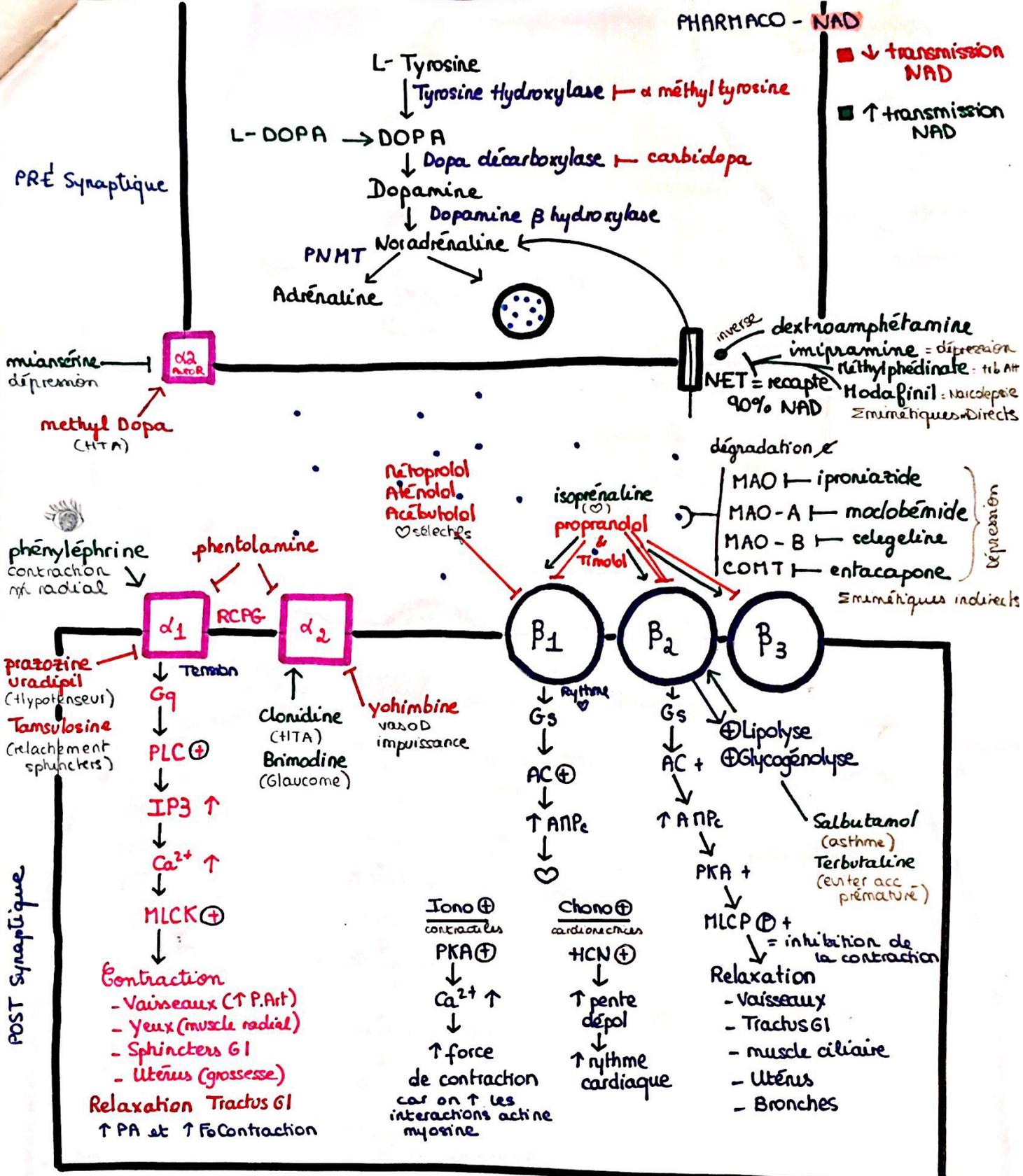


Cholinomimétiques Directs / Indirects - cholinolytiques

TEMIHE Rebecca



NON Selectifs = URGENCE

⊕ Adrénaline arrêt respiratoire ou cardiaque | ↑ effet lidocaïne VasoC

⊖ Labetalol (HT)

TEHME Rebecca

DOPAMINE

Voies:

- mésocorticolimbique (émotions)
- nigrostriée (motricité)
- tuberoinfundibulaire (endocrinien)

↓ oxydase

↓ influx Ca^{2+}

Ca^{2+}

ERK -

DARPP32

PKA -

↓ AMPc

AC -

Gi

AUTO-RÉCEPT. = RC \ominus

D2-like
D2, D3, D4

Fenoldopam

SCH 23390

D1-like
D1, D5

Gs

↑ AMPc

PKA ⊕

⊕ DARPP32

ERK ⊕

⊕ Canaux ioniques

Dépolariation

Pot. d'Action

• Cellules tubulaires rénales

• ϕ réabsorption Na^+ donc élimination Na^+

• Cellules épithéliales intestinales

• ϕ absorption de Na^+

• Cellules musculaires lisses

DEPEND CONCENTRATION

Faible = Vasod (↓ PA) D1

Moyenne = Tachycardie $\beta\pm$

Forte = VasoC et Hypertension $\alpha\pm$

α -méthyl-paratyrosine

Tyrosine

↓ Tyrosine Hydroxylase (cytosol)

DOPA

↓ DOPA-décarboxylase

Dopamine ← Levo DOPA (Parkinson)

Réserpine

VMAT2 = Transporteur vésiculaire des monoamines

■ ↑ transmission de Dopamine

■ ↓ transmission de Dopamine

Agents neurotoxiques:

- MPTP
- 6-Hydroxydopamine

Selegiline

MAO-B

DOPA-C

Dopamine

Amantadine

Amphétamine

Cocaine

Imipramine

Méthylphénidate

DAT

Entacapone

COMT (membrane)

Acide Homovanilique (HVA)

3-méthoxytyramine

MAO-B (mitochondria)

Bromocriptine

Ropinirol (Parkinson)

Lisuride (ϕ lactation)

Neuroleptiques (Chlorpromazine)

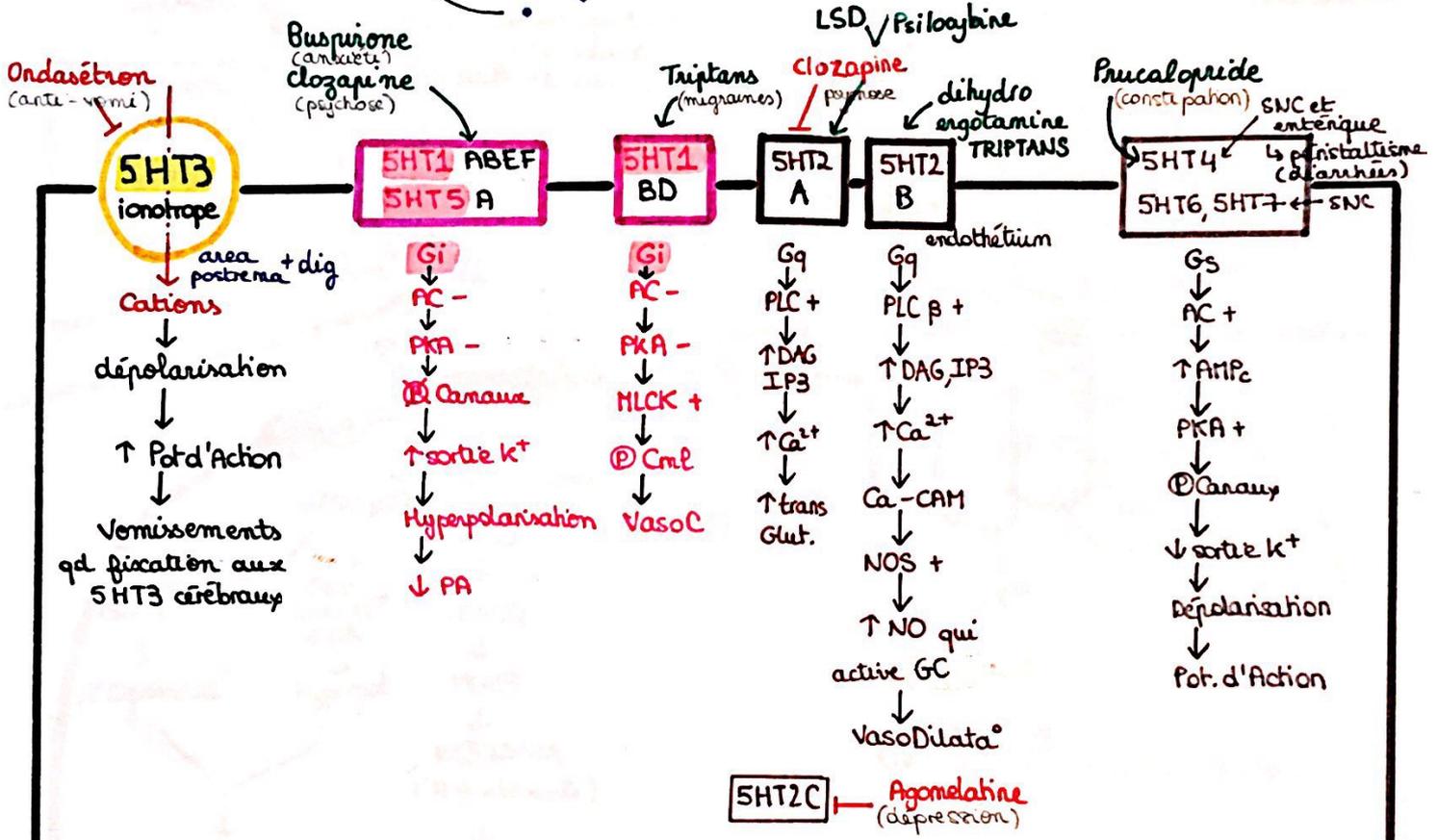
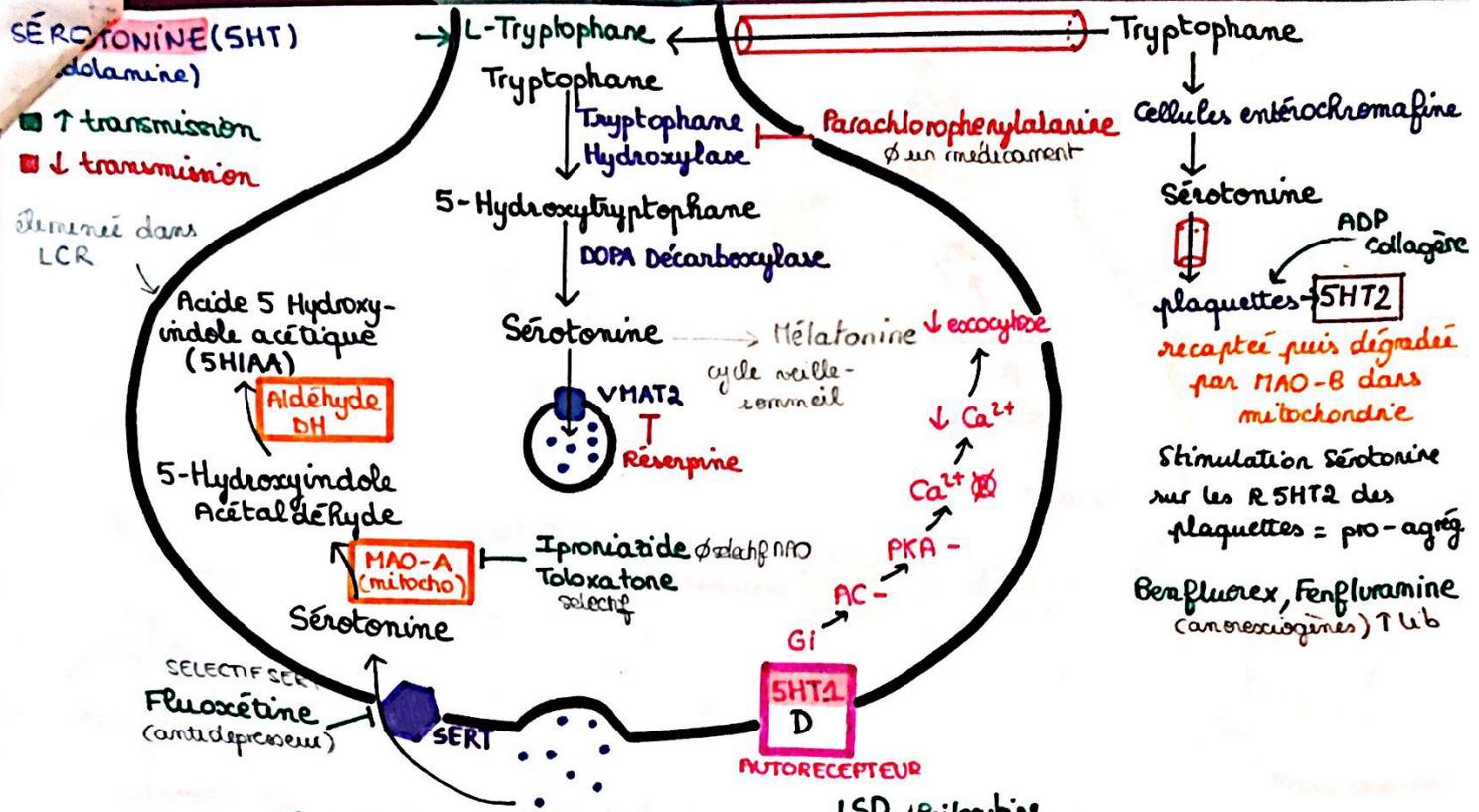
Blocage RD

→ sécrétion prolactine.

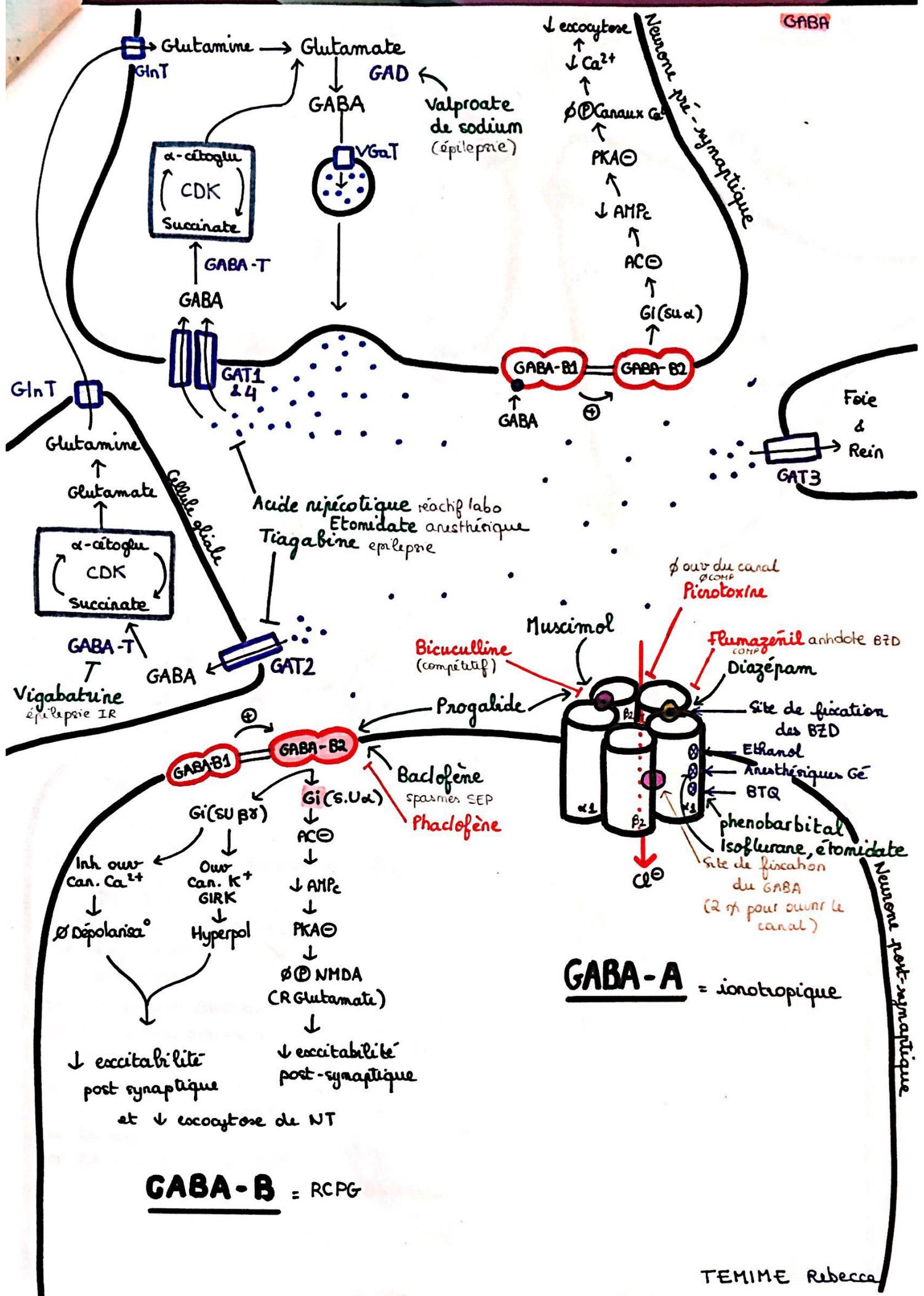
Stimulation RD₂

→ Vomissement.

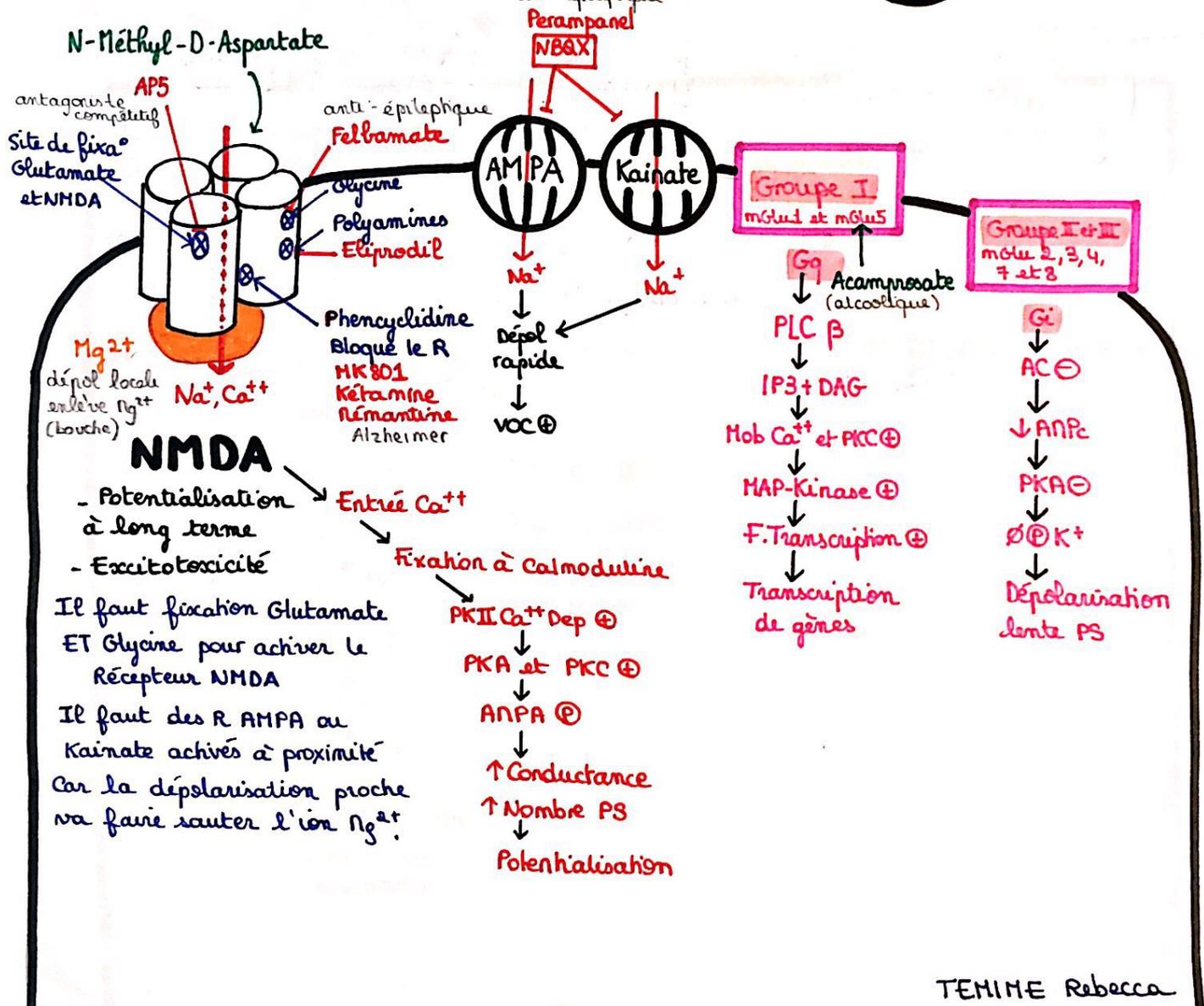
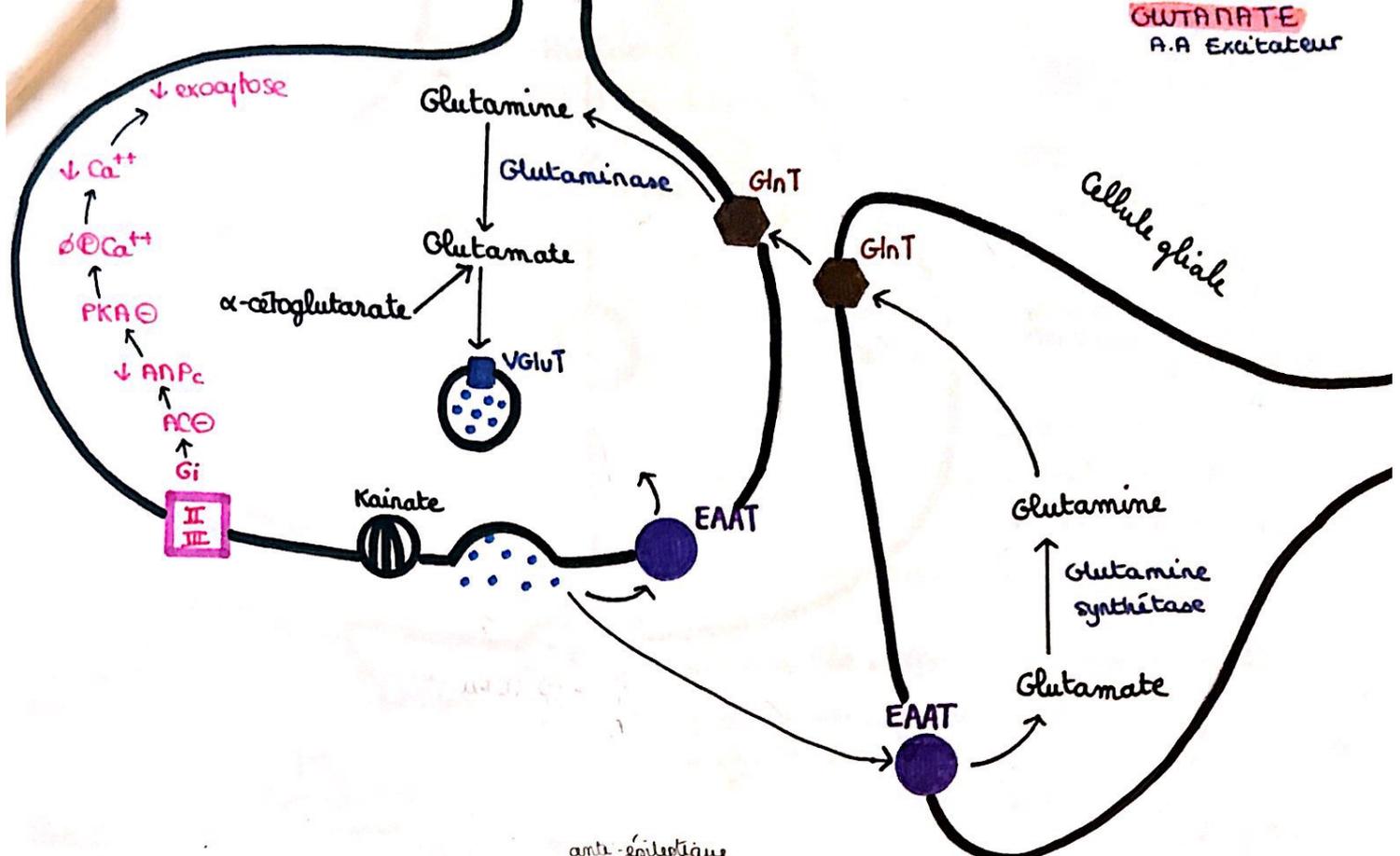
TEHIME Rebecca



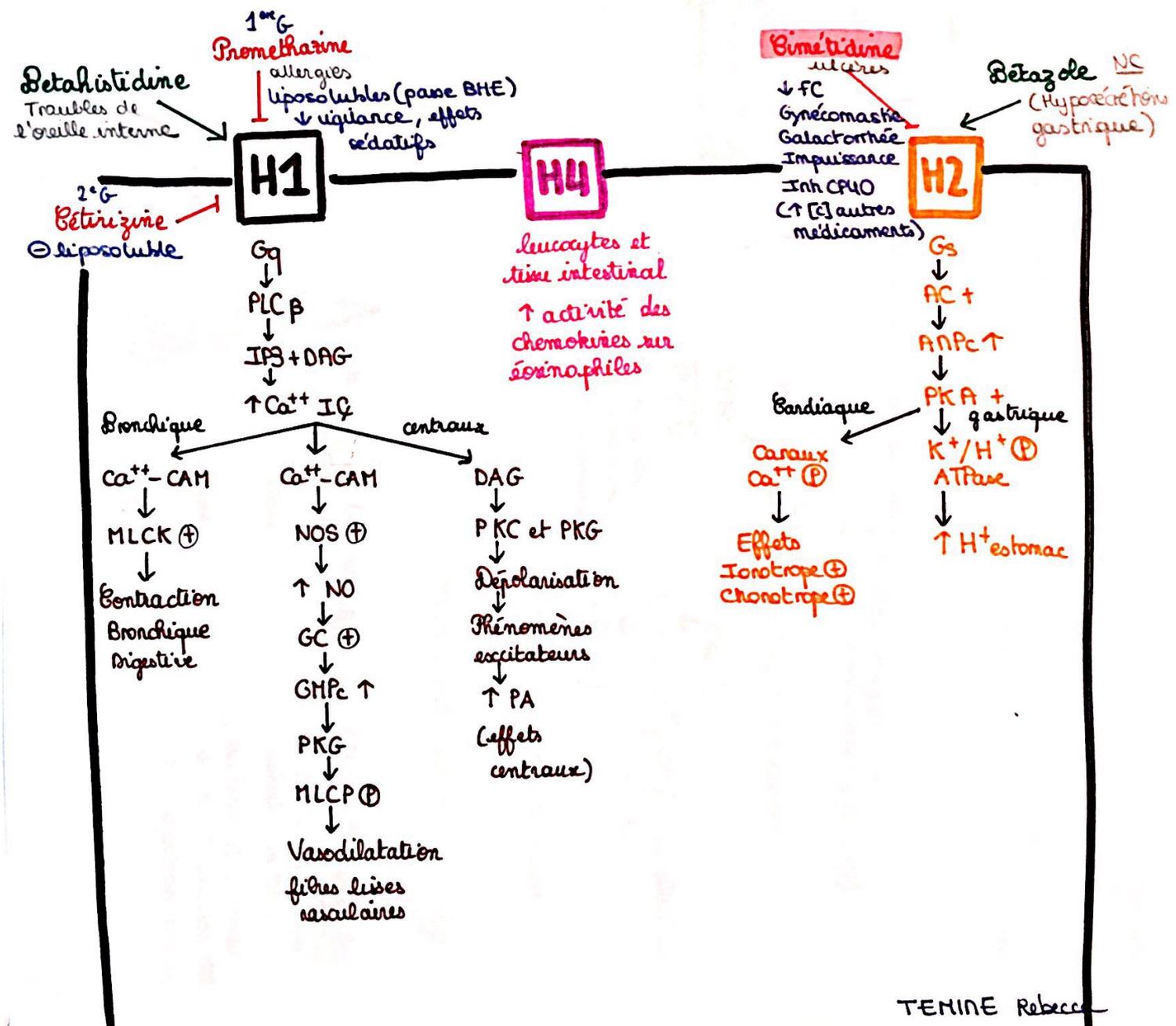
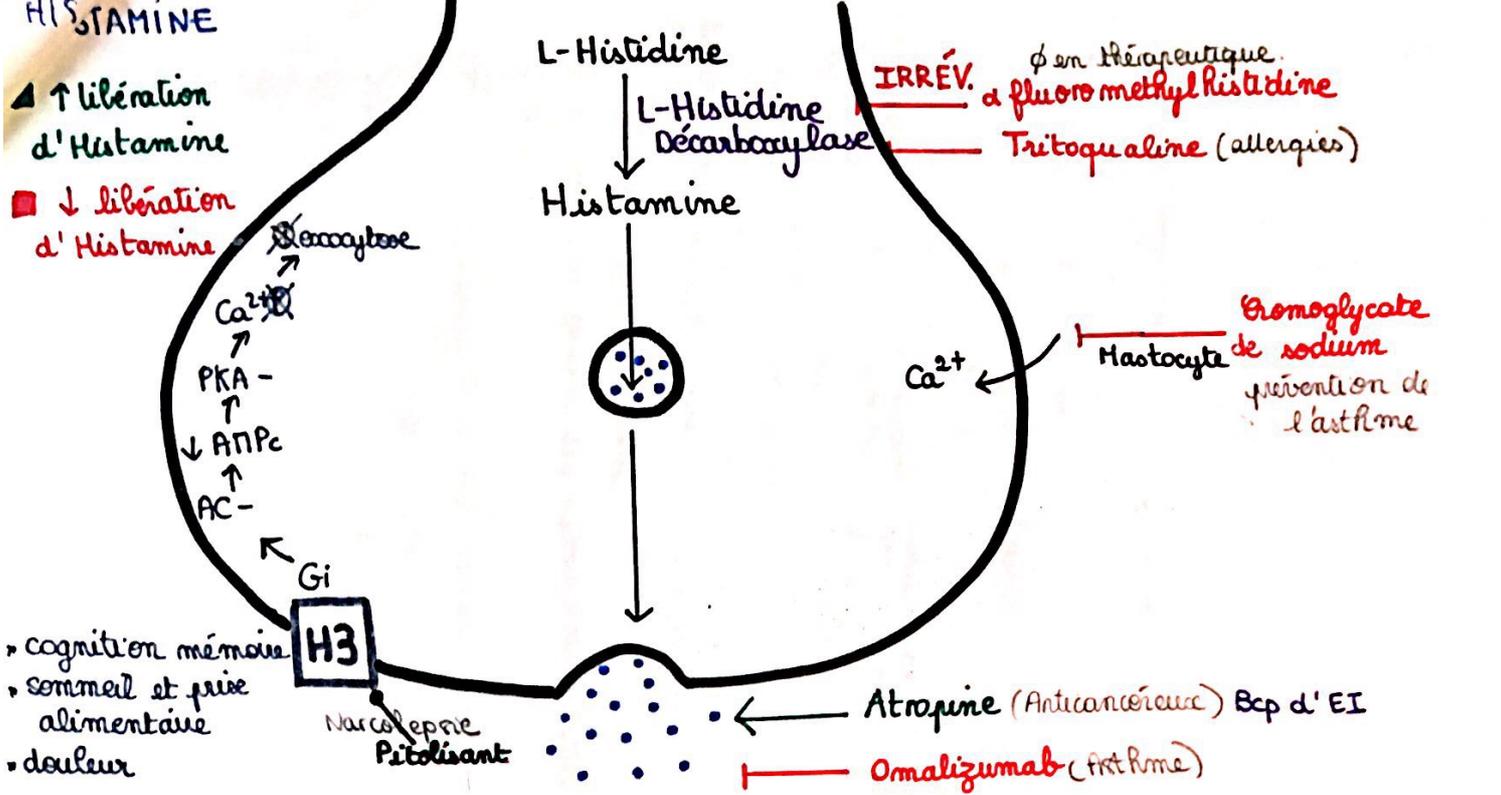
TEMIME Rebecca



TEMIME Rebecca

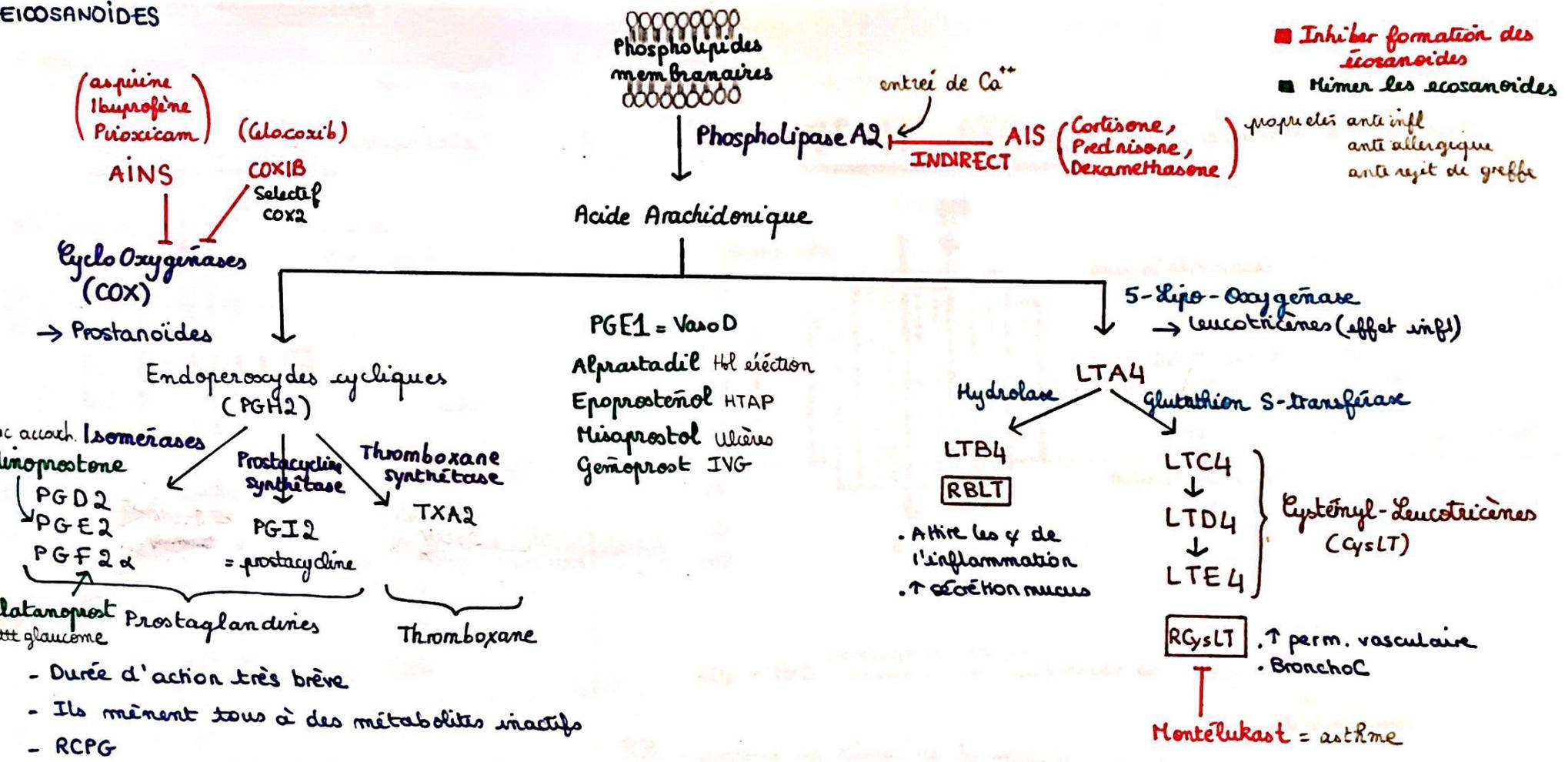


TEMIME Rebecca



TEMINE Rebecca

EICOSANOÏDES



- Durée d'action très brève
- Ils mènent tous à des métabolites inactifs
- RCPG

	Vaisseaux	Plaquettes	Bronches	Tube Dig	SNC
PGD2	Vasod	Anti-A	BronchoC		
PGE2	Vasod		BronchoD	↓ HCl	↑ douleur
PGF2 α			BronchoC		fièvre
PGI2	Vasod	Anti-A		↓ HCl	↑ douleur
TXA2	VasoC	Agregant	BronchoC		

Effets ψ: ↑ débit rénal, action cytoprotectrice gastrique et facilitation écoulement humeur aqueuse.
 à AI: Vasod, fièvre et ↑ douleur.



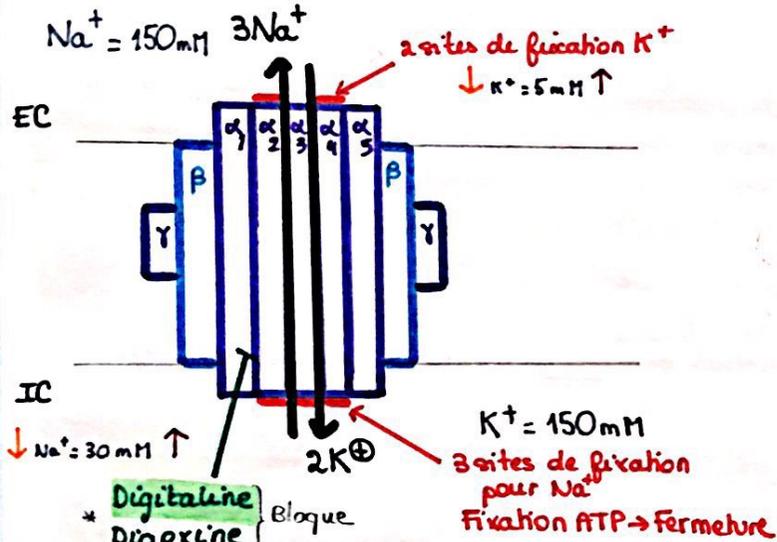
- Anti-agrégant (100-300 mg/j) plaquettaire
- Antipyrétique
- Antalgique
- Anti-inflammatoire (4g/j)

- Effets 2^{es} des AINS
- ↓ débit sanguin rénal (→ IR)
 - Brûlures d'estomac dû à ↑ sécrétion HCl et ↓ sécrétion mucus

Montelukast = asthme

- ↑ Activité pompe
- ↓ Activité pompe

NA K ATPASE (Ubiquitaire)



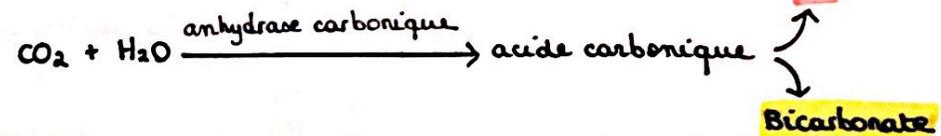
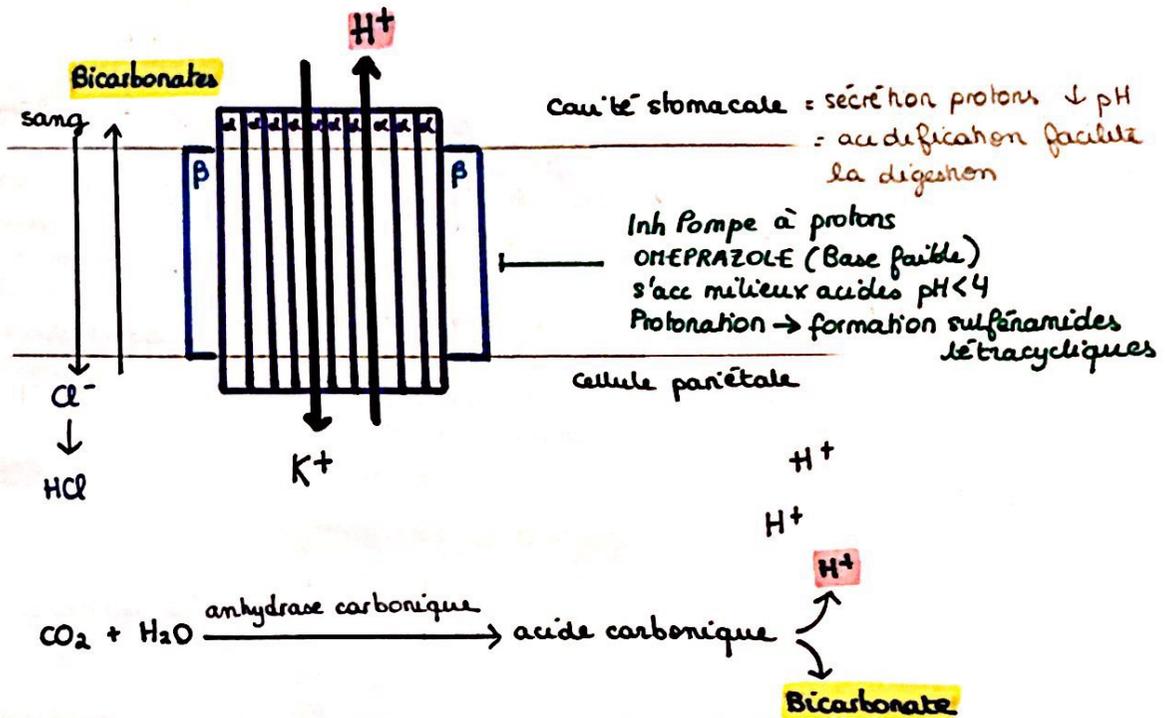
- * Digitaline } Bloque
- * Digoxine }
- ↑ Na⁺ IC
- Inverse Na⁺/Ca²⁺ (Na⁺ sort)
- ↑ Ca²⁺ IC = ↑ force contraction

* Glucosides Cardiotoniques

La digitaline cible la Na⁺/K⁺/ATPase. Elle se lie à la partie et à la petite boucle entre les segments H1 et H2 et inhibe l'action de la pompe.

La pompe ubiquitaire permet de conserver le gradient de concentration en faisant sortir 3 Na⁺ et rentrer 2 K⁺. Puisqu'elle est inactivée, on ne peut plus maintenir ce gradient et on a donc une accélération de la fréquence cardiaque. Or, si il y a une acc de Na⁺ cytosolique, l'échangeur Na⁺/Ca²⁺ va voir son sens de fonctionnement inversé ce qui va entraîner une acc de Ca²⁺ IC et une ↑ force de contraction cardiaque.

K⁺ H⁺ ATPase (cellules pariétales de l'estomac)



Rôle important au niveau de la muqueuse gastrique.

Elle assure la sécrétion de protons qui va donc acidifier le pH de l'estomac (↓).

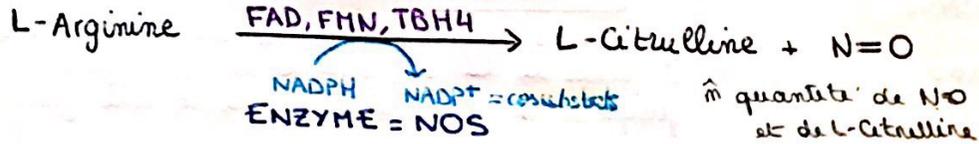
Cette pompe possède un rôle important au niveau de la muqueuse gastrique car elle est localisée sur la face luminaire des cellules pariétales de l'estomac. Elle assure la sécrétion de protons des cellules pariétales vers la cavité stomacale. Cette sécrétion de protons acidifie l'estomac et donc facilite la digestion et l'élimination du contenu gastrique. Régulation assurée par la phosphorylation par PKA.

Cette pompe fonctionne avec l'anhydrase carbonique qui synthétise Ac. Carbonique pour donner H⁺ et bicarbonates.

Les Inh de la pompe à protons sont des bases faibles et s'accumulent dans les endroits acides. Leur protonation entraîne la formation de sulfamides tétracycliques qui interagissent avec groupement SH = formation de ponts disulfures qui Inh la pompe. → Oméprazole (MOPRAL)

MONOXYDE D'AZOTE (NO)

Biosynthèse



Isoformes

① NO Constitutives

Ca-CaM dépendants, le complexe se fixe sur l'enzyme pour l'activer. Production de NO rapide, brève et petites quantités.

- NOS1** = neurones cytosolique (NT)
- NOS3** = vaisseaux (endothélium) mb
- ↳ EDRF

② NO Inductibles = NOS2

∅ état physiologique induite par agressions (Infl)

Ca-CaM Indépendante libération plus tardive mais plus longue et + quantité

- NOS2** = macrophages cytosolique
- ↳ Bactéricide, tumoricide

Outils pharmaco

- Inh ∅ sélectifs des NOS = Analogues L-Arginine
- Inh préférentiels ∅ pour NOS3
- Inh endogène des NOS = ADMA
- Donneurs de NO = Trinitrine (Angor)
- Souris KO.

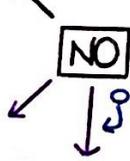
Cibles moléculaires

- Effets directs [NO] < 1 μM
 - ↳ complexes métalliques (GC++)
- Effets Indirects [NO] > 1 μM
 - ↳ nitrosations
 - ↳ complexe avec anion superoxyde qui formera des peroxyntites (Tox!)

effets directs

Complexes métalliques
GC, CP450
Catalase

Radicaires libres

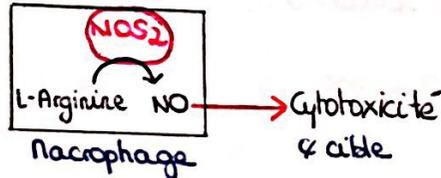


ONOO⁻ → Oxydation

Nitrotation Nitrotyrosine

effets indirects

Système immunitaire



Système cardiovasculaire

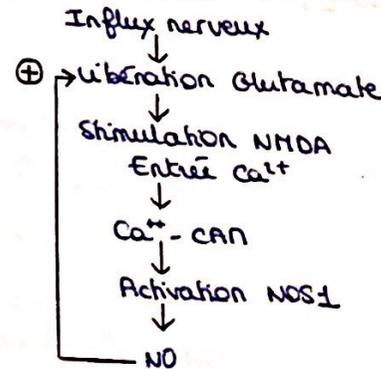
- NO = Vasod endogène
- Vasod très puissant
- Effet inotrope ⊖
- Inh adhésion plaquettaire
- Dim des proliférations &
- Oxydation des LDL
- Formation anion superoxyde.

Système nerveux autonome

- Innervation NANC
- NM spé = NPY, VIP
- NO intervient dans l'innervation des voies aériennes, syst gastrique et innervation pelvienne.

Système nerveux central

- ∅ synthèse neuronale
- ∅ stockage vésiculaire } ∅ classique
- ∅ exocytose
- NM Gat lié au Glutamate
- qd Ca⁺⁺ ↑ = activation NOS1 = ↑ NO.



- Renforce transmission glutamatergique
- Potentialisation à long terme, apprentissage et plasticité neuronale.

Système	Rôle ψ	Prod $\oplus \oplus$	Prod $\ominus \ominus$
<u>Cardiovas.</u> Vx Plaquettes	Rég. PA \downarrow agrég	Hypotension	Thrombose
<u>Immunitaire</u> macrophages leucocytes neutrophiles	défense de l'hôte	sepsis Pathologies inflam.	Déficit Immunitaire
<u>Nerveux</u> SNA SNC	NT NT, PLT	Excitotoxicité	Dysfonction érectile

Applications thérapeutiques

- NO inhalé = HTAP
- Donneurs NO
 - Nitrate (Hypotenseur en chir)
 - Trinitrine (VasoD pour angor)
- Potentialisateurs des effets du NO
 - Sildénafil (\uparrow GNPc = VasoD)
 - \hookrightarrow érection
 - \hookrightarrow HTAP
 - Avanafil (érection)

stress nitiant

casures de l'ADN

Activation PARP

$\xrightarrow{NAD^+}$
 \rightarrow Nicotinamide

Poly(ADP-Ribosylation)
des protéines

Réparation de
l'ADN

$\rightarrow \psi$ patho = Casures +++
Donc surcons. d'énergie
= Dépression énergétique
(mort cellulaire)

3 grands rôles physiologiques du NO :

- **Immunitaire** = défense de l'hôte.

Les macrophages produisent du NO via NOS2 à partir de la L-Arginine, le gaz diffuse jusqu'à la cellule cible et induit une cytotox.

- **Cardiovasculaire** = régulation de PA

Le NO est un puissant VasoD et joue un rôle dans la régulation de la PA.

Après stimulation des R des cellules endothéliales, la Ca^{++} intracellulaire \uparrow . CaCAM se fixe sur NOS3 qui va produire du NO qui va activer GC.

- **Nerveux** = neurotransmetteur

C'est un NT de potentialisation à long terme de la transmission glutamatergique. Il renforce la transmission du glutamate pour le SNC.

Canaux Potassiques À structure que sodiques = 4 S.U avec chacune 6 hélices α transmb.

- Ouverts (après un certain seuil)
- Fermés (\emptyset passage)
- Inactives (\emptyset passage, suite stimula^o prolongée)

TRÈS SÉLECTIFS

- compo en AA \neq à l'intérieur du canal → sélectivité de passage
- K^+ doit être déshydraté par des résidus d'AA pour franchir le canal (K^+ sera réhydraté dans milieu EC)

① K^+ couplés à une protéine G

Activés par Ach qui se fixe sur Na → sortie de K^+
= Hyperpolarisation donc bradycardie.

② K^+ sensibles à l'ATP

Fixation ATP sur SUR = fermeture K^+ donc acc K^+ $\&$

SUR1 = neurones / \heartsuit SUR2 = fml

ANTIDIABÉTIQUES ORAUX → DT2

↳ sécrétion d'insuline au niveau du pancréas dépend de l'activité des K^+ .

Canaux Calciques

Mb plasmique

↳ VOC (dép pot mb)
Grosse S.U α_1

Classe L : cible des DHP qui bloquent l'entrée Ca^{2+}
→ seuil d'activation élevé
→ activation lente

Chef de file DHP = NIFÉDIPINE (Diltiazem, Verapamil) → face EXT α_1
Site de fixation spécifique

Inh entrée Ca^{2+} → vasodilatateur
↳ Dilatation et Verapamil = \downarrow FC et FCa \heartsuit
Antarythmique et Angor
↳ qui ont une dépol rythmique

DHP bloque contraction → vasod
NTA
↳ à dépol lente

Mb du RE

↳ dépend concentration Ca^{2+}

- Canaux IP3

Activés par IP3 (Boucle Endoplasmique possède six fixation)

ET1 et AT1 → Gq

RIP3 activés par faibles $[Ca^{2+}]$, IP3 et ATP
inhibés par forte $[Ca^{2+}]$, caféine (\emptyset select)

- RY1 = tétramère

contact physique direct

Ils s'ouvrent QUE si Ouv Canaux Ca^{2+}

L sensibles au DHP = détecte potentiel

→ lib Ca^{2+} IC dépendant du potentiel direct

Antagoniste = DANTROLÈNE (Hyperthermie)

- RY2 = monomères

\emptyset contact direct entre L et RY

La libération de Ca^{2+} à partir du RE

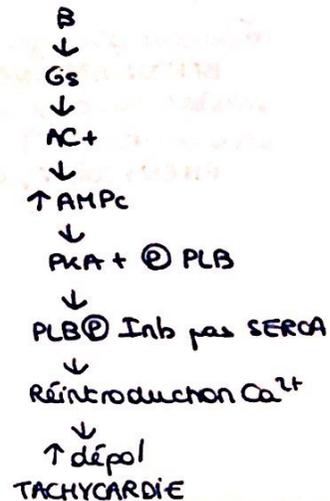
dépend de l'entrée de Ca^{2+} par les canaux mb $\&$.

alors que RY1 dépend variations potentiel.

Pompes à Ca^{2+} ATPases

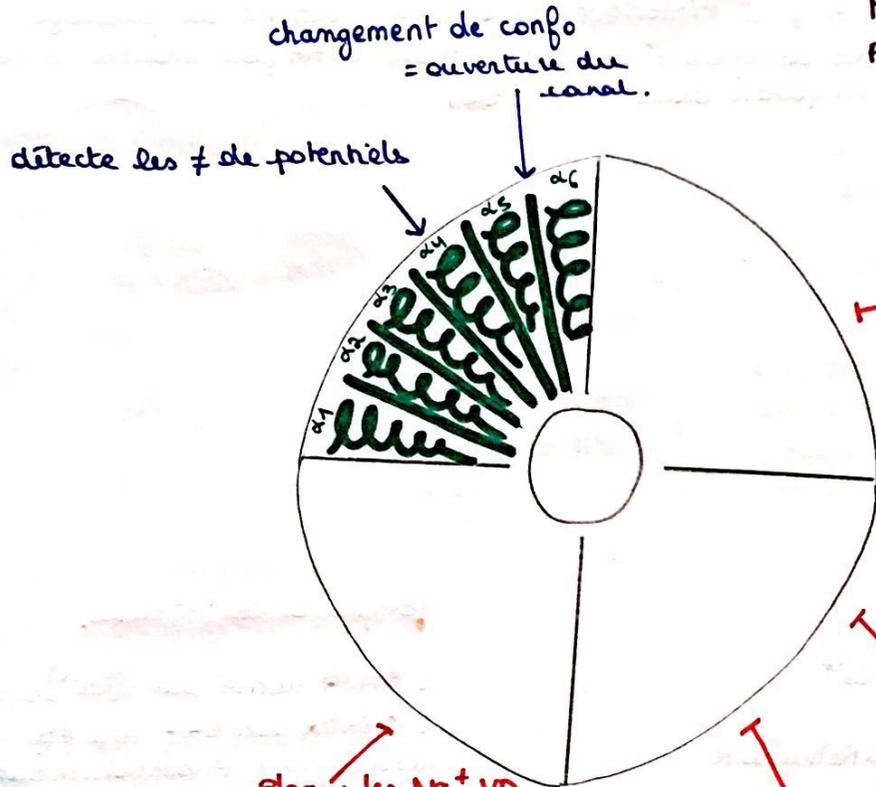
- PMCA activé par $[Ca^{2+}]_{cyto}$
- SERCA active ++ rôle épuration Ca^{2+} IC modulé par Phospholamban et Sarcoplasmine → inh forme \emptyset P SERCA
↳ effet inh SERCA

PLB = muscle \heartsuit



Canaux Sodiques

Phosphorylation : ↑ transferts ioniques
 Mutations ADN
 Pharmacologie



← Tetrodotoxine
 Bloque conductance sodique

← Ibutilide fav ouverture
 antiarythmique

← Inhibe l'ouverture
 (lidocaïne) anesthésique local

Bloque les Na⁺ VD
Anti-épileptiques
 présence de foyers épileptogènes
 (∅ rythmicité et ectopiques)
 Déclencher des hyperpol en ouvrant can. Cl⁻
BENZODIAZÉPINES
 Inhiber canaux Na⁺ VD (↓ excitabilité &
 en ↓ entrée Na⁺)
PHÉNYTOÏNE, CARBAMAZÉPINES, LANOTRIGINE.

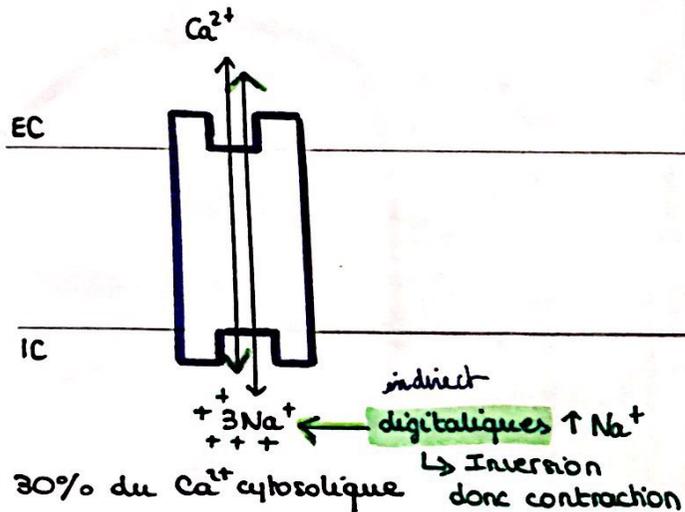
efficacité et effets 2^{ans} 1^{er}

site de liaison dans le canal.
 → Bloque entrée de sodium
 → Bloque conduction neuveuse (reversible)
 (class D et anti arythmique)
 Signes d'appel de surdosage : céphalées, malaises, nausées, parésie
 Troubles ∇ : Bradycardie ↓ PA
 Troubles neuro : convulsions → tit = diazepam (benzodiazépine)
Anti-arythmiques (tit troubles du rythme ♥)

- class IA = Bloque entrée Na⁺ par les canaux VOC et inhibe les canaux K⁺ voltage dep = ↓ vit repolarisation
 QUINIDINE, HYDROQUINIDINE, DYSOPYRAMIDE
- class IB = Inh entrée Na⁺ par VOC mais active les K⁺ VD = ↑ vitesse de repolarisation
 LIDOCAÏNE, PHÉNYTOÏNE, MEXILETINE
- class IC = Inh entrée Na⁺ par VOC ∅ impact sur K⁺
 FLÉCAÏNIDE, PROPAFÉNONE, APRINDINE

Na⁺ Ca²⁺ (NCC)

Cellules contractiles m. lisse
 ↳ décontraction car expulse le Ca²⁺



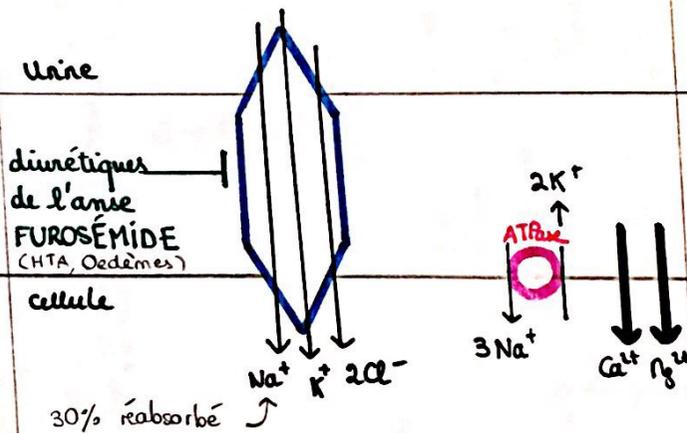
La digitaline agit sur l'échangeur Na⁺/Ca²⁺.
 On aura donc une accumulation de Ca²⁺ en IC ce qui va provoquer une augmentation de la force de contraction: inotrope ⊕.
 → La digitaline permet de traiter les insuffisances ♥ car elle ↑ fraction d'éjection et ↓ précharge.

Modulés par phénomènes de ⊕, PKA et PKC.
 Réabsorption de sodium
 30% 6%

Na⁺ K⁺ Cl⁻ (NKCC)

Rein

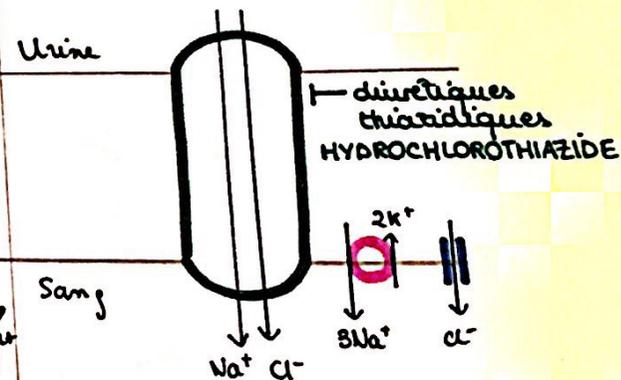
Réglée par ⊕ de N-term



Furosemide inhibe NKCC.
 ↓ réabsorption Na⁺, K⁺ et Cl⁻ = ↑ dans l'urine
 élimination d'eau.
 ↑ Ca²⁺ et Mg²⁺

Na⁺ Cl⁻

Tube contourné distal



Hydrochlorothiazide inhibe réabs Na⁺, Cl⁻
 ↑ élimination urinaire de sodium et chlore
 → HTA, Oedèmes