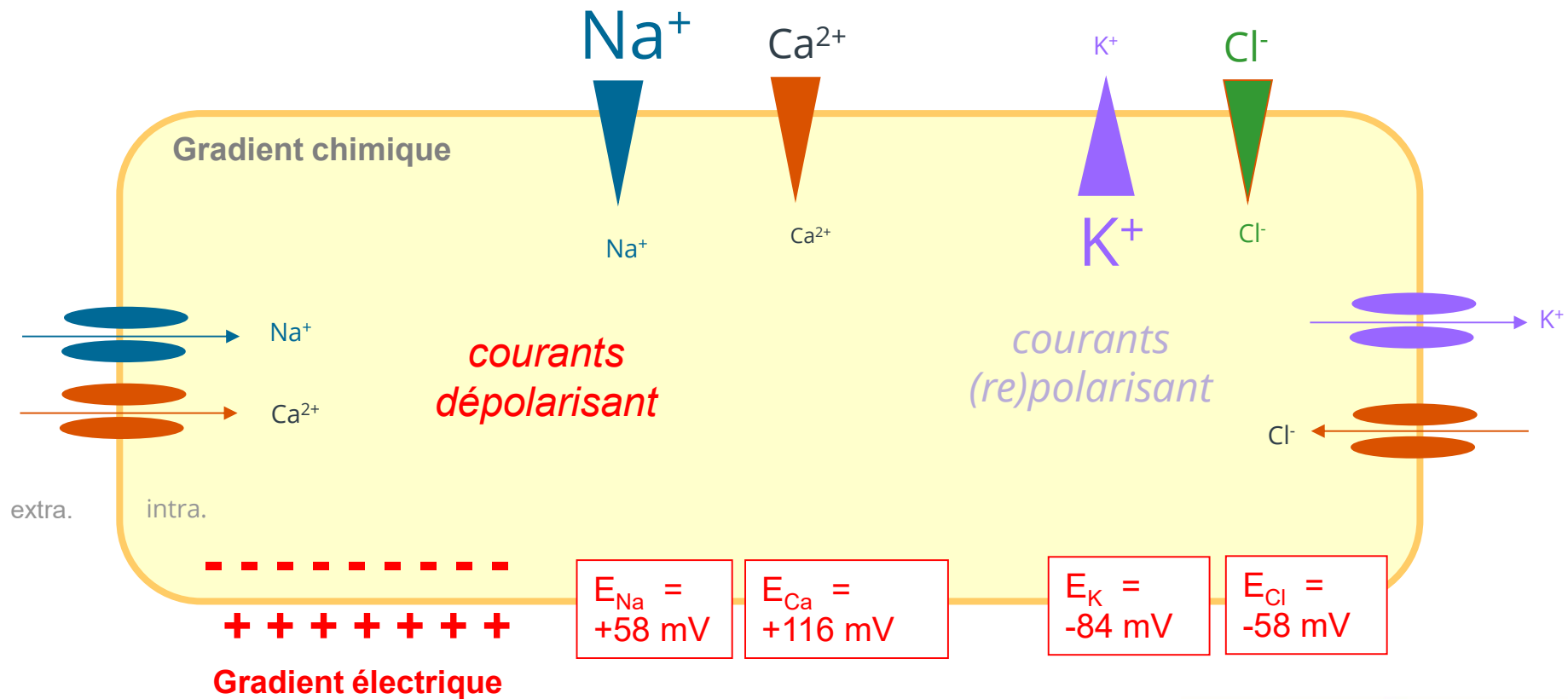
1) Les transports actifs génèrent des gradients de concentration ioniques.



La répartition des ions de part et d'autre de la membrane cellulaire est asymétrique: pourquoi?

- les bicouches lipidiques sont imperméables aux ions ;
- l'existence de certaines protéines transmembranaires assurent une perméabilité sélective :

2) Les canaux ioniques sont des transport passifs : diffusion facilitée suivant leur gradient électrochimique



Rappel : potentiel membranaire, potentiel d'équilibre de chaque ion (E_{ion})

Les ions sont soumis à deux forces engendrées par le gradient chimique, d'une part, et le gradient électrique, d'autre part

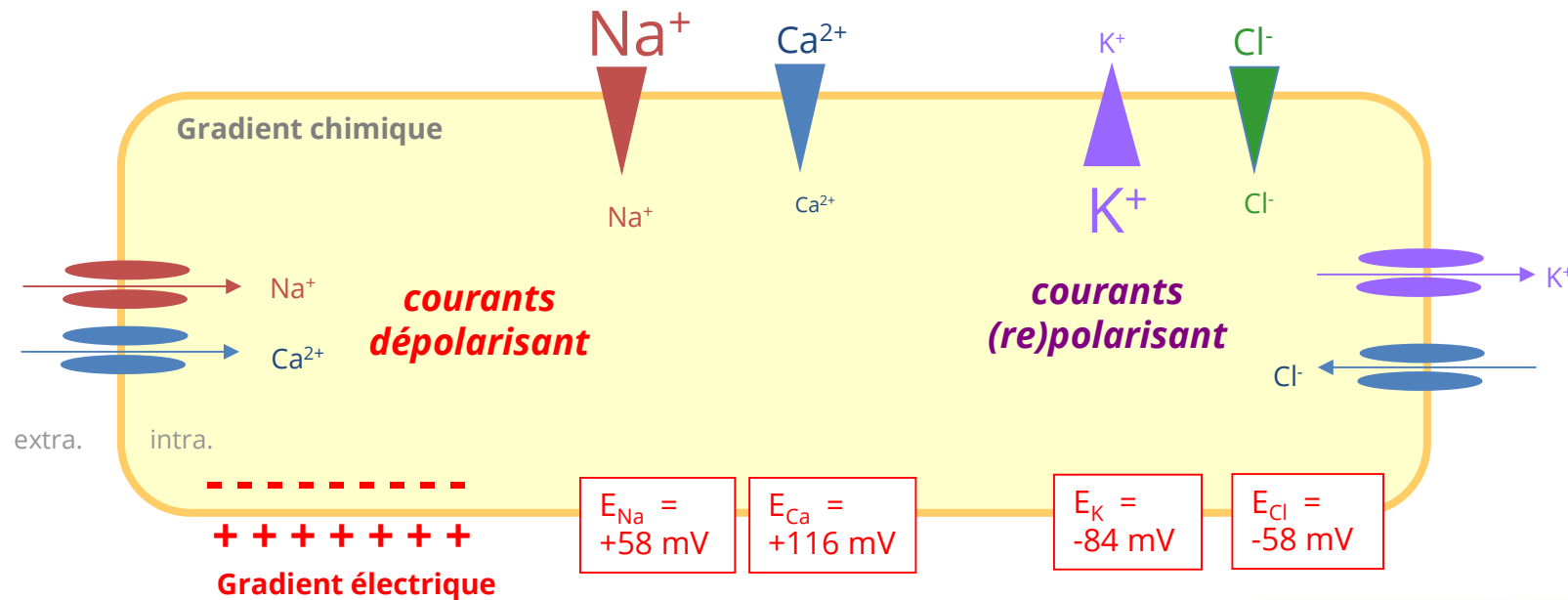
Equation de Nernst : $E_{ion} = (RT/ZF) \cdot \ln ([ion]_{ext} / [ion]_{int})$

E_{ion} est défini par la différence de potentiel électrique (ou potentiel transmembranaire) pour lequel l'ion est à l'équilibre (**les gradients chimiques et électriques s'opposent et s'annulent**).

Remarque #1 : Lorsqu' un ion passe passivement la membrane (canal), il déplace le potentiel de membrane E_m vers son propre potentiel d'équilibre:

Canaux Ca^{2+} , Na^+ => courants dépolarisants

Canaux K^+ , Cl^- : courants repolarisant



Rappel : potentiel membranaire, potentiel d'équilibre de chaque ion (E_{ion})

E_m = différence de potentiel électrique transmembranaire, résultante des transports ioniques**.

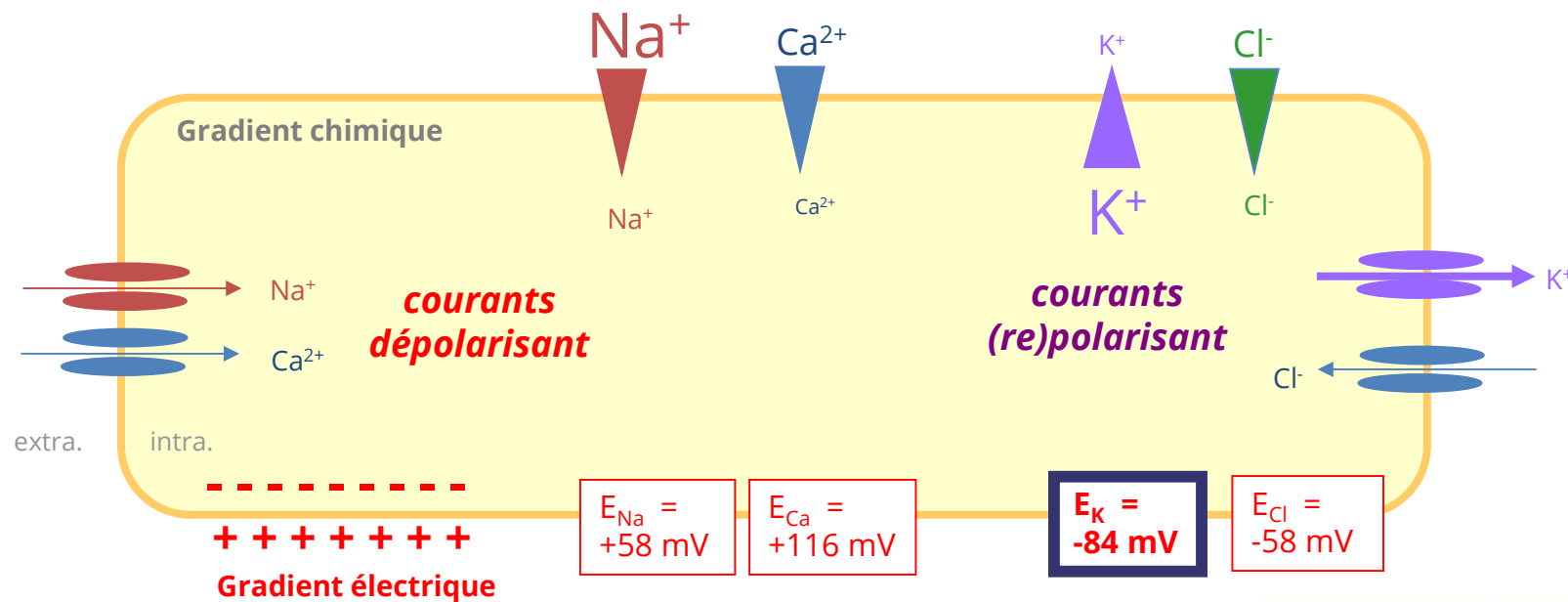
*En théorie, si la membrane considérée est perméable à un seul ion, le potentiel de la mb E_m est égal au potentiel d'équilibre E_{ion} .

En réalité, la membrane n'est PAS perméable à UN SEUL ION car différents types de canaux ionique sont ouverts.

Potentiel de repos d'une cellule

= résultante de tous les transports ioniques : la part des canaux K^+ est la plus importante au repos :

$$-90 \text{ mV} < E_m < -40 \text{ mV}$$



6

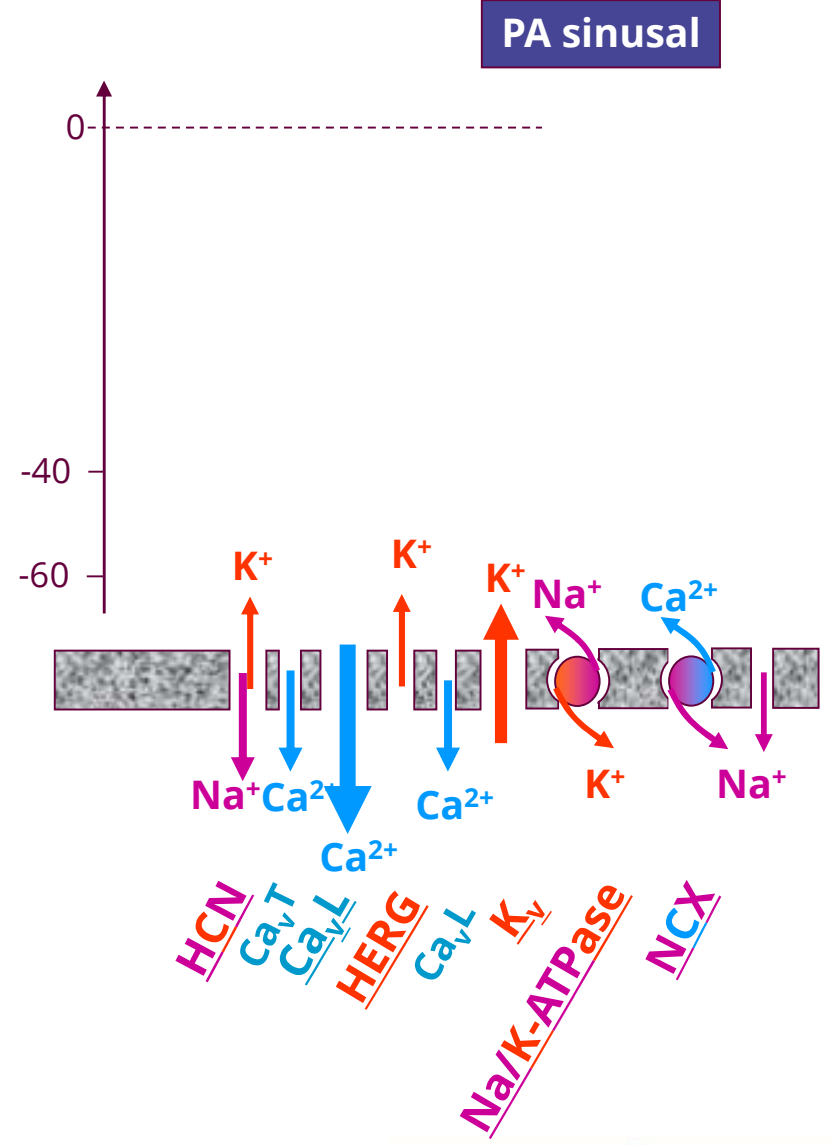
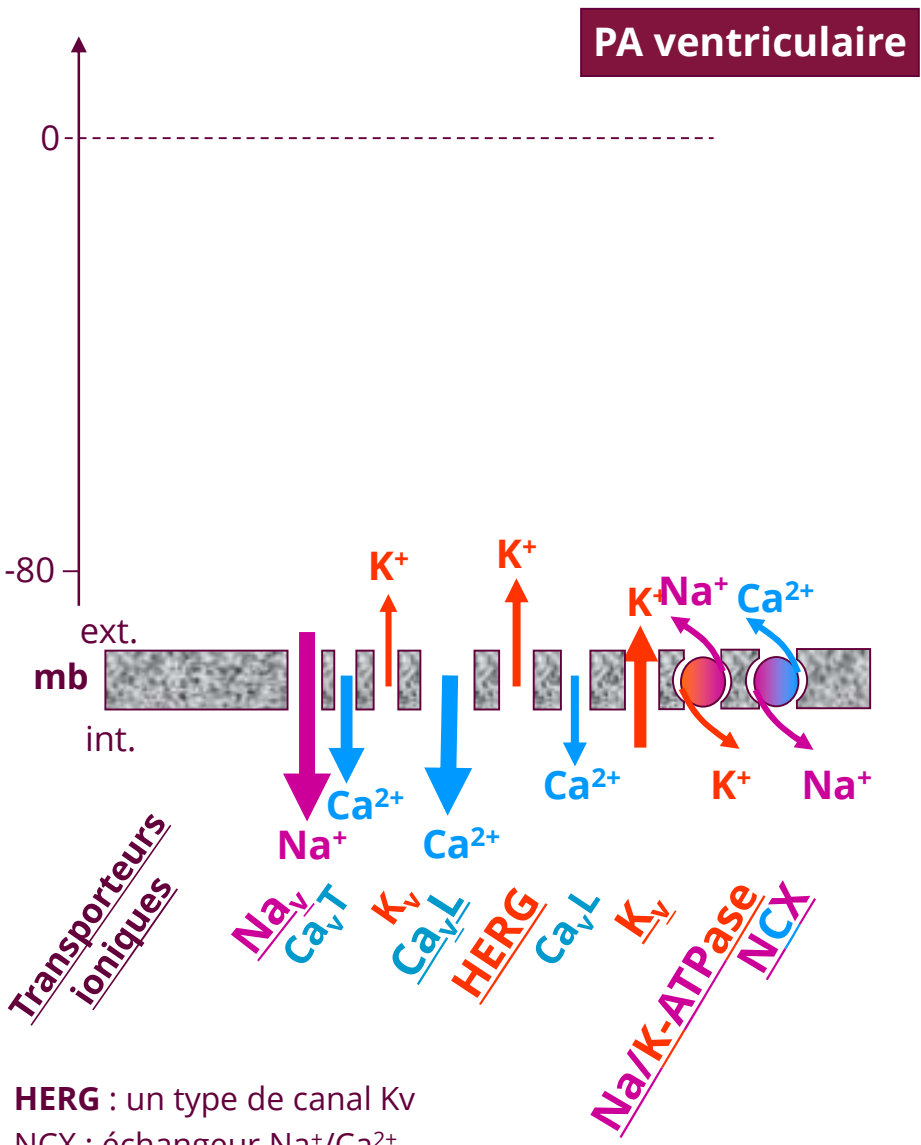
Compléter le tableau

Caractéristiques générales des canaux, pompes et transporteurs ioniques

| | Sens du flux ionique | Mode de fonctionnement | Sélectivité ionique |
|---------------|----------------------|------------------------|---------------------|
| Canaux | | | |
| Pompes | | | |
| Transporteurs | | | |

7

Courants ioniques impliqués dans les PA cardiaques



HERG : un type de canal Kv

NCX : échangeur Na⁺/Ca²⁺

HCN : hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels => courant pacemaker I(f)

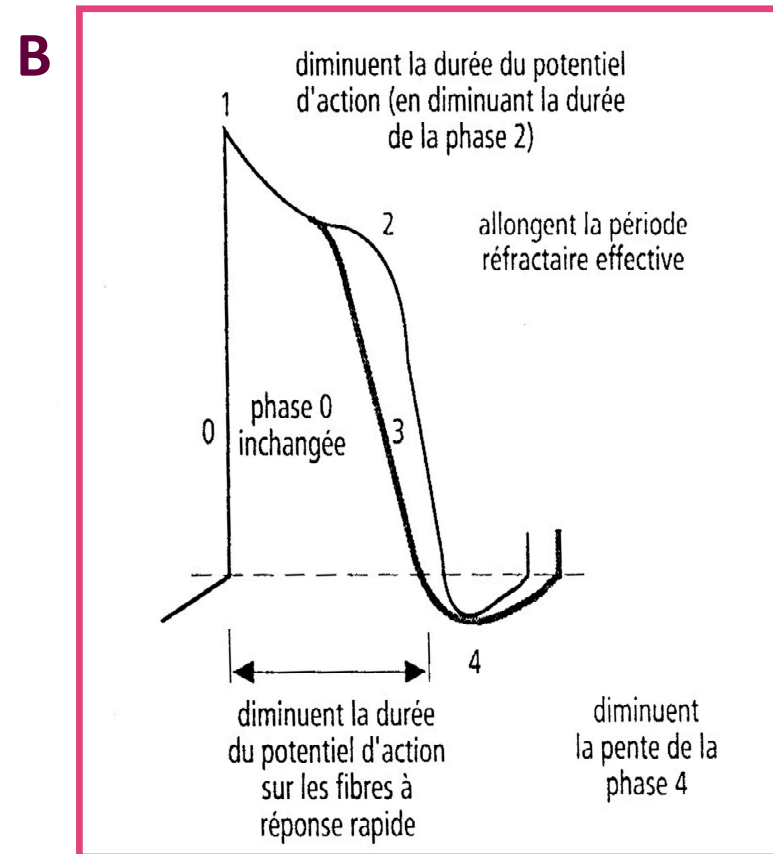
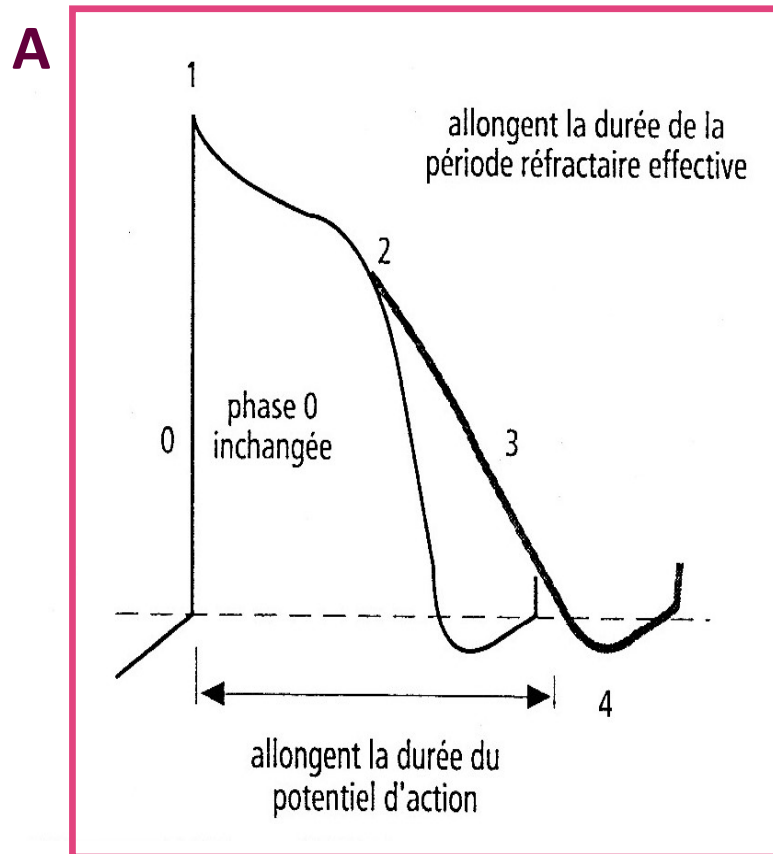
Tracer les potentiels d'action correspondant aux transports indiqués

Compléter le tableau

Classification de vaughan-williams des anti-arythmiques

| Classe | Molécules | Cible moléculaire (bloqueurs/antagonistes) | Indications dans troubles du rythme (et autres indications) |
|--------|-----------|--|---|
| I | | | tachycardie paroxystique, extrasystole auriculo-ventriculaire troubles du rythme ventriculaire |
| II | | | troubles du rythme d'origine sympathique (HTA, angor, insuffisance cardiaque) |
| III | | | troubles du rythme graves (angor) |
| IV | | | tachycardies paroxystiques supraventriculaires (angor, HTA) |

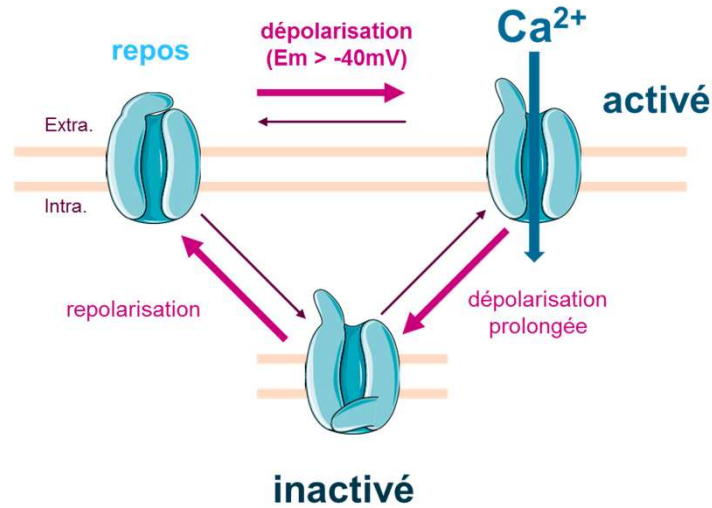
Modulation pharmacologique du PA cardiaque par les antiarythmiques



Quelle classe d'antiarythmique provoquera la situation A? La situation B?

10

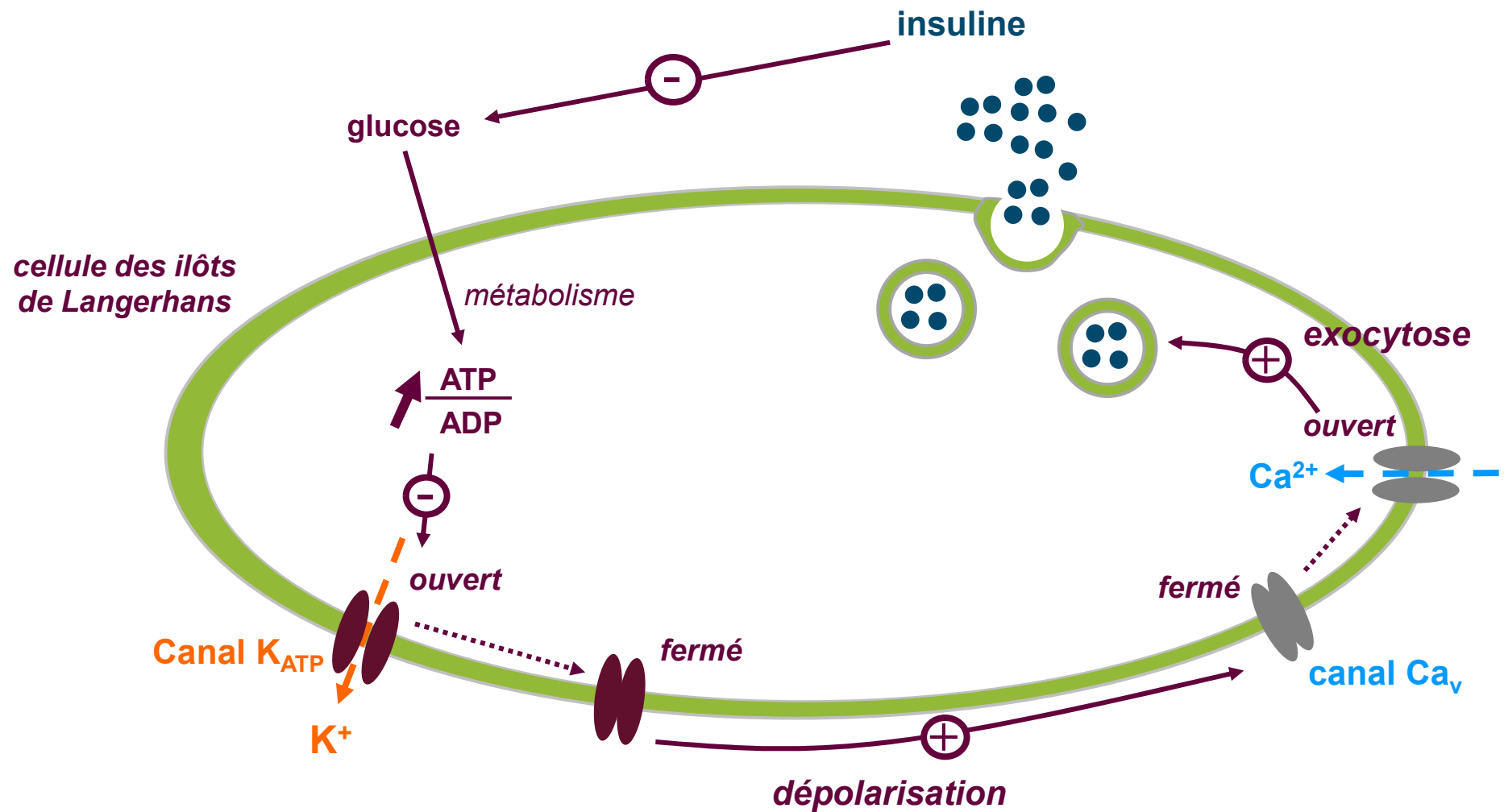
Affinité différentielle des inhibiteurs / bloqueur selon l'état du canal



| inhibiteur d'influx calcique | vérapamil, diltiazem | dihydropyridines : nifédipine, amlodipine ... |
|------------------------------|----------------------|---|
| affinité pour l'état ... | | |
| type d'inhibition | | |
| sélectivité tissulaire | | |
| Effet majoritaire | | |

Compléter le tableau

Rôle des canaux K_{ATP} dans la sécrétion d'insuline



Proposez un mécanisme pharmacologique pour augmenter la libération d'insuline

12

Remplissez le tableau suivant :

| Propriété physiologique | Cible pharmacologique | Espèce ionique | Molécule | Mécanisme d'action pharmacologique | indication |
|--|-----------------------|----------------|-----------------------------|------------------------------------|---------------------------|
| diminution de l'excitabilité neuronale | canal K_v7 | | rétigabine | | épilepsie |
| | | Na^+ | | bloqueur | |
| | | | ethosuximide | | Alzheimer |
| | | | mémantine | | |
| | | Na^+ | | | |
| ganglioplégique | | | hexaméthonium | | - |
| myorelaxant | | | dantrolène | | hypertonie (MSS) |
| | | | tubocurarine, atracurium... | | |
| | | | suxaméthonium | | |
| | r. GABA-A | | | | |
| cardiotonique | | | | | insuffisance cardiaque... |

13

Transporteurs ioniques cibles des diurétiques

- Les médicaments diurétiques sont des agents favorisant la diurèse, c'est-à-dire la production d'urine, notamment en limitant la réabsorption du Na^+ du tubule rénal.
- Les diurétiques permettent donc de diminuer la volémie, et indiqués en particulier dans les traitements d'atteintes cardiovasculaires (insuffisance cardiaque : diminution du travail cardiaque), l'hypertension artérielle (diminution de la pression artérielle) et des œdèmes.
- La figure suivante représente de manière schématique les principaux transports impliquant la régulation de la natrémie à différents points du tubule rénal.
- Une liste (non exhaustive!) de médicaments diurétiques est également fournie.

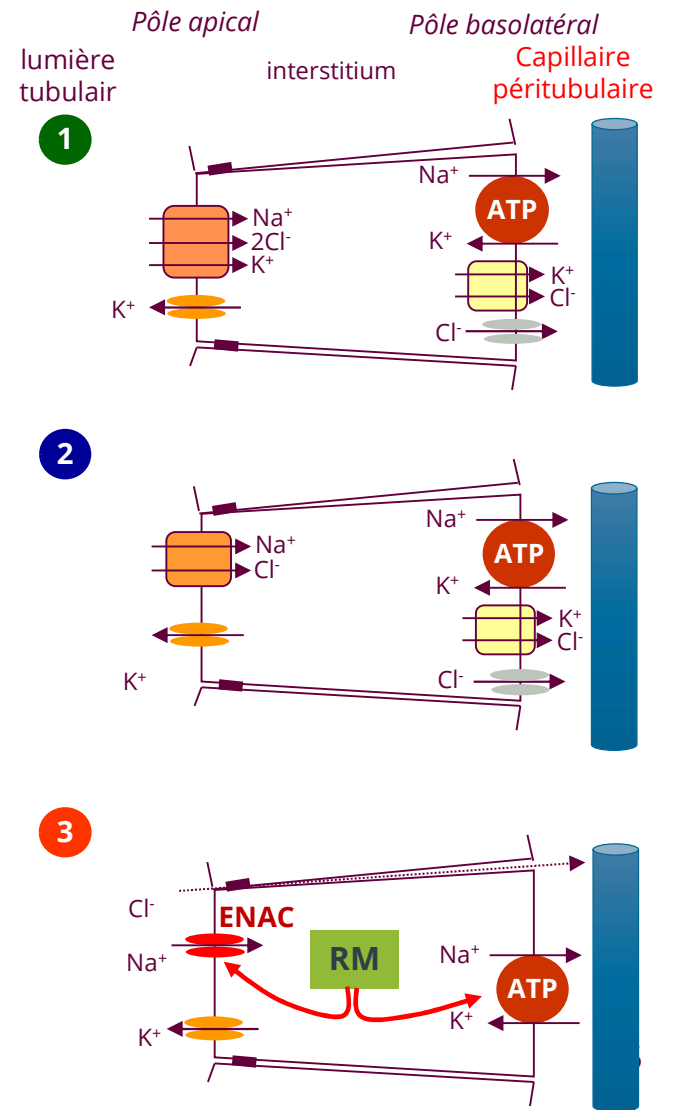
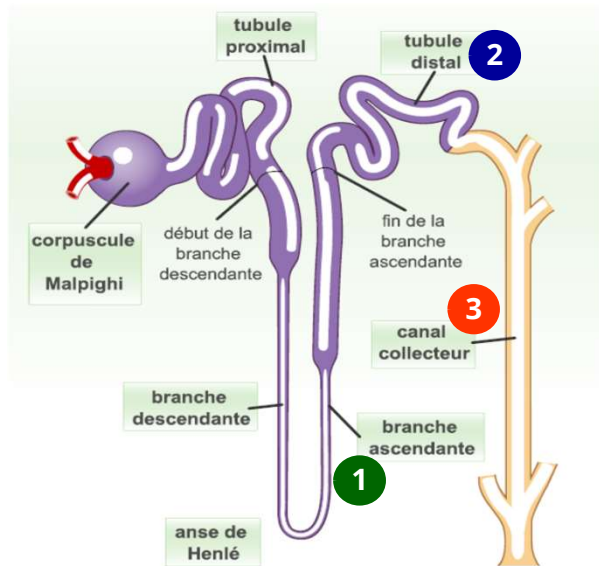
1) Vous préciserez sur le schéma la nature (transport, pompe, canal...) des transports ioniques présents.

2) Vous indiquerez la nature des médicaments diurétiques proposés et sur quelles cibles ils agissent.

3) Ces médicaments diurétiques peuvent avoir des conséquences importantes sur la sécrétion du K^+ et la kaliémie. A l'aide du schéma, proposez les mécanismes pouvant expliquer ces effets indésirables.

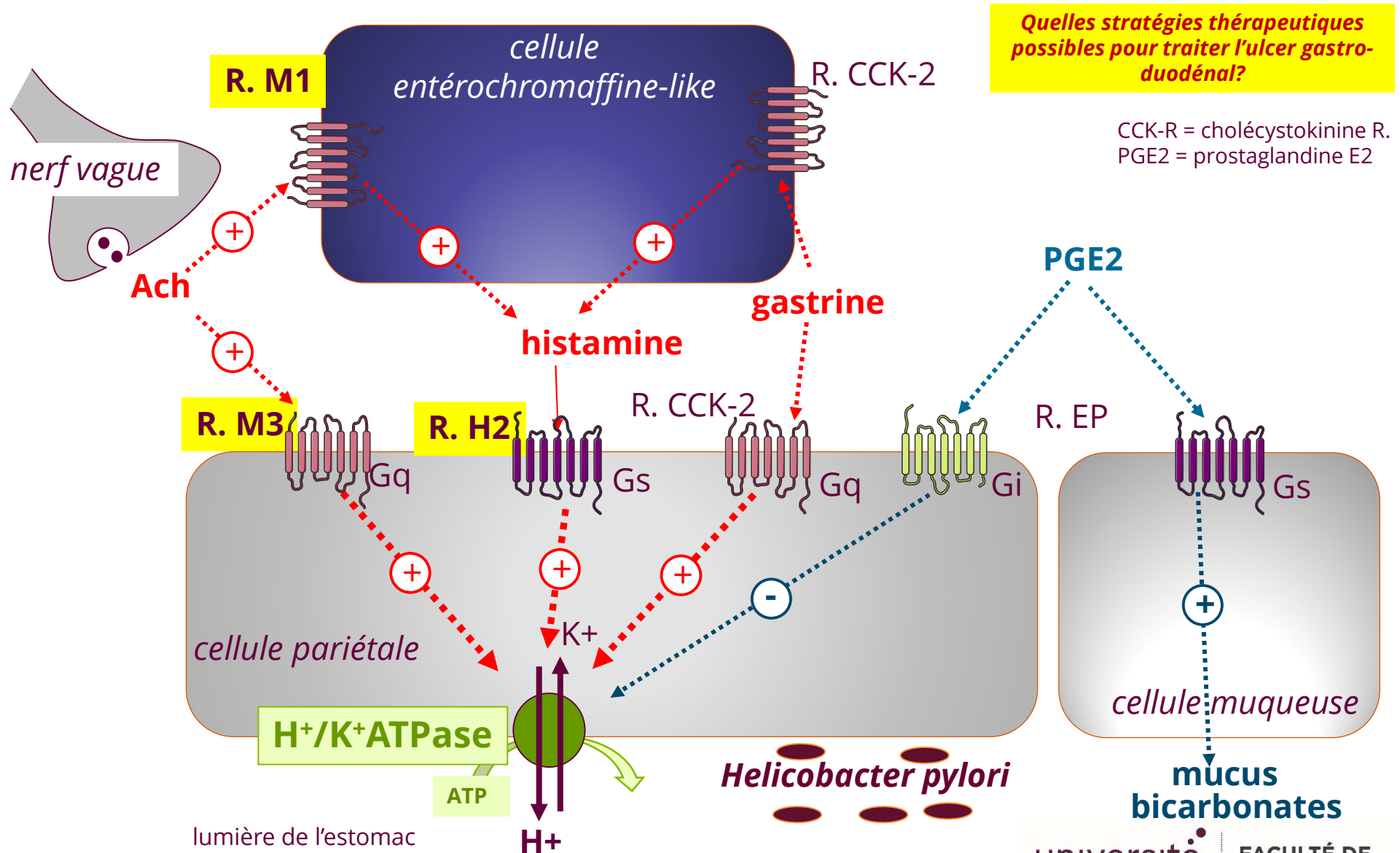
14

Transporteurs ioniques cibles des diurétiques



| Médicament | Cible | Effet sur $[K^+]_o$ |
|--|-------|---------------------|
| furosémide (LASILIX®) | | |
| hydrochlorothiazide (ESIDREX®) | | |
| spironolactone | | |
| amiloride (MODAMIDE®) | | |

Régulation de la sécrétion acide par la cellule pariétale gastrique



Quelles stratégies thérapeutiques possibles pour traiter l'ulcer gastro-duodéal?

CCK-R = cholécystokinine R.
PGE2 = prostaglandine E2