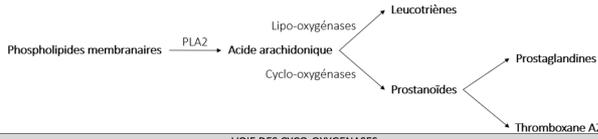


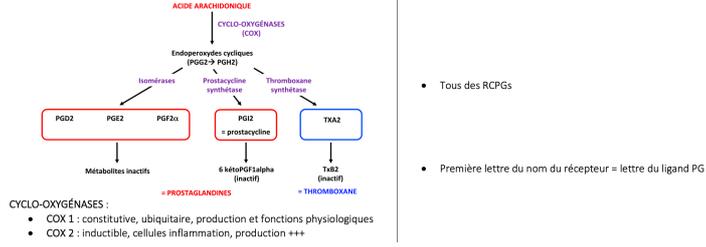
**UE 1 : PHARMACOLOGIE DES ECOSANOÏDES**  
**INTRODUCTION**

- Groupe de médiateurs à 20 C
- Produits à partir d'un acide gras : l'acide arachidonique
- Rôles physiologiques et pathologiques (inflammation)
- Intéret en pharmacologie ⇒ Médicaments

**SYNTHÈSE**



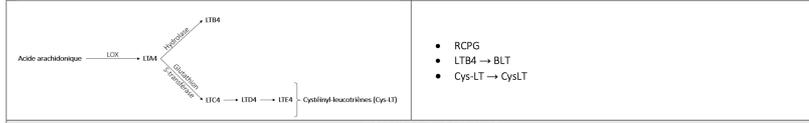
**VOIE DES CYCO-OXYGÉNASES**



- CYCO-OXYGÉNASES :**
- COX 1 : constitutive, ubiquitaire, production et fonctions physiologiques
  - COX 2 : inducible, cellules inflammation, production +++

EFFETS DES PROSTANOÏDES							
PG	VAISSEAUX	SANG (PLAQUETTES)	BRONCHES	UTERUS	TUBE DIGESTIF	REIN	SNC
PGD2	Vasodilatateur	Anti-agrégant plaquettaire	Bronchoconstricteur				
PGE2	Vasodilatateur		Bronchodilatateur	• Non gravis : relaxant • Gravis : ↑ fréquence et intensité des contractions	Cytoprotection gastrique	Vasodilatateur ↑ Débit	• Participe fièvre • Hyperalgésiant
PGF2a			Bronchoconstricteur	• Non gravis : contracturant • Gravis : ↑ fréquence et intensité des contractions			Participe fièvre Facilite l'écoulement de l'humeur aqueuse
PGI2	Vasodilatateur	Anti-agrégant plaquettaire			Cytoprotection gastrique	Vasodilatateur ↑ Débit	Hyperalgésiant
TXA2	Vasoconstricteur	Agrégant plaquettaire	Bronchoconstricteur				

**VOIE DES LIPO-OXYGÉNASES**

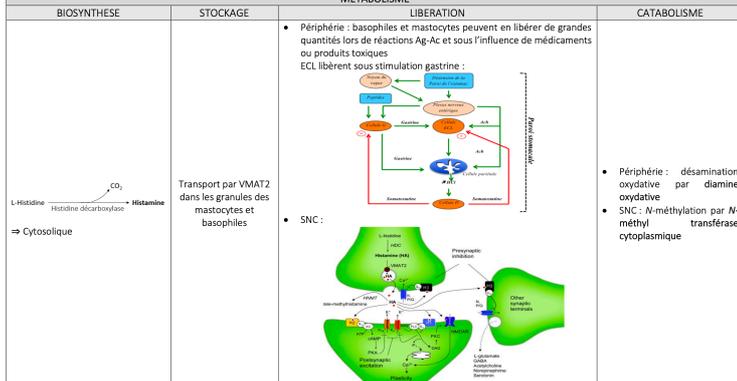


EFFETS DES LEUCOTRIENES	
VAISSEAUX	BRONCHES
LTB4	Chimiotactique
LTC4	Exsudation des protéines plasmatiques
Cys-LT	Exsudation des protéines plasmatiques ↑ Perméabilité vasculaire Bronchoconstricteur

INTERVENTIONS PHARMACOLOGIQUES	
BLOQUER LA CASCADE DE L'ACIDE ARACHIDONIQUE	MIMER LES EFFETS
<p><b>Inhiber la formation des eicosanoïdes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-inflammatoires Stéroïdiens (AIS) = corticoïdes : Cortisone, Prednisone, Prednisolone, Dexaméthasone : inhibition PLA2</li> <li>- Anti-inflammatoire : Inflammation</li> <li>- Anti-allergique : Réaction allergique</li> <li>- Immunosuppresseur : Prévention du rejet de greffe</li> <li>• Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) : Aspirine, Ibuprofène, Piroxicam : inhibition COX</li> <li>- Anti-agrégant plaquettaire : Prévention AVC</li> <li>- Antypyrétique : Fièvre</li> <li>- Antalgique : Douleur</li> <li>- Anti-inflammatoire : Inflammation</li> </ul> <p><b>Inhiber les effets des eicosanoïdes</b></p> <p>Antagonistes CysLT : bronchoconstricteurs → effet bronchodilatateur Exemple : Montéloukast</p>	<p><b>Antagonistes sérotoninergiques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vasculaires : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alprastaéil (PGE1) = vasodilatateur → érection pénienne</li> <li>- Époprosténol (PGI2) = vasodilatateur → Traitement HTAP</li> </ul> </li> <li>• Gastro-intestinaux : Misoprostol (dérivé PGE1) = cytoprotecteur gastrique → Antulcéreux (seul / association AINS comme Diclofénac)</li> <li>• Ophthalmiques : Latanoprost (PGF2a) → Glaucome à angle ouvert</li> <li>• Gynécologiques : propriétés contracturantes / interruption de grossesse <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dinoprostone (PGE2) → Déclenchement du travail</li> <li>- Misoprostol + mifépristone</li> <li>- Gémoprost (analogue PGE1)</li> </ul> </li> </ul>

**UE 1 : PHARMACOLOGIE – HISTAMINE**

- LOCALISATION**
- Autacôide : substance endogène, tissulaire de brève durée d'action aux activités physiopathologiques (éveil vs allergie)
  - Localisation périphérique : poumon, TD, peau +++ et grandes quantités dans PNB, cellules ECL (Enterochromaffin-like) de la paroi de l'estomac ⇒ Manifestations allergiques et inflammatoires
  - Localisation centrale : hypothalamus +++ (corps cellulaires du noyau tubéro-mammillaire), concentrations varient au cours du nycthémère ⇒ Processus cognitifs, cycle veille/sommeil, thermorégulation, apprentissage et mémorisation, locomotion, contrôle endocrinien, etc.



RECEPTEURS ET EFFETS DE L'HISTAMINE					
Récepteur	Protéine G	Cœur	Vaisseaux	Fibres lisses	Allergie
H1	q		• Dilatation rapide et fugace • Coronaires : constriction	Contraction	↑ Perméabilité capillaire
H2	s	Inotrope (+) Chronotrope (+)		Relâchement	↑ sécrétion HCl
H3					Effet immunorégulateur
H4					↑ Activité chimiokines sur les éosinophiles

APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES		
MODIFICATION DU MÉTABOLISME	HISTAMINOMIMÉTIQUES	ANTIHISTAMINIQUES
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhiber la synthèse : Triptolaine – HYPOSTAMINE (inhibiteur H2C, retiré du marché)</li> <li>• Inhiber la libération : Cromoglycate – LOMUDAL (prévention crises d'asthme)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Béthahistine – SERC : faible agoniste H2 ⇒ Vasodilatateur agoniste H2 ⇒ ↑ libération H1H1</li> <li>• Histamine - CEPLÈNE : appoint leucémie myéloïde aigüe</li> <li>• Bétazole : agoniste H2 (réactif pharmacologique)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-H1 : inhibition compétitive, traitement allergies <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sédatifs : Prométhazine - PHENERGAN</li> <li>- Non sédatifs : Cétirizine - ZYRTEC</li> </ul> </li> <li>• Anti-H2 : Cimetidine – TAGAMET (anti-ulcéreux sécrétoire)</li> <li>• Anti-H3 : Pitolisant – WAKIX (Traitement narcolepsie)</li> </ul>

**UE 1 : PHARMACOLOGIE – NO**



LES ISOFORMES DE NOS	
CONSTITUTIVES	INDUCTIBLES
<ul style="list-style-type: none"> <li>• En réponse à une stimulation physiologique</li> <li>• Calcium-calmoduline dépendantes</li> <li>• Libération rapide et brève de petites quantités de NO (pmoles)</li> <li>• NOS 1 : neuronale ⇒ NT, très soluble</li> <li>• NOS 3 : endothéliale ⇒ EDRF membranaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Induite</li> <li>• Calcium-calmoduline indépendante</li> <li>• Libération tardive et longue de grandes quantités de NO (nmoles)</li> <li>• NOS 2 : macrophage ⇒ Bactéricide, tumoricide, très soluble</li> </ul>

- OUTILS PHARMACOLOGIQUES**
- Inhibiteurs non sélectifs des NOS : analogues de la L-Arginine comme L-NAME
  - Inhibiteurs préférentiels : 7-nitro-indazole (NOS 1), aminoguanidine (NOS 2)
  - Inhibiteur endogène ADMA (Asymmetric DimethylArginine) : Donneurs de NO : dérivés nitrés (Trinitrine), Souris « KO » : NOS 1<sup>-/-</sup>, NOS 2<sup>-/-</sup>, NOS 3<sup>-/-</sup>

RÔLES DU NO			
	Rôle physiologique	Rôle pathologique	
CARDIOVASCULAIRE	Régulation PA Diminution de l'agrégation	Production excessive Hypotension (sepsis)	Production insuffisante Thrombose
IMMUNITAIRE	Défense de l'hôte	Sepsis Pathologies inflammatoires	Déficit immunitaire
NERVEUX	NT	Excitotoxicité	Dysfonctionnement érectile

NO ET APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES			
NO INHALÉ	DONNEURS DE NO = apport exogène	POTENTIALISATEUR DES EFFETS	INHIBITION DE LA PRODUCTION
Traitement HTAP associée au SDR. (Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nitroprussiate de sodium – NITRIATE : hypotenseur puissant, d'action rapide, contrôlée (chirurgie)</li> <li>• Dérivés nitrés : traitement angor</li> <li>- Trinitrine – TRINITRINE</li> <li>- Isooside dinitrate - RISORDAN</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sildenafil = IPDES : inhibiteur phosphodiésterase de type 5</li> <li>• POES : corps caveaux +++</li> <li>• Traitement de la dysfonction érectile : Sildenafil – VIAGRA, Avanafil – SPEDRIA</li> <li>• Traitement de l'HTAP : Sildenafil – REVATIO</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pathologies avec surproduction de NO :</li> <li>• Réaction inflammatoire</li> <li>• Sepsis</li> <li>• Maladies neurodégénératives</li> </ul>

UE 1 : PHARMACOLOGIE – NEUROPEPTIDES ET OPIACÉS				
CLASSES D'OPIACÉS ENDOGÈNES				
<b>Leu/Met-Enképhalines</b>	<b>Endorphines : β-endorph.</b>	<b>Dynorphines (A, B)</b>	<b>Endomorphines (1, 2)</b>	<b>Nociceptine = Orphanine</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Récepteur δ</li> <li>Bulbe, ME, structures limbiques</li> <li>Transmission signal nociceptif</li> <li>Processus analgésiques</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Version allongée de la met-enképhaline</li> <li>Récepteurs δ</li> <li>Hypothalamus : libération conjointe avec ACTH (stress)</li> <li>Substance grise periaqueducule : transmission signal nociceptif</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Versions allongées de la leu-enképhaline</li> <li>Récepteurs κ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tétrapeptides</li> <li>Récepteurs μ &gt;&gt; δ et κ</li> <li>1 : régions cérébrales</li> <li>2 : cornes dorsales ME</li> <li>Régulation des fonctions centrales des systèmes CV, respi, GI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Analogie de séquence avec les dynorphines</li> <li>Récepteurs NOR</li> <li>Impliquée dans le contrôle des mécanismes cognitifs</li> </ul>
RÉCEPTEURS				
	Sous-type	Localisation	Sélectivité	Fonction
<b>Mu (μ)</b>	μ <sub>1</sub> , μ <sub>2</sub> , μ <sub>3</sub>	Cerveau ME Système GI	Endomorphines 1 et 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>μ<sub>1</sub> : analgésie, dépendance physique</li> <li>μ<sub>2</sub> : dépression respiratoire, myosis, euphorie, diminution motilité GI, dépendance physique</li> <li>μ<sub>3</sub> : ?</li> </ul>
<b>Delta (δ)</b>	δ <sub>1</sub> , δ <sub>2</sub>	Cerveau	Enképhalines β-endorphine Morphine faible	<ul style="list-style-type: none"> <li>Analgésie</li> <li>Dépendance physique</li> </ul>
<b>Kappa (κ)</b>	κ <sub>1</sub> , κ <sub>2</sub> , κ <sub>3</sub>	Cerveau ME Système GI (régulation du péristaltisme par effet central)	Dynorphines Morphine moyenne	<ul style="list-style-type: none"> <li>Analgésie</li> <li>Sédation</li> <li>Myosis</li> <li>Inhibition libération ADH</li> </ul>
<b>Récepteur nociceptif</b>	ORL-1 / NOR	Cerveau ME	Nociceptine	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cognition</li> <li>Anxiolytique</li> </ul>

EFFETS PHARMACOLOGIQUES			
SNC	TRACTUS GI	TOLÉRANCE ET DÉPENDANCE	LIBÉRATION D'HISTAMINE
<ul style="list-style-type: none"> <li>Analgésie</li> <li>Euphorie</li> <li>Sédation</li> <li>Dépression respiratoire</li> <li>Dépression du réflexe de la toux</li> <li>Myosis</li> <li>Nausées et vomissements</li> <li>Effets hormonaux</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ péristaltisme GI</li> <li>↓ sécrétion hydrique</li> <li>⇒ Constipation</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Bronchoconstriction Urticaires</li> </ul>
OPIACÉS EXOGÈNES			
AGONISTES	AGONISTES PARTIELS	ANTAGONISTES	
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Méthadone</b> : effets pharmacologiques = morphine, traitement de substitution, biodisponibilité par voie orale, t<sub>1/2</sub> plasma = 35h</li> <li><b>Opiacés antitussifs</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>Codéine</li> <li>Pholcodine</li> <li>Noscapine : agoniste récepteurs opiacés</li> <li>Dextrométhorphan : structure morphinique, récepteurs sigma, dépourvu d'effets dépressifs respiratoires</li> </ul> </li> <li><b>Opiacés antidiarrhéiques</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>Lopéramide : dénué d'effets centraux aux doses thérapeutiques, réduit le péristaltisme GI, récepteurs μ et δ</li> <li>Racécadotril - TIORFAN</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stimulation de récepteurs opiacés → effet agoniste réponse « partielle » (&lt; opiacés endogènes)</li> <li>Compétition avec liaison des opiacés endogènes → effet antagoniste</li> <li>Nalbuphine – Buprénorphine : agoniste puissant récepteurs μ, analgésique puissant + Buprénorphine = traitement de substitution</li> <li>Nalorphine : utilisée pour ses propriétés antagonistes, dépression respiratoire induite par opiacés, dépression respiratoire enfant secondaire à l'administration morphinique chez la mère</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Antagonistes neutres compétitifs</li> <li>Diminution ou suppression des effets morphiniques</li> <li>Naloxone : antidote aux intoxications, diagnostic et traitement coma et intoxications morphiniques</li> <li>Naltrexone : sevrage opiacés et alcool</li> </ul>	

UE 1 : PHARMACOLOGIE – TRANSMISSION SÉROTONINÉRIQUE			
LOCALISATION ET DISTRIBUTION : NOYAU DU RAPHE → PROJECTIONS VERS TOUT LE CERVEAU ET LA MOELLE EPINIÈRE			
<b>LOCALISATION</b>	<b>RÔLE</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Plaquettes (granules denses)</li> <li>Vaisseaux sanguins</li> <li>Cellules entérochromaffines</li> <li>Cerveau</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stockage 5-HT</li> <li>Vasoconstriction/dilatation</li> <li>Péristaltisme intestinal</li> <li>Émotions, humeur, cycle veille / sommeil</li> </ul>		
METABOLISME			
<b>SYNTHÈSE</b>	<b>LIBÉRATION</b>		
<p>Tryptophane → Tryptophane hydroxylase → 5-Hydroxytryptophane</p> <p>5-Hydroxytryptophane → DDH-α-carboxylase → Sérotonine</p>	Vésiculaire		
	<b>RECAPTURE ET DÉGRADATION</b>		
RÉCEPTEURS ET EFFETS SÉROTONINÉRIQUES			
Récepteur	Sous-classe	Protéine G	Effets
5-HT1	A	i	↓ PA
	B		↓ Exocytose
	D		Vasoconstriction
	E		
	F		↓ PA
5-HT2	A	q	↑ Transmission glutamatergique
	B		Vasodilatation
	C		
5-HT3		Ionotropique ⇒ ∅ protéine G	Vomissements ( <i>Area postrema</i> )   Dépolarisation → PA
5-HT4		s	Péristaltisme
5-HT5	A	i	↓ PA
5-HT6		s	
5-HT7		s	

MODULATION DE LA TRANSMISSION	
AUGMENTATION	DIMINUTION
<b>Agonistes sérotoninergiques directs</b>	<b>Antagonistes sérotoninergiques</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Non sélectifs : LSD, psilocybine</li> <li>Émotions : 5-HT1A : Buspirone (Anxiolytique)</li> <li>Vasoconstriction : 5-HT1B/D : Dihydro-ergotamine (Anti-migraineux) et tryptans (Traitement de la crise, Ex : Sumatriptan)</li> <li>↑ Péristaltisme : 5-HT4 : Prucalopride (Traitement de la constipation)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sélectifs 5-HT2A, C : Clozapine, Risperidone (Antipsychotiques atypiques)</li> <li>Sélectifs 5-HT2C : Agomélatine (Antidépresseur mélatoninergique)</li> <li>Sélectifs 5-HT3 : Setrons (Traitement des vomissements induits par les chimiothérapies)</li> </ul>
<b>Sérotoninergiques indirects</b>	<b>Moyens indirects</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Stimuler la synthèse : L-Tryptophane</li> <li>↑ Libération : Fenfluramine (Anorexigène)</li> <li>Inhibition de la dégradation : Antidépresseurs <ul style="list-style-type: none"> <li>Inhibition non sélective MAO : Imipramine</li> <li>Inhibition sélective MAO-A : Tolozone</li> </ul> </li> <li>Inhibition des SERT : Antidépresseurs <ul style="list-style-type: none"> <li>Humeur <ul style="list-style-type: none"> <li>Inhibition non sélective des transporteurs des monoamines → Antidépresseurs tricycliques : Imipramine</li> <li>Inhibition sélective des SERT : Fluocétine</li> </ul> </li> <li>Douleur : inhibition non sélective des transporteurs des monoamines : Tramadol</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inhibition de la synthèse : inhibition de la Tryptophane hydroxylase : Parachlorophénylalanine</li> <li>Inhibition de VMAT2 : Réserpine</li> <li>Agents neurotoxiques : 5,6 et 7 Dihydrotryptamine (destruction irréversible)</li> </ul>