

université  
PARIS-SACLAY

ED N°4

FACULTÉ DE  
PHARMACIE

UE18 : Pharmacologie Fondamentale  
3<sup>ème</sup> année Pharmacie DFGSP3  
*2024-2025*

## Pharmacologie des transports ioniques

Pr Jean-Philippe GUILLOUX

Dr Boris MANOURY [boris.manoury@universite-paris-saclay.fr](mailto:boris.manoury@universite-paris-saclay.fr)

Dr Laetitia PEREIRA [laetitia.pereira@universite-paris-saclay.fr](mailto:laetitia.pereira@universite-paris-saclay.fr)

Dr Laurent TRITSCHLER

Dr Sofia CUSSOTTO

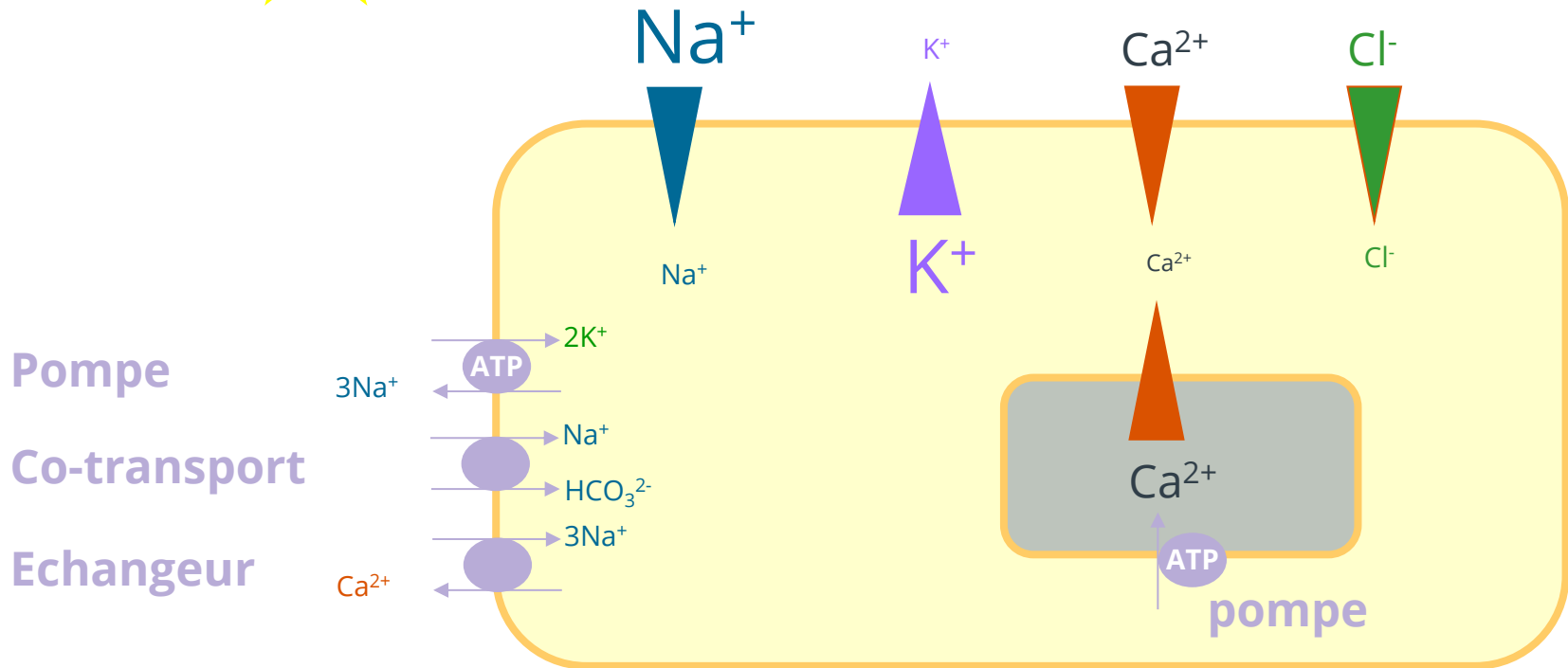
Dr Yann PELLOUX

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?

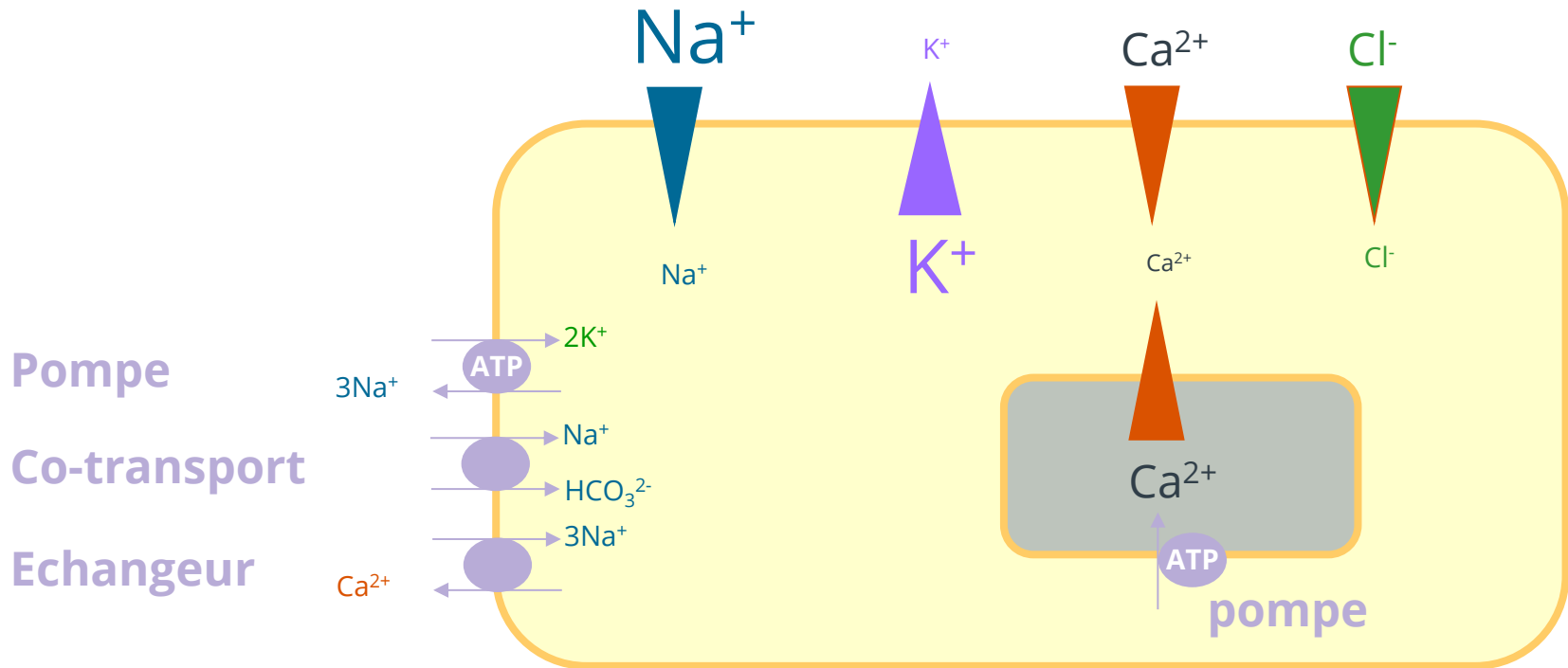
- les bicouches lipidiques sont imperméables aux ions ;
- l'existence de certaines protéines transmembranaires assurent une perméabilité sélective :



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 :

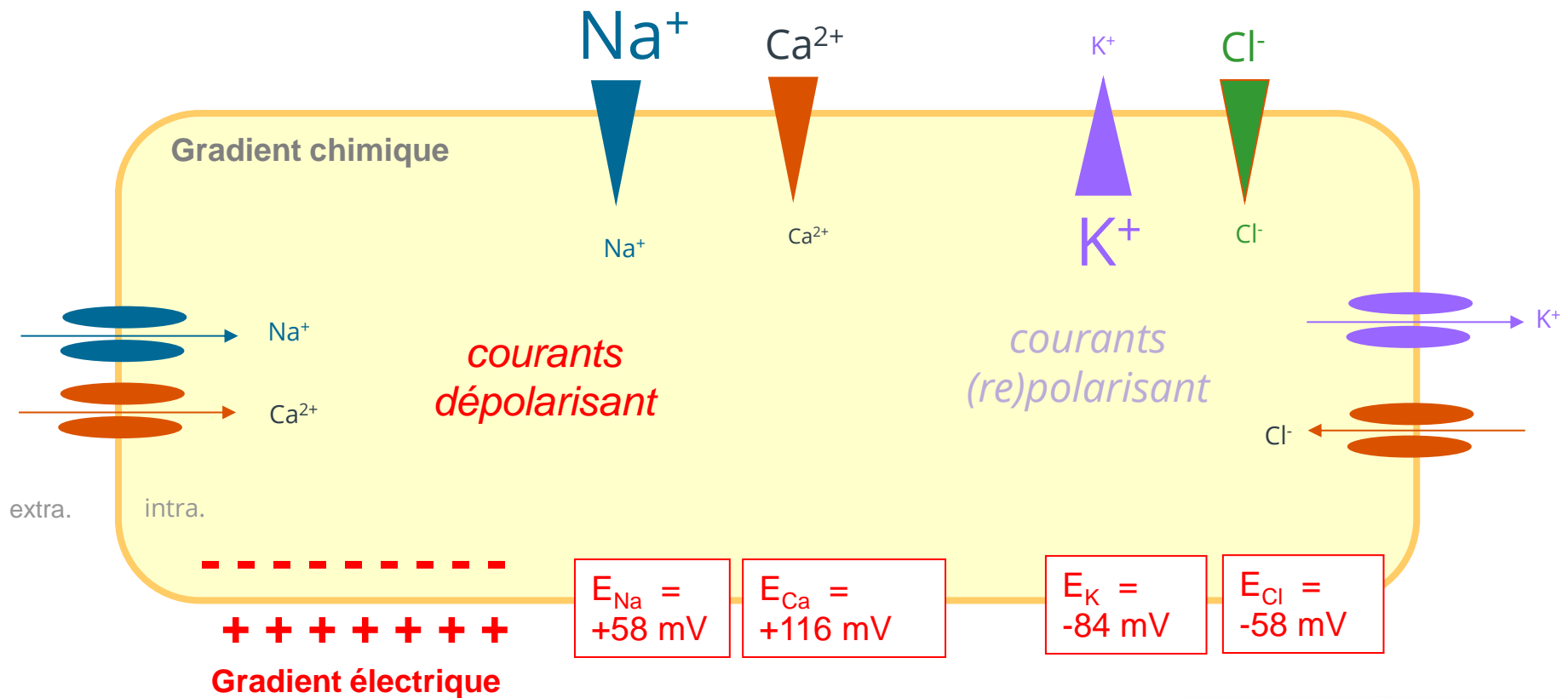
**1) Les transports actifs génèrent des gradients de concentration ioniques.**



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

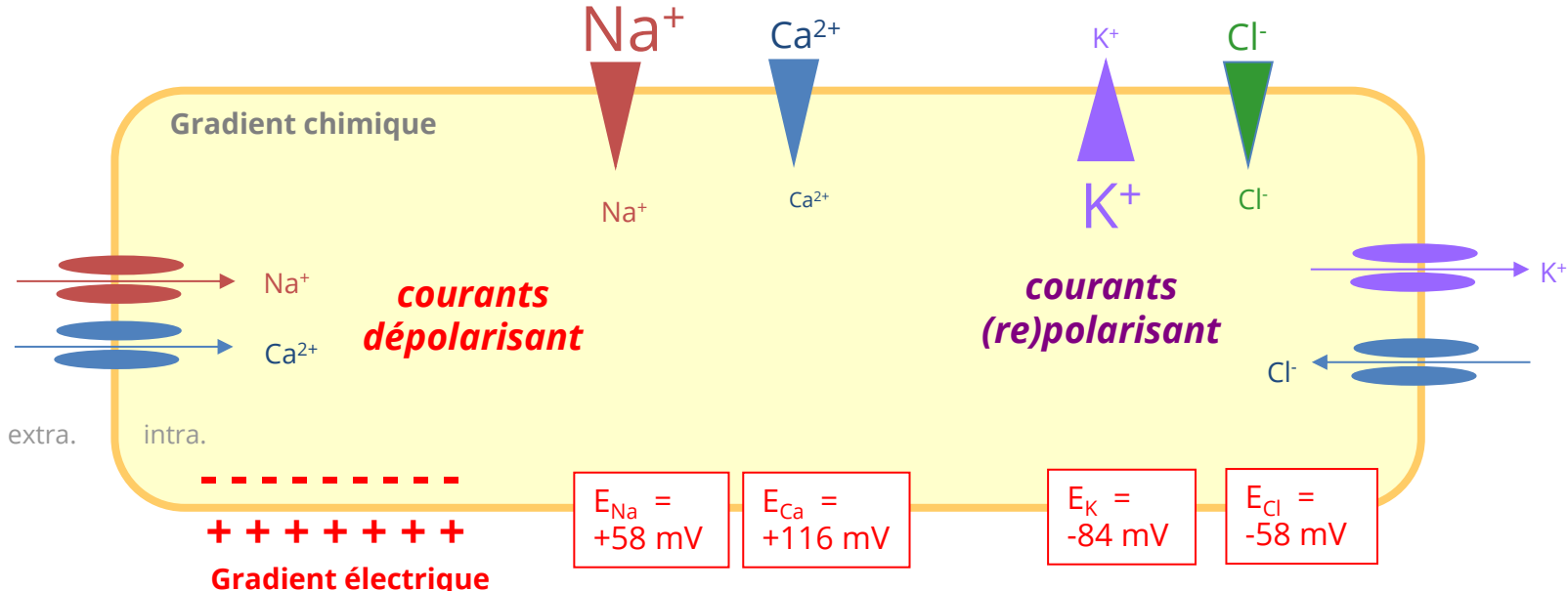
Equation de Nernst :  $E_{ion} = (RT/ZF) \cdot \ln ([ion]_{ext} / [ion]_{int})$

$E_{ion}$  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 exactement**).

**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\*\*.

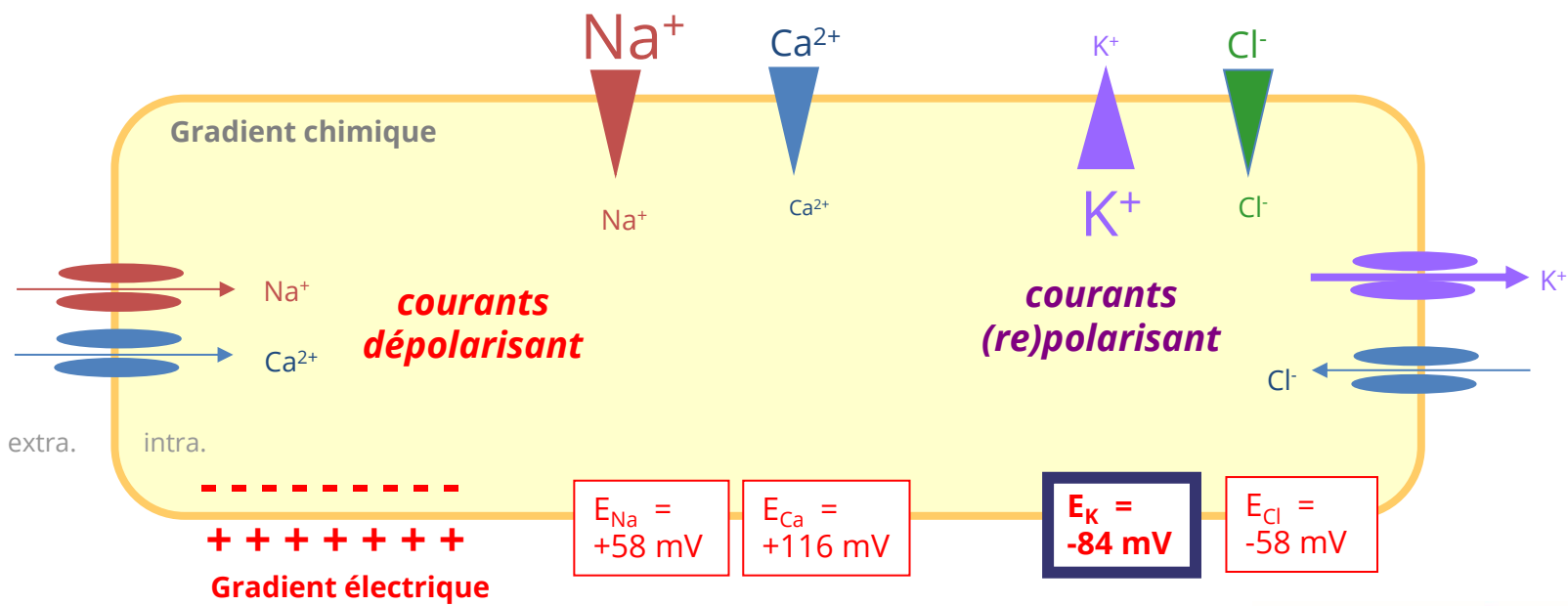
\*En théorie, si la membrane considérée est perméable à un seul ion, le potentiel de la mb  $E_m$  est égal au potentiel d'équilibre  $E_{ion}$ .

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 :

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



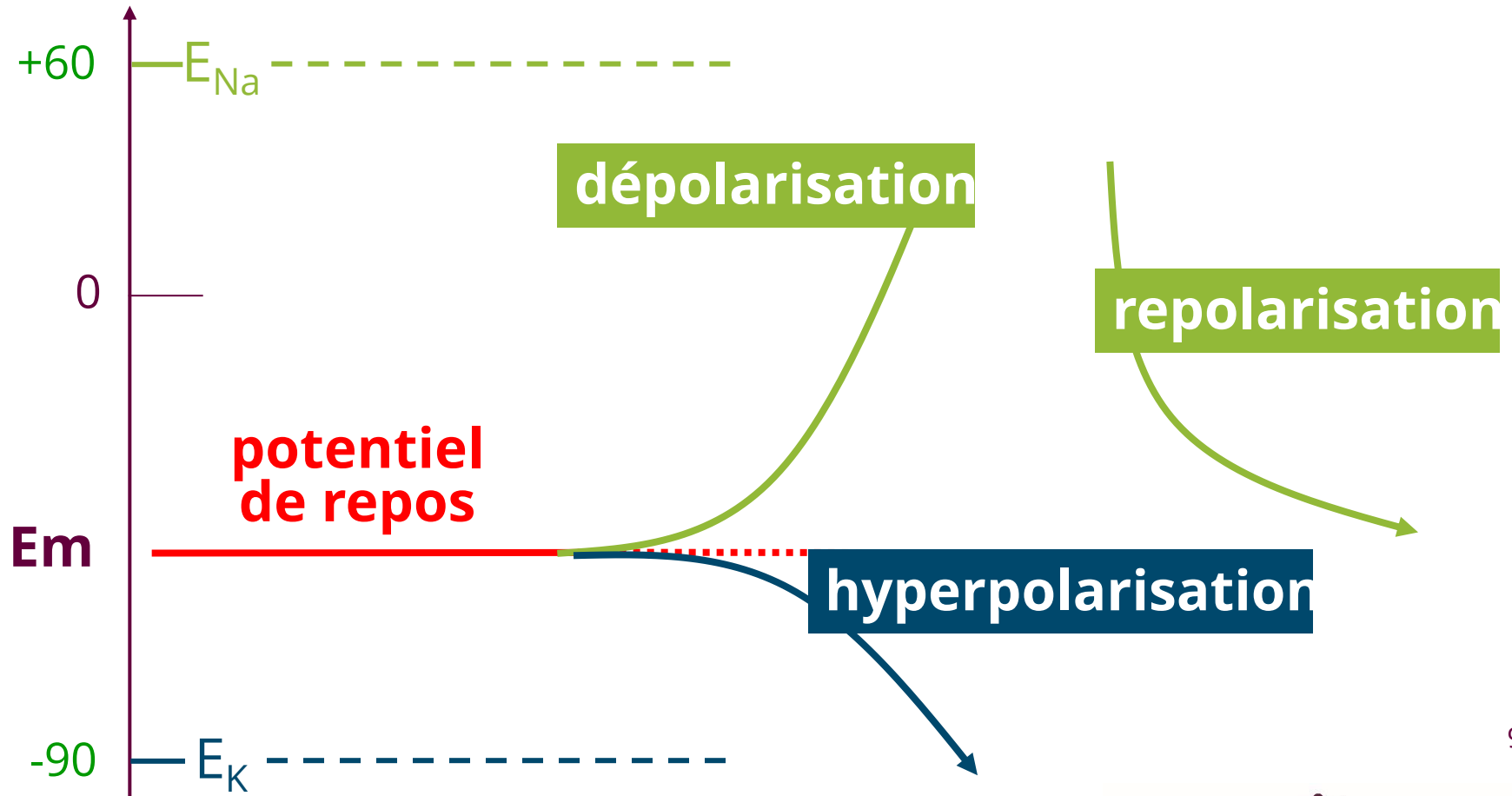
# Caractéristiques générales des canaux, pompes et transporteurs ioniques

	Sens du flux ionique	Mode de fonctionnement	Sélectivité ionique
Canaux	Sens du gradient électrochimique	Passif	Oui
Pompes	Contre le gradient électrochimique	Transport actif primaire (ATPase)	Oui
Transporteurs	Contre le gradient électrochimique	Transport actif secondaire	Oui



# Variations du potentiel de membrane $E_m$

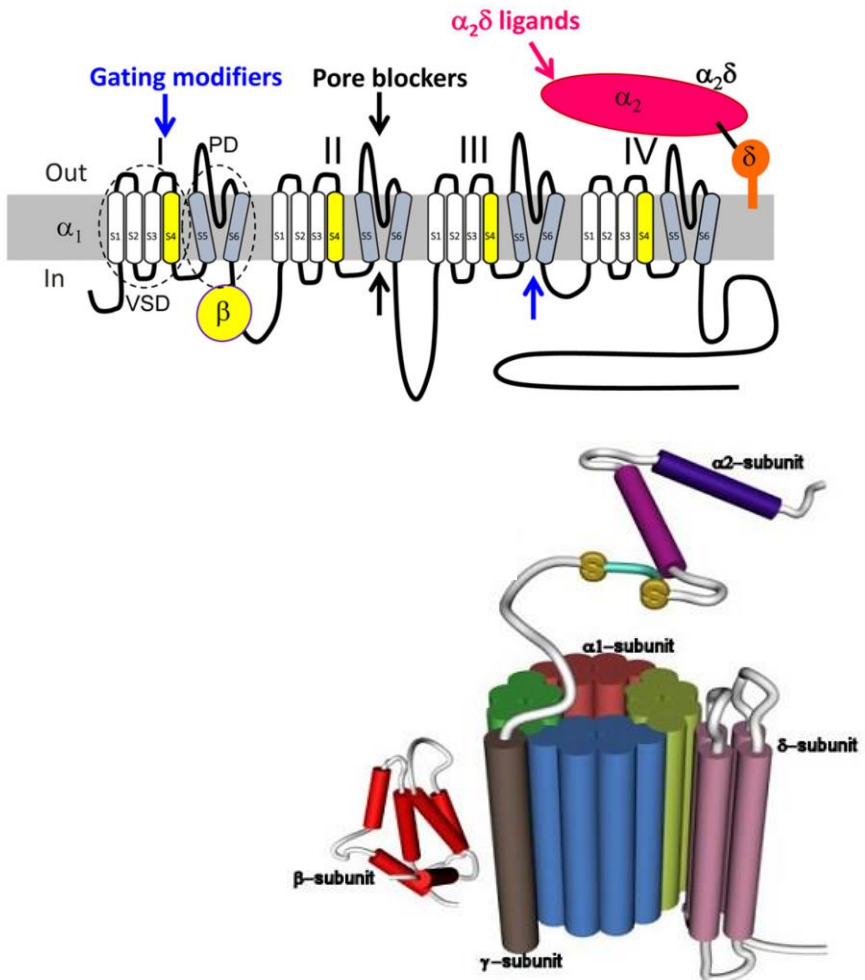
Potentiel de membrane (mV)



# Structure des canaux dépendants du potentiel de membrane : le canal $Ca_v$

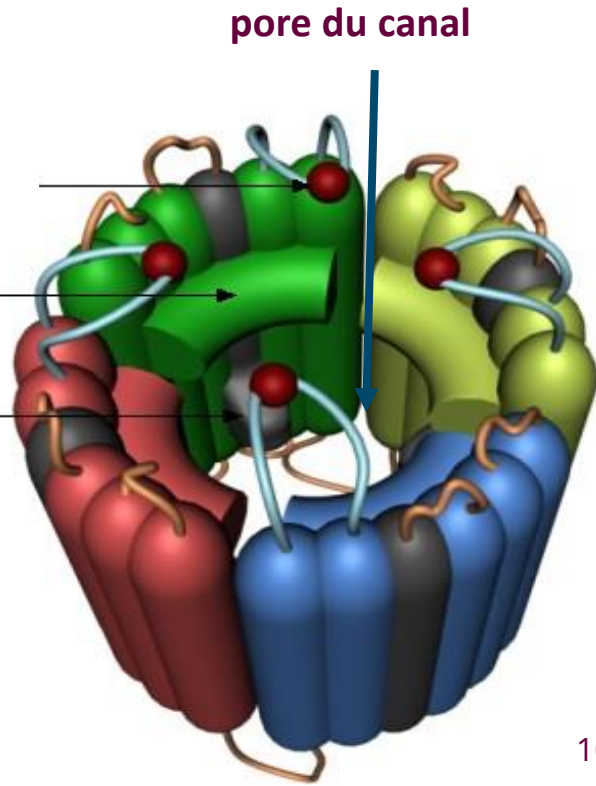


## hétéromultimères

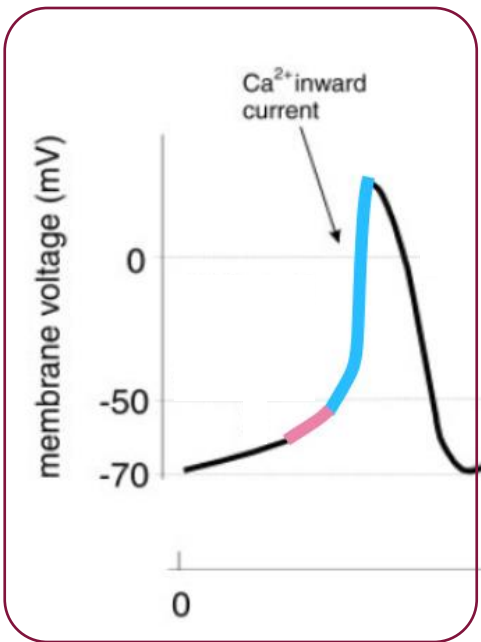
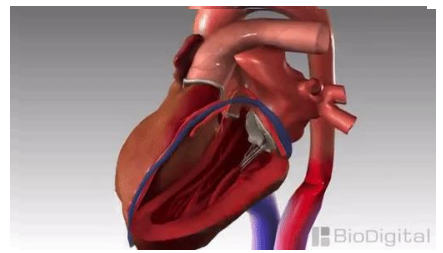
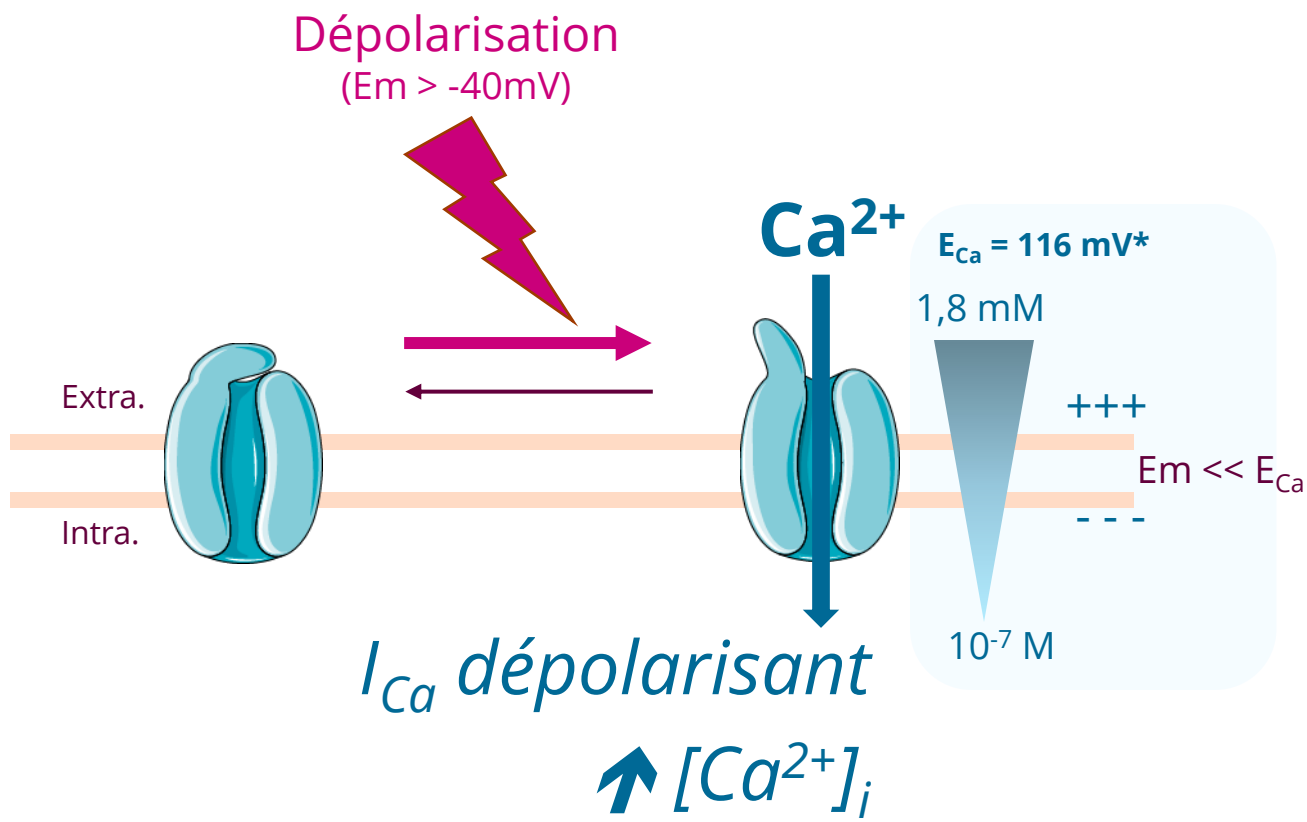


## sous-unité $\alpha_1$

site de liaison de modulateurs  
 filtre de sélectivité  
 voltage-sensor



# Role du LTCC dans le système cardiovasculaire

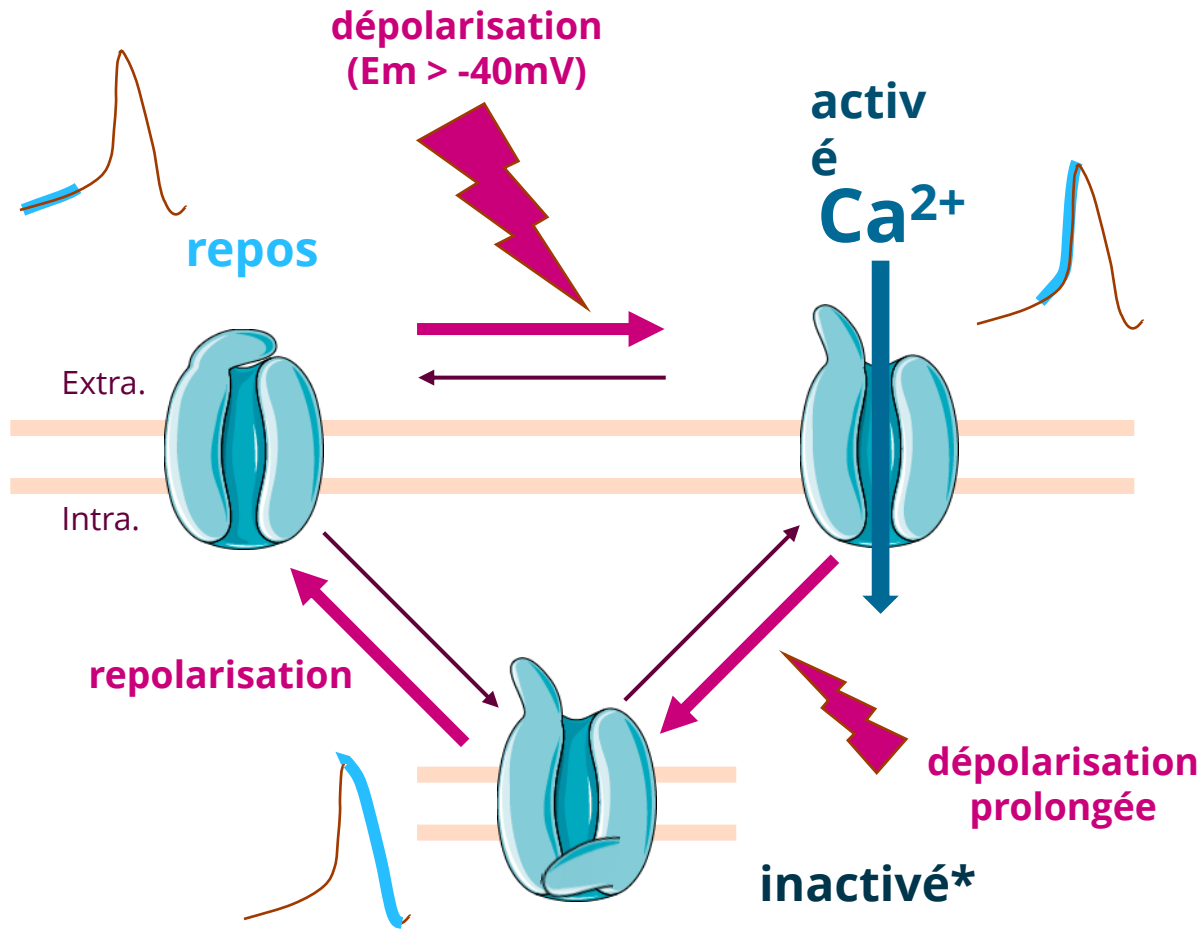


\*:  $E_{\text{Ca}}$  = potentiel d'équilibre du  $\text{Ca}^{2+}$  (équation de Nernst) : gradient électrochimique

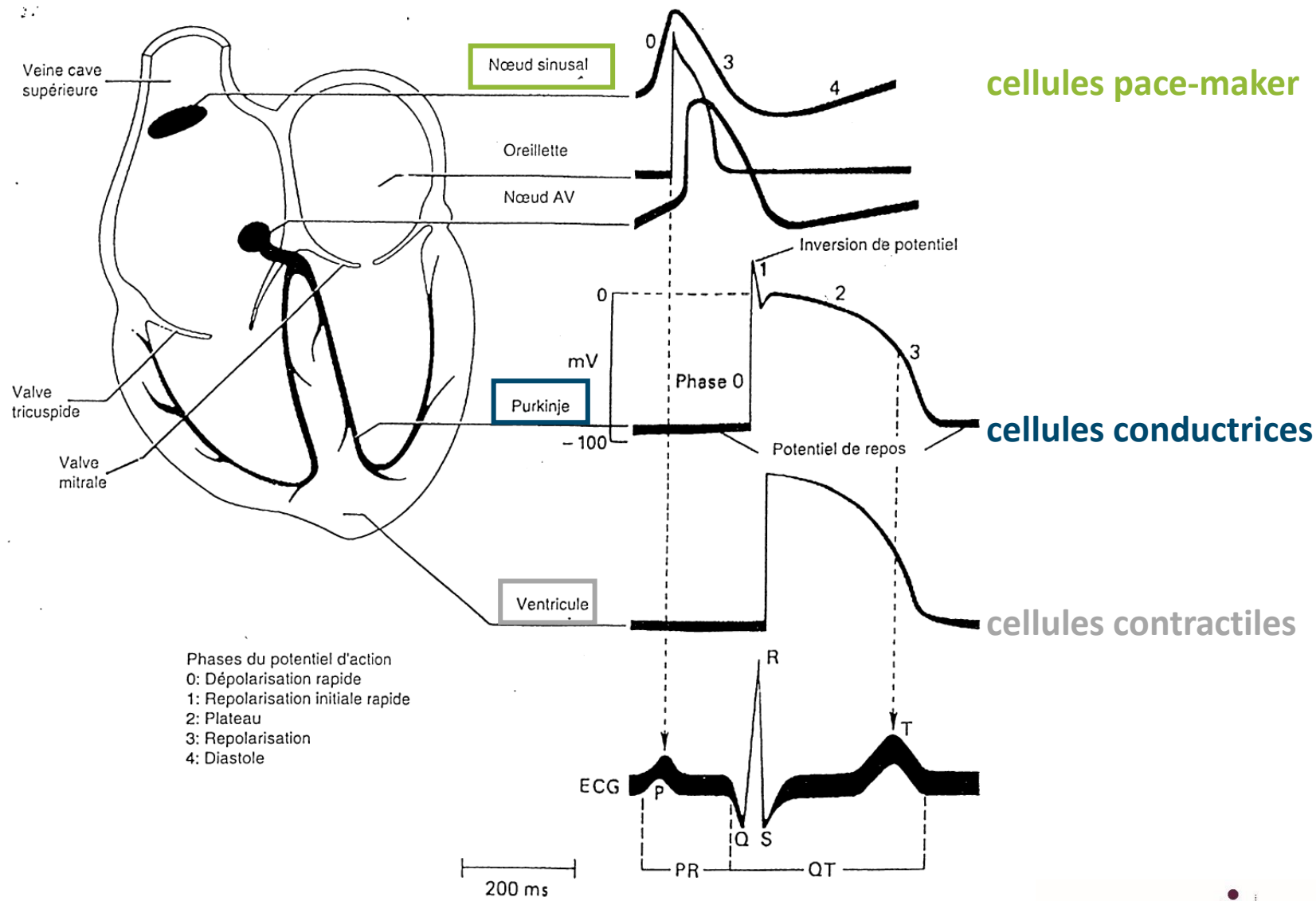
# Modulation de l'activité des canaux dépendants du potentiel de membrane : le canal $\text{Ca}_V, \text{L}^*$



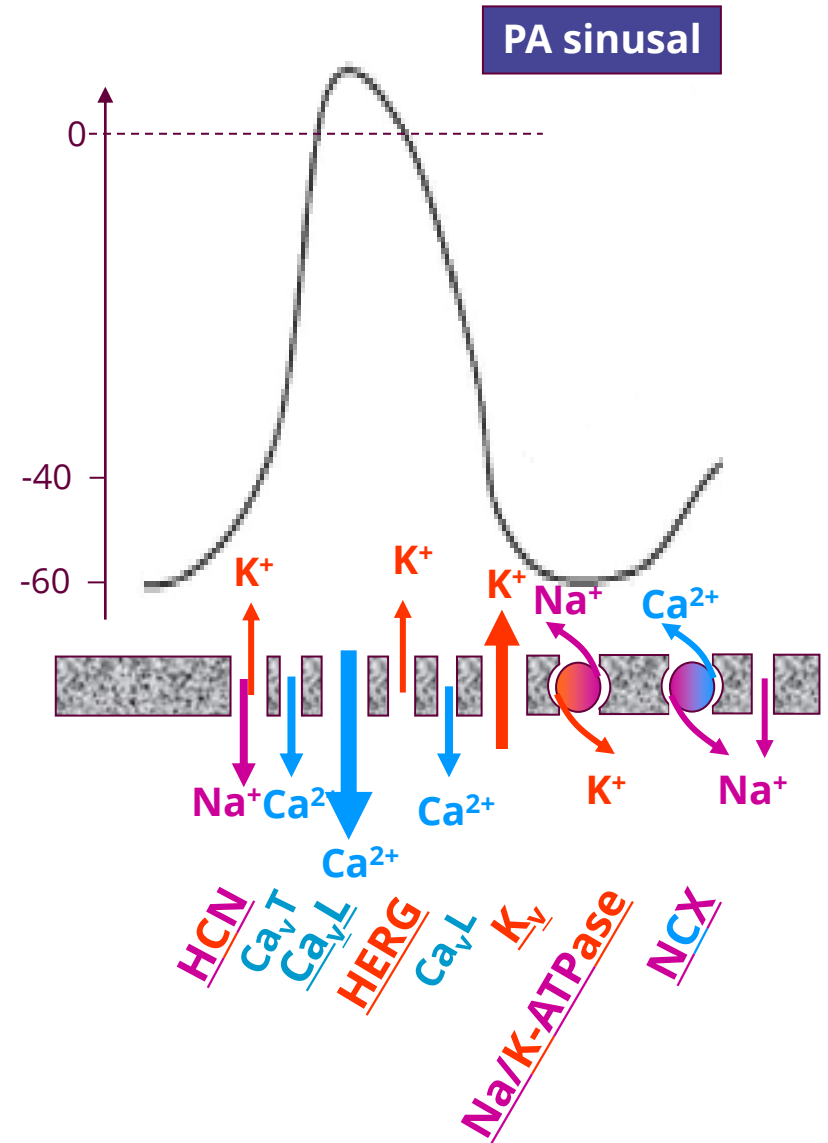
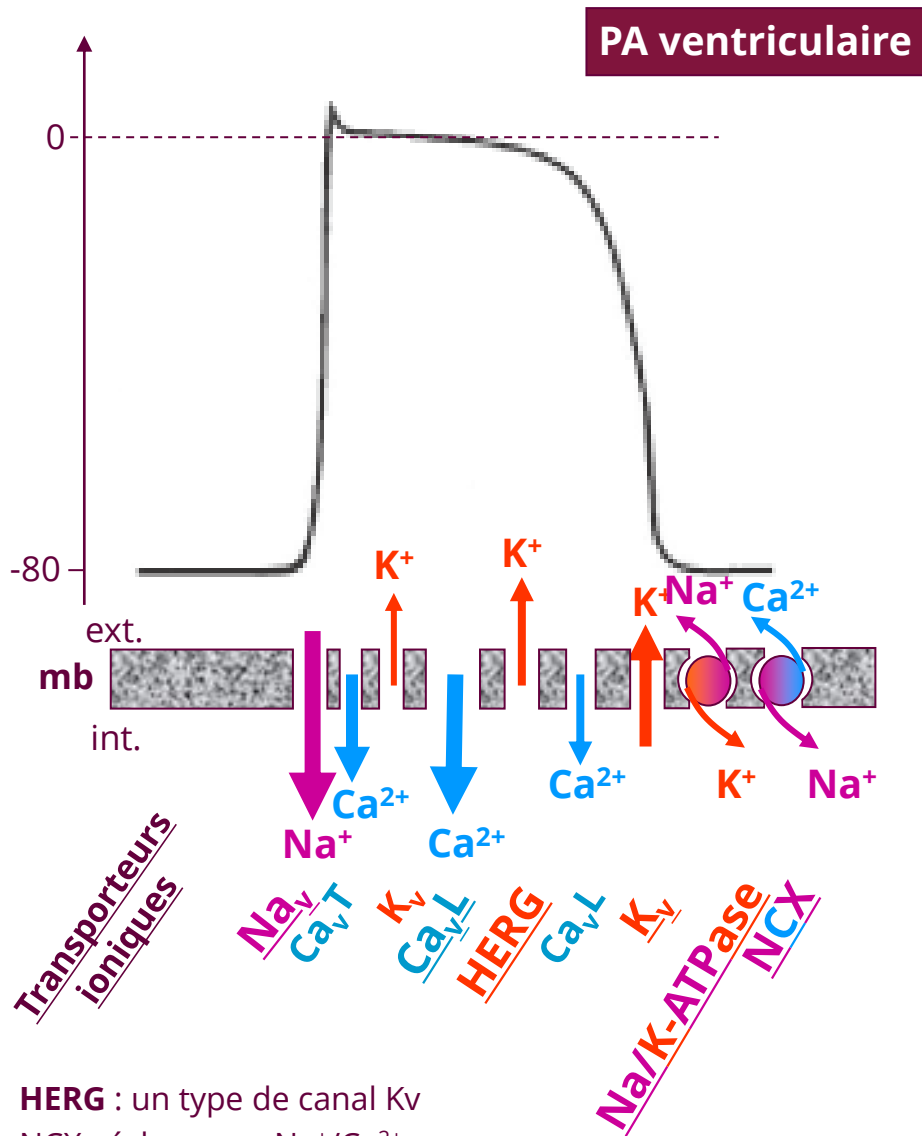
\*: « L » = *long lasting current* = inactivation lente



# Potentiels d'action cardiaques



# Courants ioniques impliqués dans les PA cardiaques



**HERG** : un type de canal  $\text{K}_v$

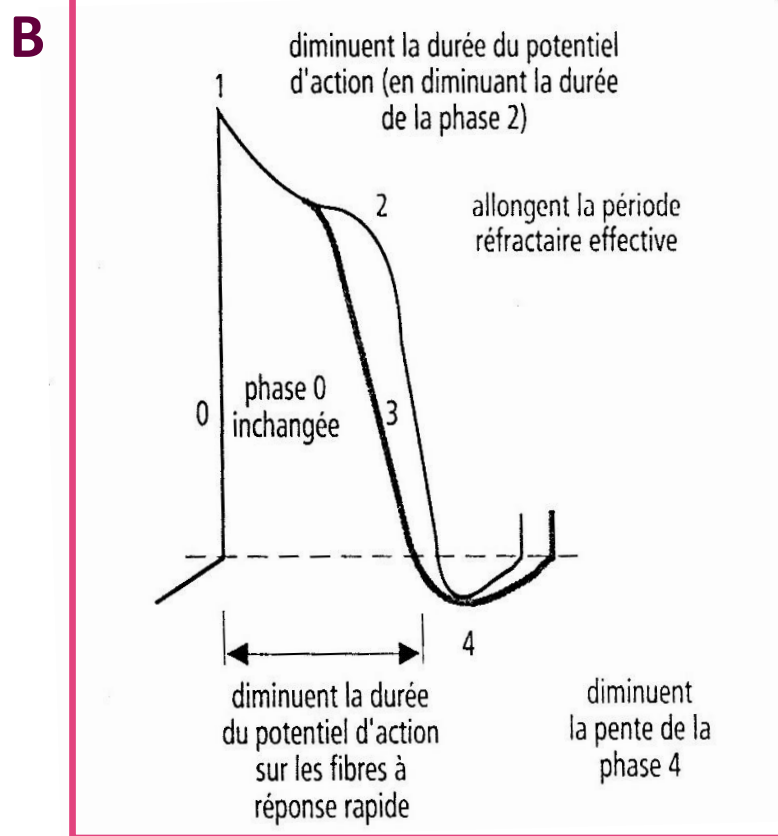
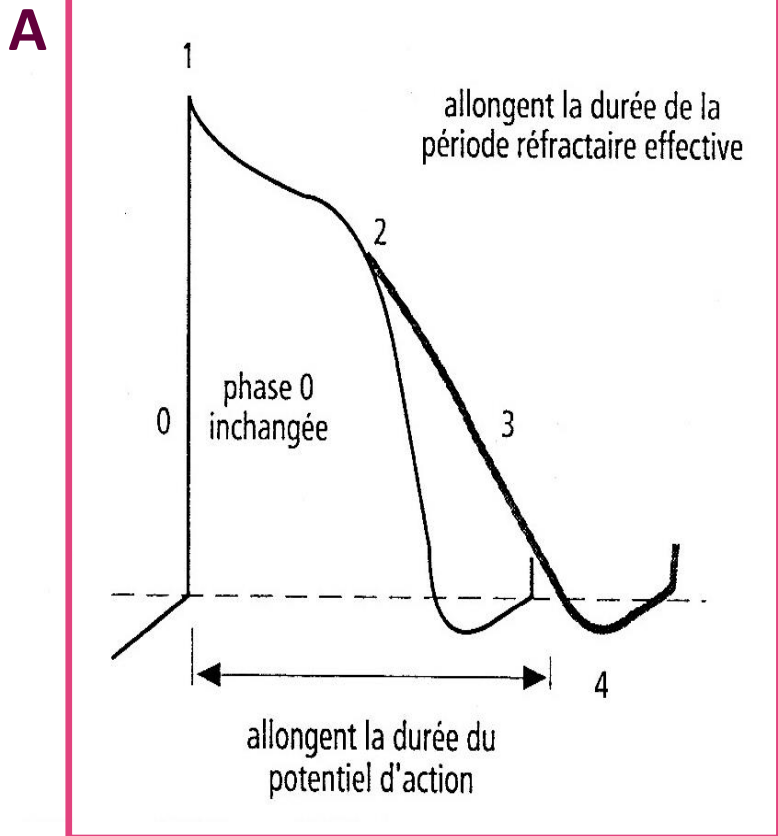
**NCX** : échangeur  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$

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

# Classification de Vaughan-Williams des anti-arythmiques

Classe	Molécules	Cible moléculaire (bloqueurs/antagonistes)	Indications dans troubles du rythme (et autres indications)
I	Disopyramide, Hydroquinidine (Ia) Lidocaïne (Ib) Flécaïnide (Ic)	canaux $\text{Na}_v$ ( $\text{K}^+$ ) canaux $\text{Na}_v$ canaux $\text{Na}_v$	tachycardie paroxystique, extrasystole auriculo-ventriculaire troubles du rythme ventriculaire
II	certaines antagonistes récepteurs $\beta$ -adrénergiques (sauf sotalol)	R. $\beta$ -adrénergiques	troubles du rythme d'origine sympathique (HTA, angor, insuffisance cardiaque)
III	Amiodarone Sotalol	canaux $\text{K}^+$ canaux $\text{K}^+$ et R. $\beta$	troubles du rythme graves (angor)
IV	Vérapamil Diltiazem	canaux $\text{Ca}_v1.2$	tachycardies paroxystiques supraventriculaires 15 (angor, HTA)

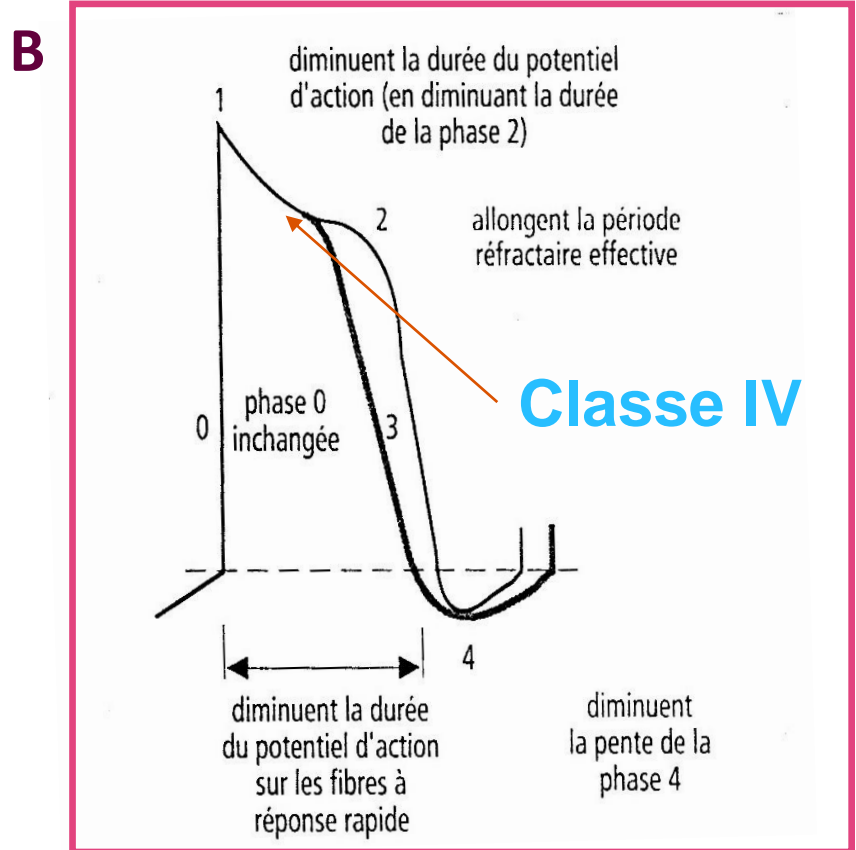
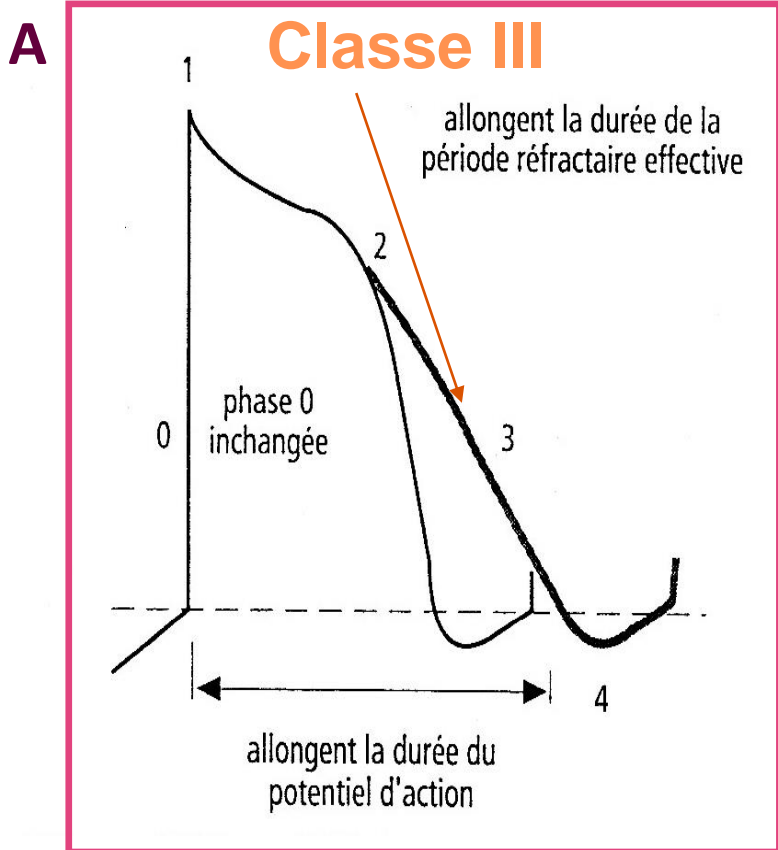
# Modulation pharmacologique du PA cardiaque par les antiarythmiques



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



# Modulation pharmacologique du PA cardiaque par les antiarythmiques



**Anti-arythmiques ⇒ ↓ excitabilité des cellules cardiaques**

↗ période réfractaire effective +/- ↗ seuil d'excitabilité

# Le syndrome du QT long

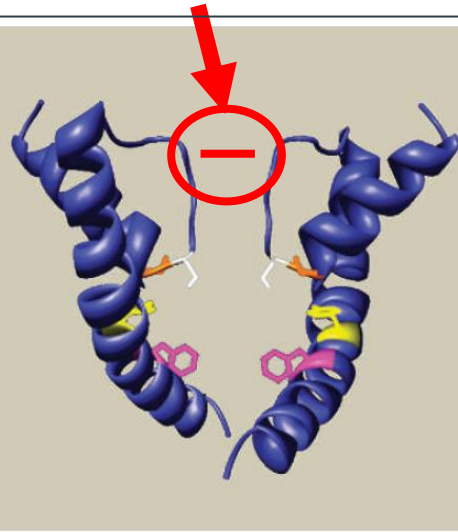
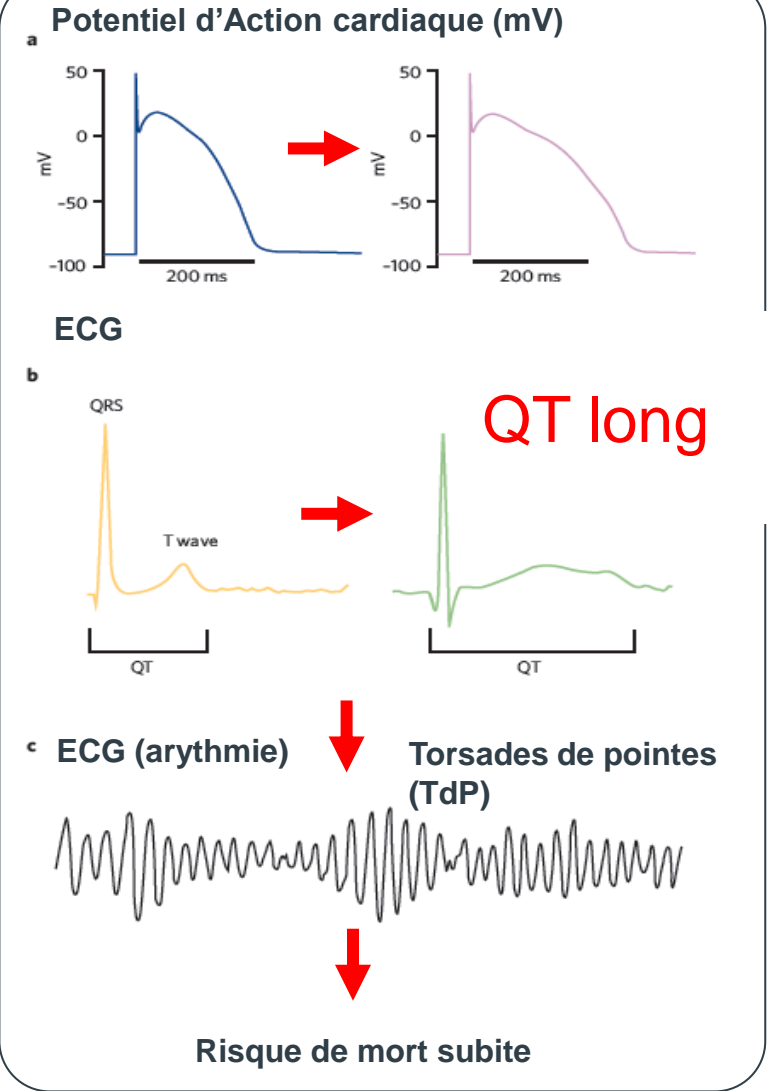
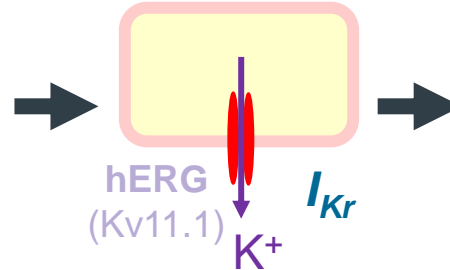
Caractère héréditaire  
(mutation du canal  
engendrant une perte de  
fonction)

ou

**inhibition pharmacologique  
du canal hERG: QTL acquis  
(iatrogène)**

- Anti-arythmiques de classe III
- Certains médicaments de classes thérapeutiques variées

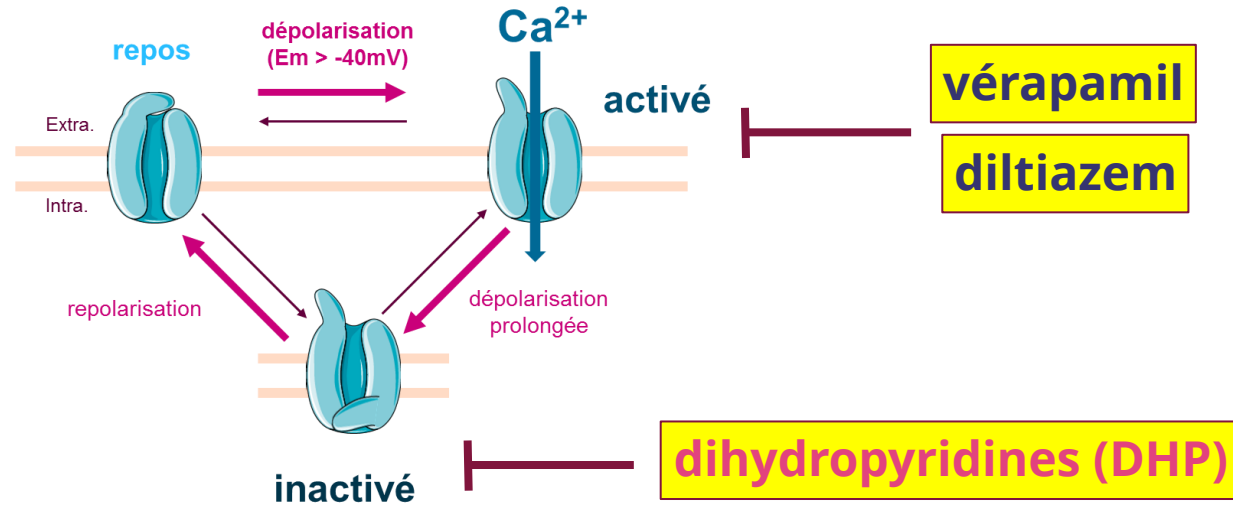
**Inhibition du courant  
ionique de  
repolarisation**



Interactions avec  
des résidus  
aromatiques de  
la structure du  
canal (colorés)  
=> Inhibition du  
canal hERG

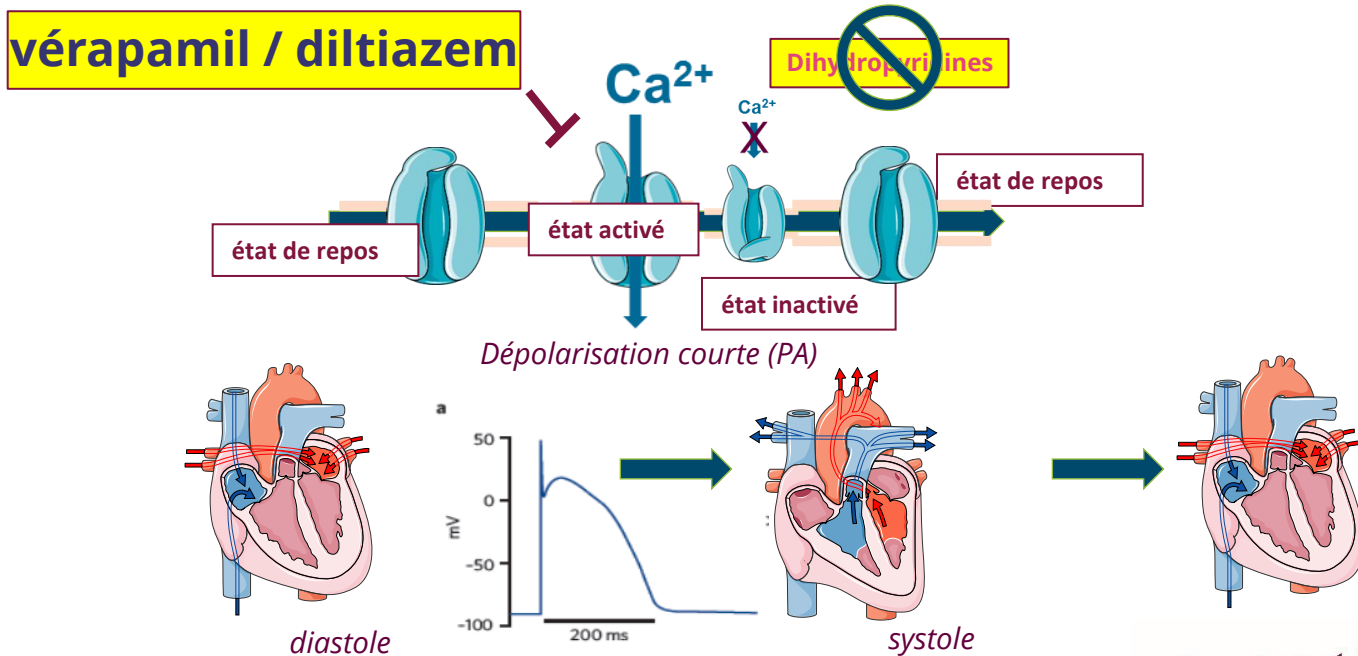
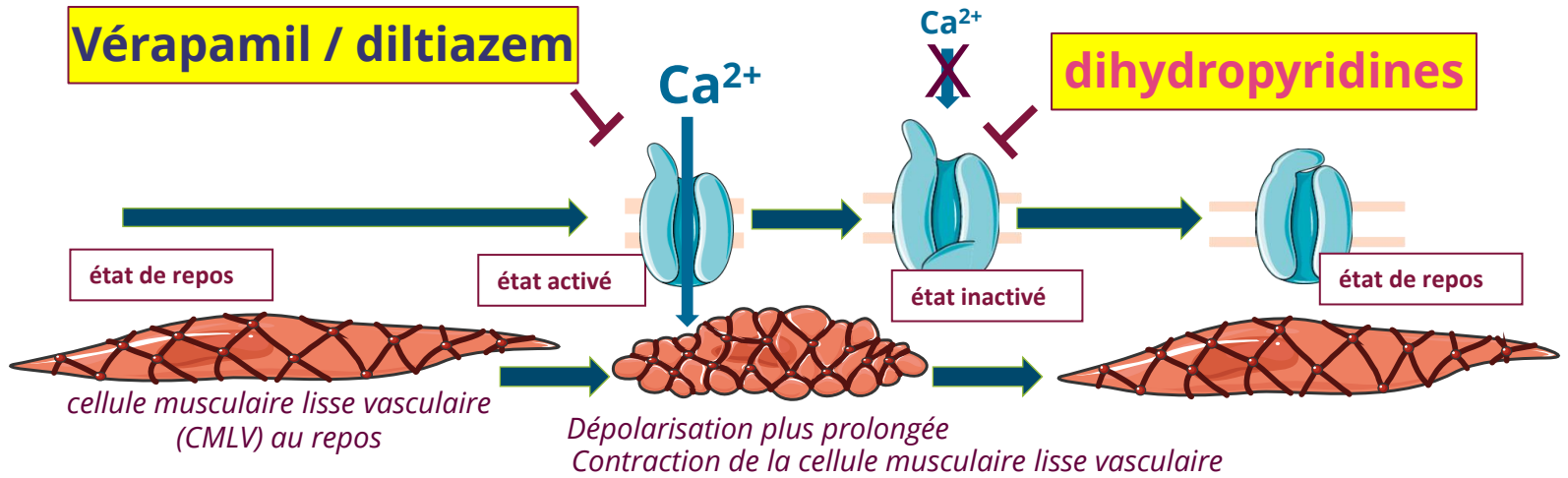
**Figure 5 | Model of the hERG drug-binding site.** Homology model of the hERG-channel pore module (S5, S6 and pore helix of two subunits) based on the crystal structure of KvAP (ref. 6). The key residues that interact with structurally diverse drugs are highlighted, including Thr623 (orange) and Ser 624 (white) located at the base of the pore helix, and Tyr652 (yellow) and Phe 656 (magenta) located on the S6 domain.

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

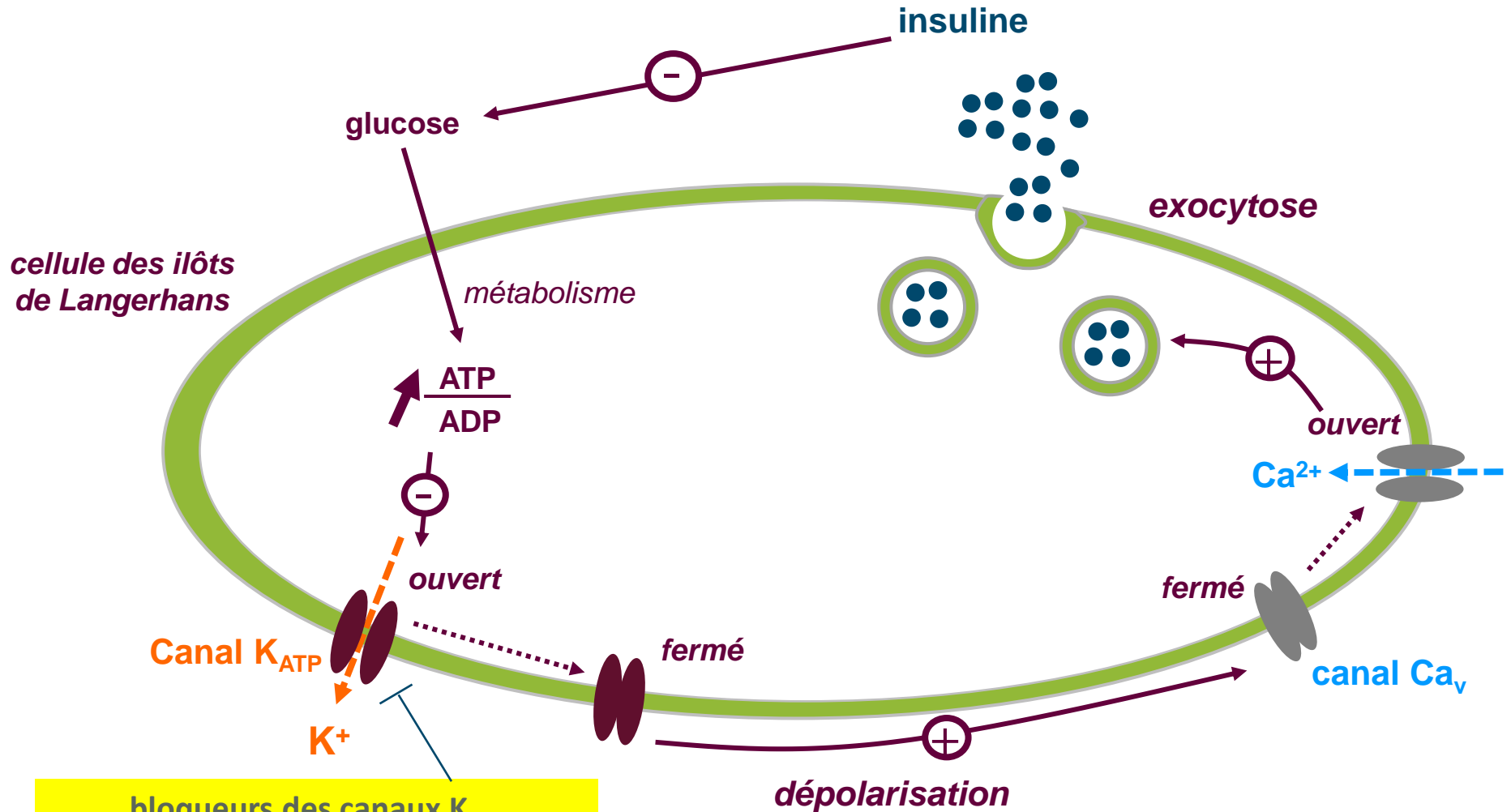


inhibiteur d'influx calcique	vérapamil, diltiazem	dihydropyridines : nifédipine, amlodipine ...
affinité pour l'état ...	ouvert / activé	inactivé
type d'inhibition	« fréquence-dépendante »	« voltage-dépendante »
sélectivité tissulaire	cardiaque +++, muscle lisse vasculaire +	muscle lisse vasculaire +++
Effet majoritaire	inotrope, chronotrope, bathmotrope, dromotrope négatif	vasodilatateur

# Effets comparés du Vérapamil/Diltiazem et des DHPs

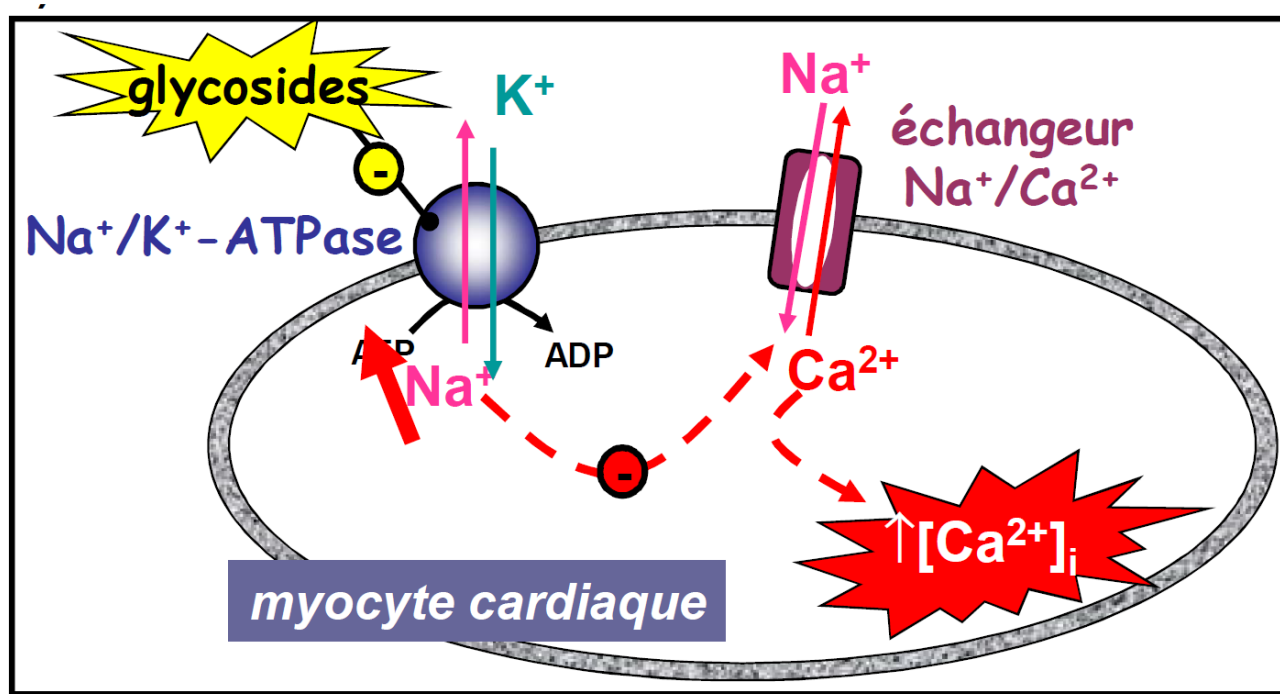


# Rôle des canaux $K_{ATP}$ dans la sécrétion d'insuline



**bloqueurs des canaux  $K_{ATP}$**   
sulfonylurées (glibenclamide DAONIL®)  
glinides (répaglinide NOVONORM®)

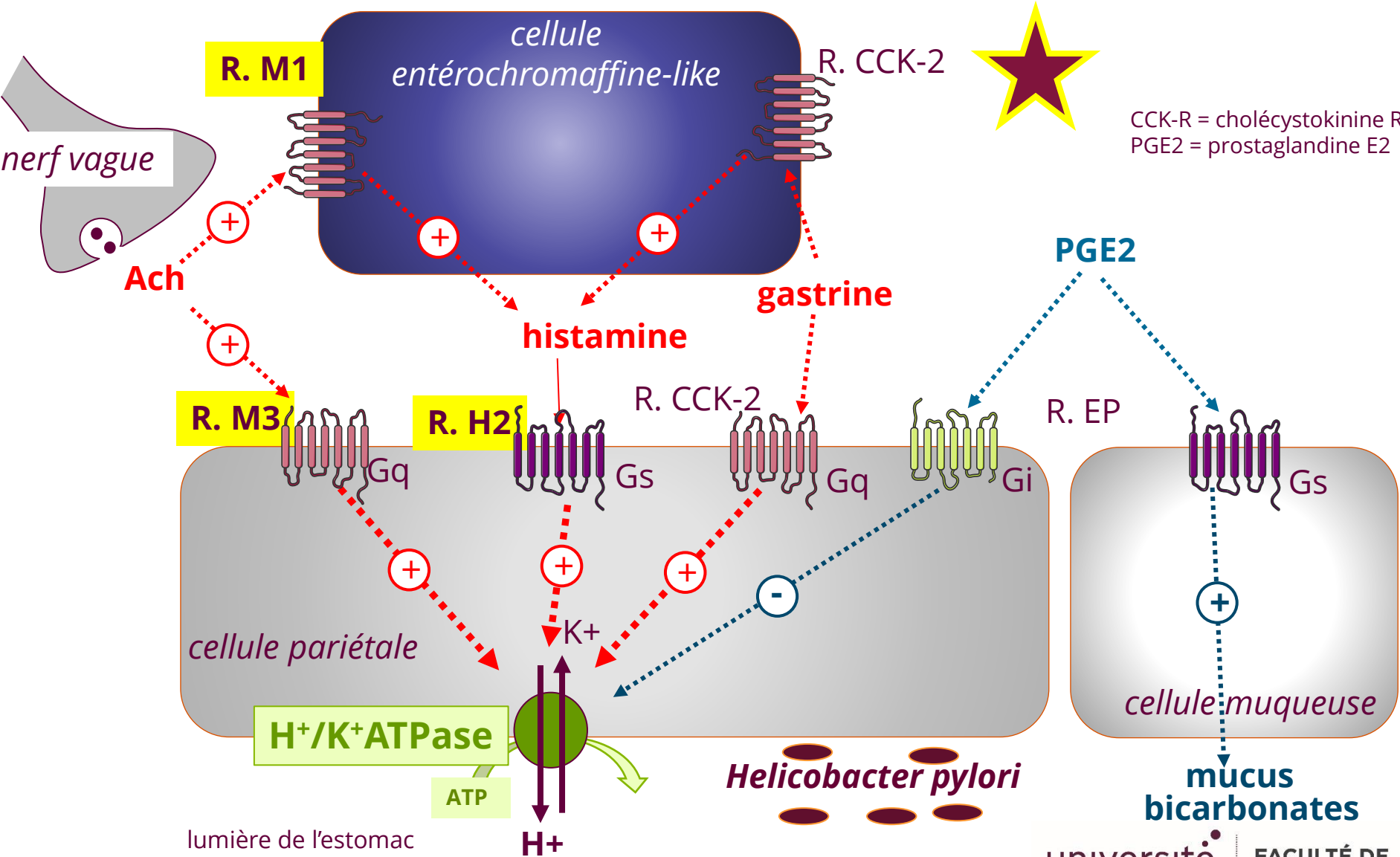
# Mécanisme d'action des glycosides cardiotoniques (ex : digoxine)



# Remplissez le tableau suivant :

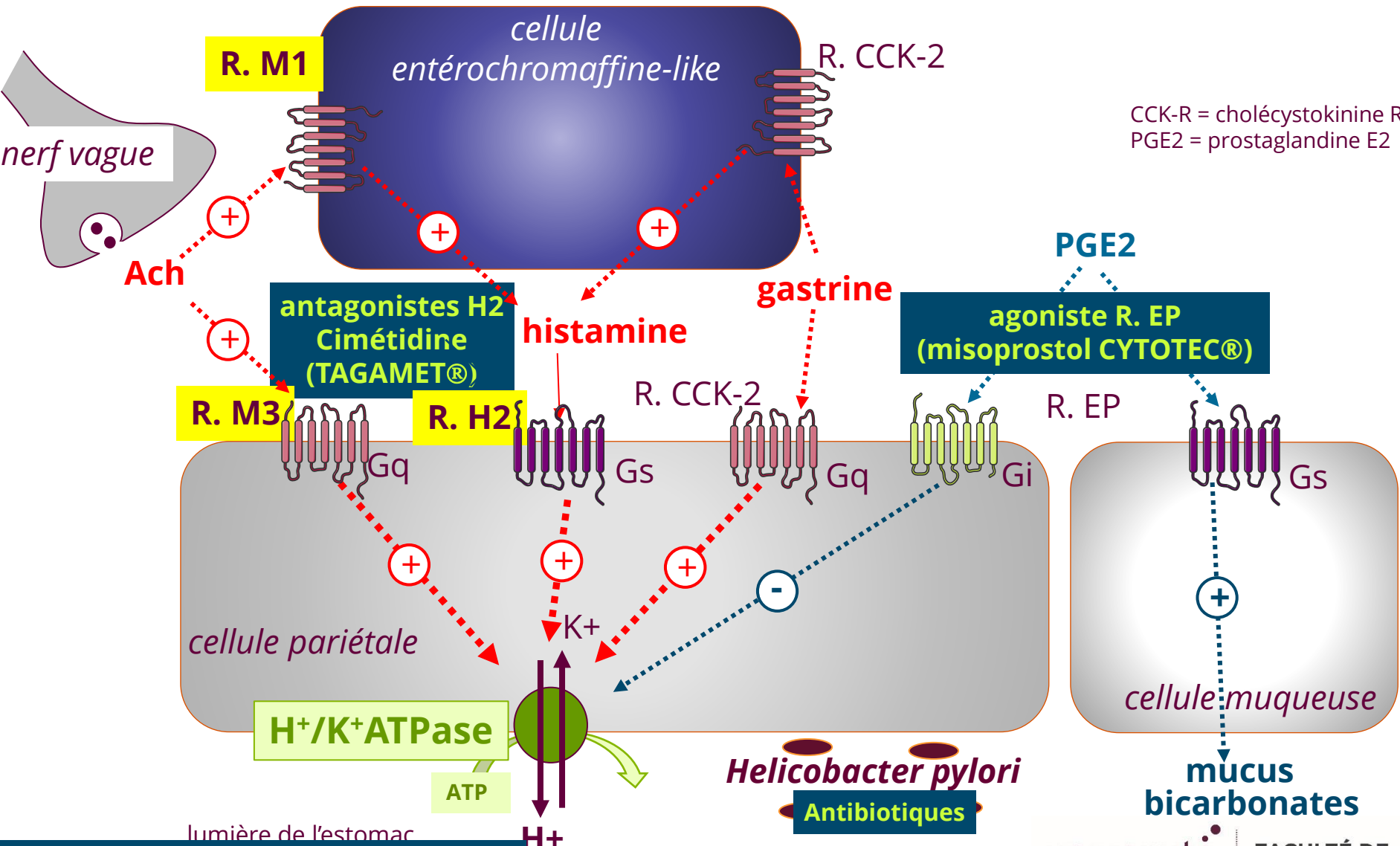
Propriété physiologique	Cible pharmacologique	Espèce ionique	Molécule	Mécanisme d'action pharmacologique	indication
diminution de l'excitabilité neuronale	canal $K_v7$	$K^+$	rétigabine	activateur	épilepsie
	canal $Na_v$	$Na^+$	carbamazépine	bloqueur	
	canal $Ca_v3$	$Ca^{2+}$	ethosuximide	bloqueur	
	r. NMDA du glutamate	$Na^+, Ca^{2+}$	mémantine	Antagoniste (non compétitif.)	Alzheimer
	canal $Na_v$	$Na^+$	lidocaïne...	Bloqueur	anesthésie locale
ganglioplégique	récepteur nicotinique neuronal	$Na^+, Ca^{2+}$	hexaméthonium	antagoniste	-
myorelaxant	r. à la ryanodine (canal $Ca^{2+}$ )	$Ca^{2+}$	dantrolène	bloqueur	hypertonie (MSS)
	récepteur nicotinique musculaire	$Na^+, Ca^{2+}$	tubocurarine, atracurium...	antagoniste	adjuvant à l'anesthésie générale
	récepteur nicotinique musculaire	$Na^+, Ca^{2+}$	suxaméthonium	Agoniste (bloc dépolarisant)	adjuvant à l'anesthésie générale
	r. GABA-A	$Cl^-$	tétrazépam	modulateur allostérique (+)	contractures musculaires
cardiotonique	pompe Na-K-ATPase	$Na^+ / K^+$	digoxine	bloqueur	insuffisance cardiaque...

# Régulation de la sécrétion acide par la cellule pariétale gastrique





# Régulation de la sécrétion acide par la cellule pariétale gastrique



CCK-R = cholécystokinine R.  
PGE2 = prostaglandine E2

**inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)** (oméprazole MOPRAL®)

# Traitement de l'ulcère gastro-duodénal

- Phase d'éradication d'*Helicobacter pylori* :

2 antibiotiques + 1 IPP

- Pendant 7 à 14 jours

- Phase de cicatrisation

1 IPP

- Pendant 4 à 6 semaines