



# La Pharmacodynamie

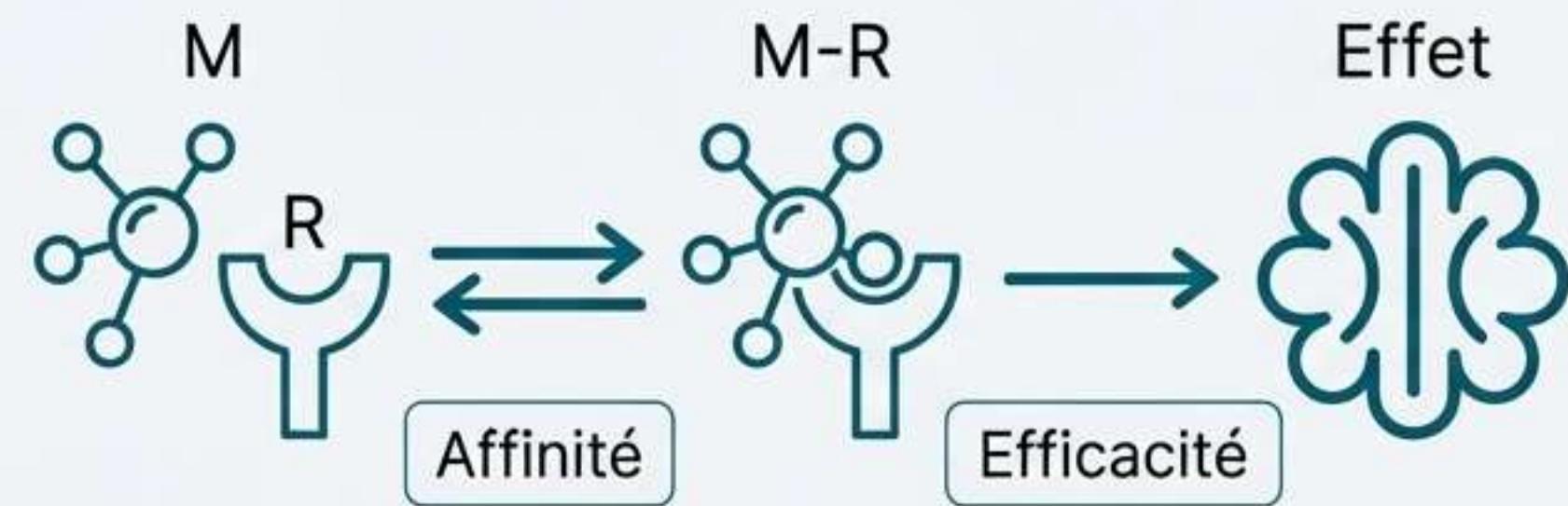
Comprendre le mécanisme d'action des médicaments

Faculté de médecine d'Alger | Département de médecine dentaire |  
Cours de 3ème année | Dr. Nekhoul. K

# Au cœur de l'action : De la molécule à l'effet

La **pharmacodynamie** est l'étude des effets des médicaments sur l'organisme et de leurs mécanismes d'action.

- **Définition Clé :** L'étude de l'effet des médicaments sur l'organisme (Q1). Elle s'intéresse à ce que le médicament fait au corps.
- **Le Processus Fondamental :**
  1. **Liaison (M+R) :** Le médicament (M) se lie à son récepteur (R). \* Cette capacité de liaison est appelée **l'affinité**.
  2. **Activation (M-R → Effet) :** Le complexe médicament-récepteur déclenche une réponse cellulaire. \* La capacité à produire cet effet est appelée **l'efficacité** (ou activité intrinsèque).



L'affinité et l'efficacité sont les deux paramètres fondamentaux qui définissent l'action d'un médicament.

# Spécifique vs. Non Spécifique : Deux Stratégies d'Action

Les médicaments n'agissent pas tous de la même manière. On distingue deux modes d'action principaux.



## Action Spécifique

La grande majorité des médicaments. L'action résulte de l'interaction avec des **protéines cibles** spécifiques.

Exemples de cibles :

- Protéines réceptrices
- Enzymes
- Canaux ioniques ou transporteurs



## Action Non Spécifique

Agissent sans cible moléculaire précise, souvent via leurs **propriétés physico-chimiques**.

Exemples de médicaments :

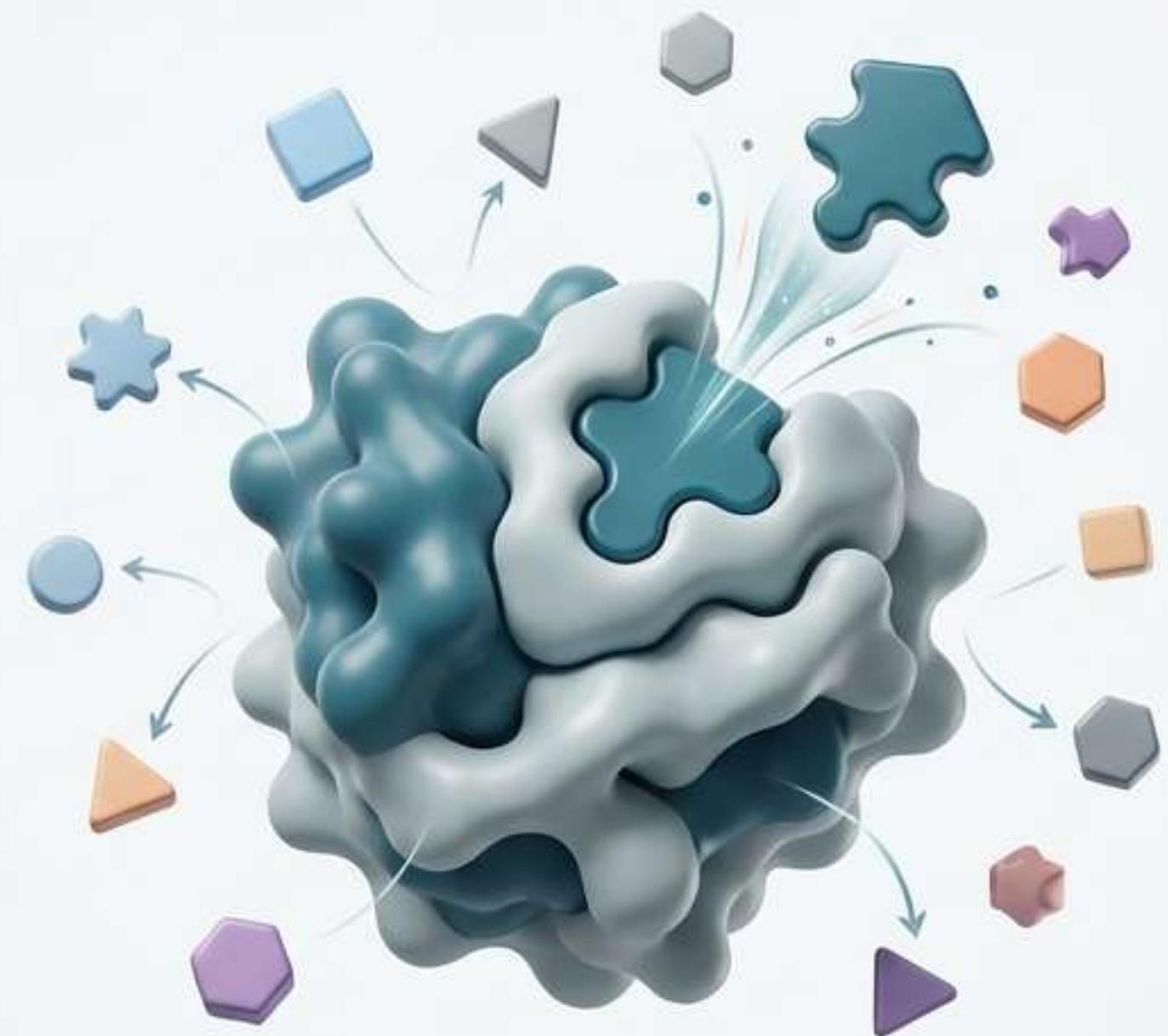
- **Anti-acides** : Effet tampon gastrique
- **Huile de paraffine** : Effet laxatif lubrifiant
- **Chélateurs**

# La Spécificité de la Cible : Le Concept de Récepteur

L'idée de "récepteur" est née d'une observation : les substances actives agissent à très faibles doses et de manière très sélective. Cela implique l'existence de sites d'action spécifiques.

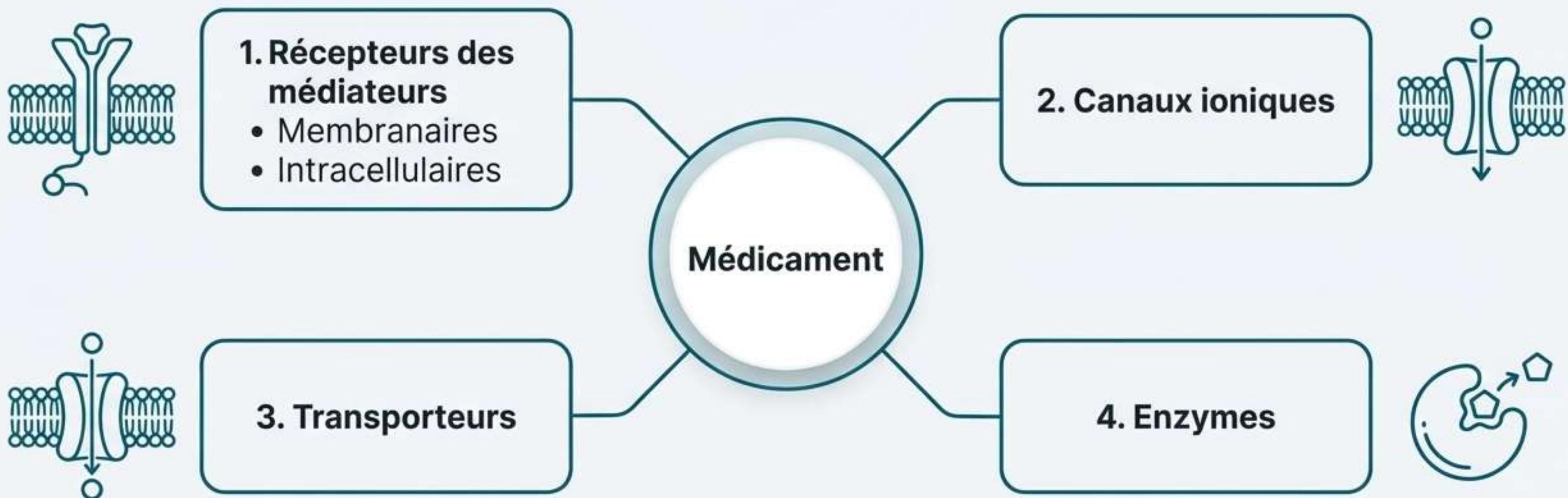
## \*\* Caractéristiques de la liaison Médicament-Récepteur :

- **Réversible** : La liaison n'est généralement pas permanente.
- **Saturable** : Le nombre de récepteurs est limité ; un effet maximal est atteint.
- **Spécifique** : La structure chimique du médicament conditionne son affinité et son efficacité.
  - *Exemple* : L'acétylcholine a une structure qui lui permet de se lier à des récepteurs distincts (muscariniques et nicotiniques), produisant des effets différents.



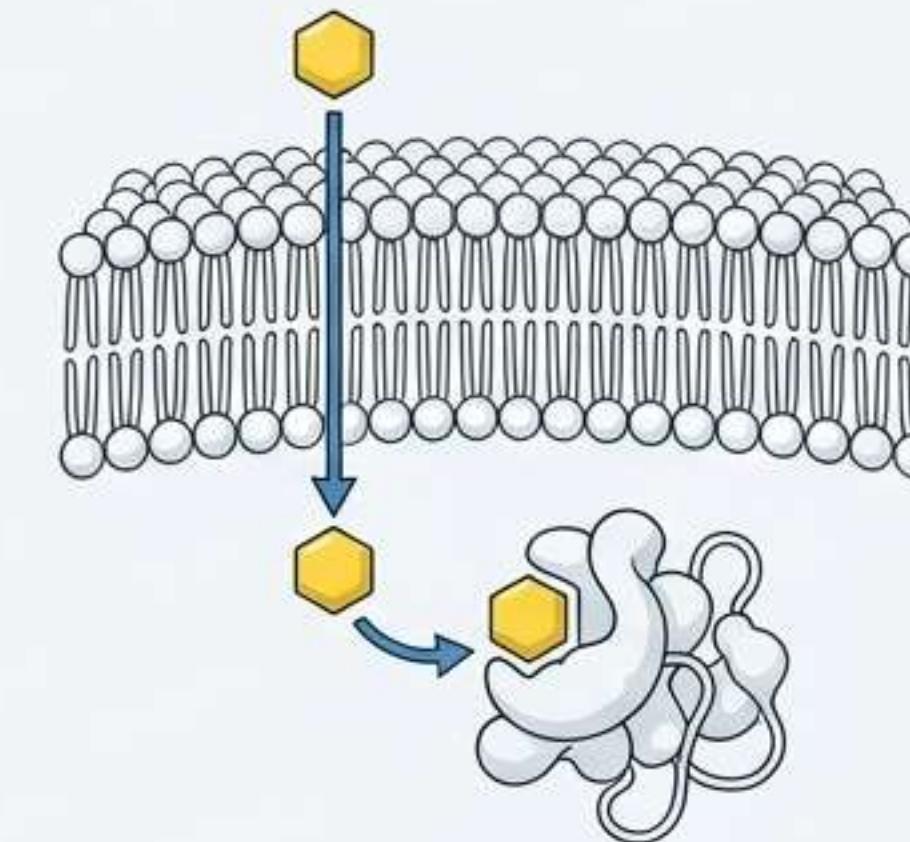
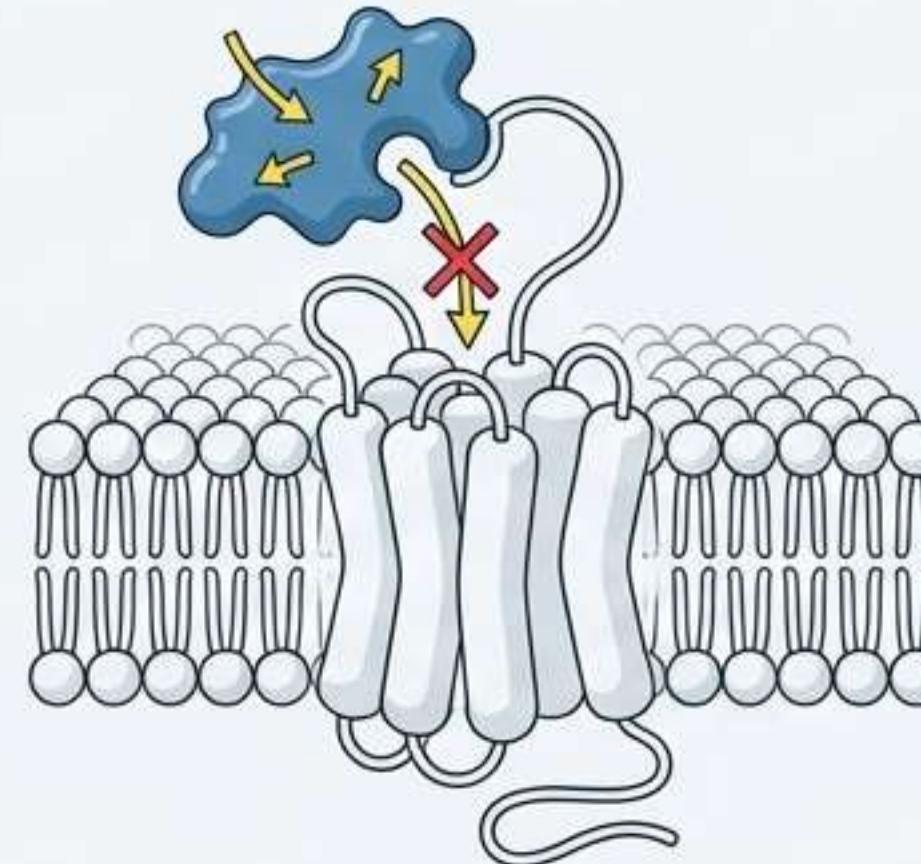
# Cartographie des Cibles Pharmacologiques

La quasi-totalité des médicaments agissent en se liant à l'une de ces quatre grandes familles de protéines.



# Chapitre 1 : Les Récepteurs — Membranaires vs. Intracellulaires

Les récepteurs sont des "antennes" cellulaires qui reçoivent des signaux.  
Leur localisation dépend de la nature du signal (ligand).



## Récepteurs Membranaires :

- \* Situés à la surface de la cellule.
- \* Lient des médiateurs qui ne peuvent pas traverser la membrane (neurotransmetteurs, hormones peptidiques).

## Récepteurs Intracellulaires (Cytosoliques ou Nucléaires) :

- \* Situés à l'intérieur de la cellule.
- \* Leurs ligands sont de nature lipophile et peuvent traverser la membrane cellulaire (Q10).
- \* Exemples : Hormones stéroïdiennes, hormones thyroïdiennes, vitamine D.

# Focus : Les Récepteurs Couplés aux Protéines G (RCPG)

Les RCPG sont la plus grande famille de récepteurs membranaires et une cible majeure pour de nombreux médicaments.

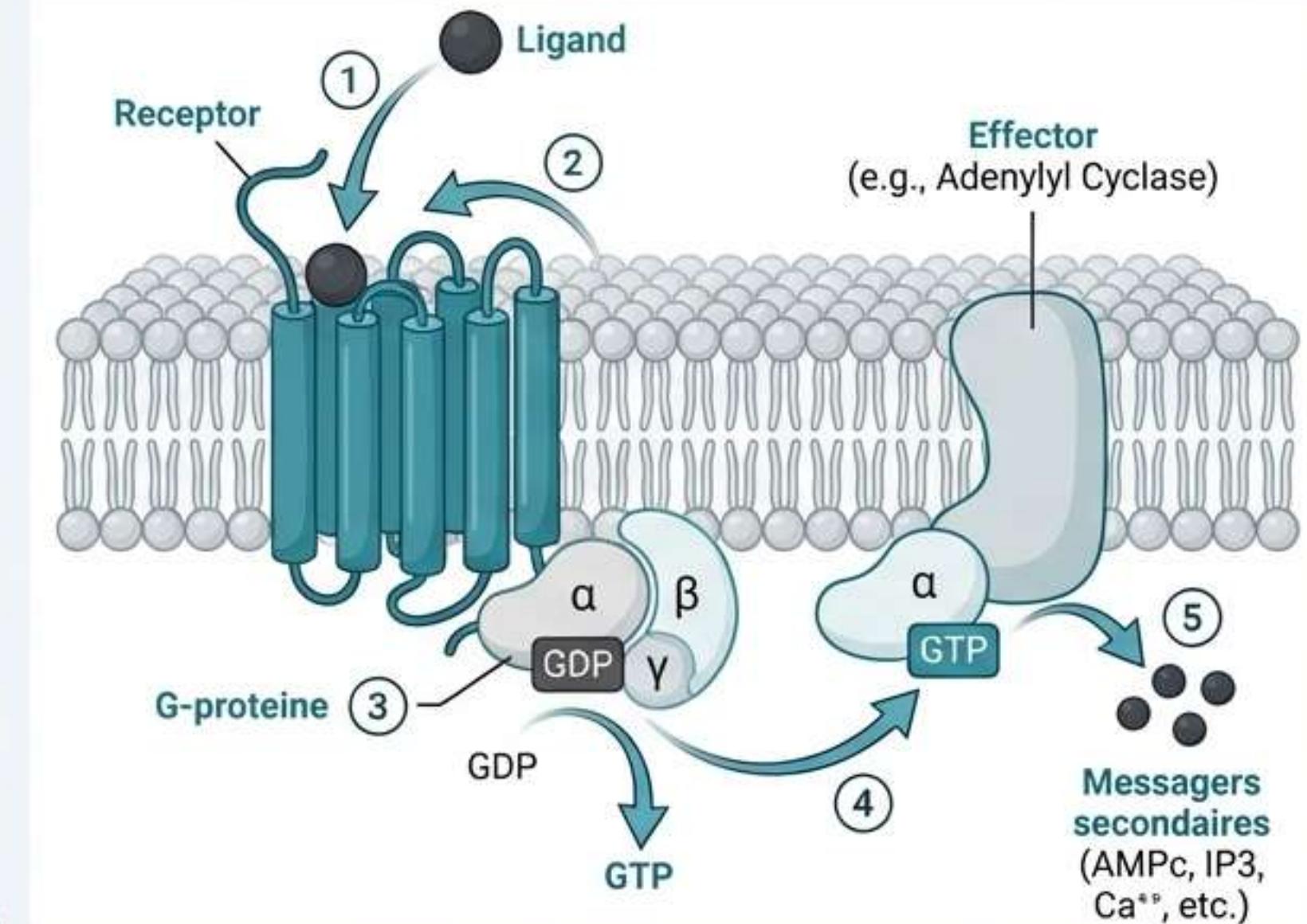
**Structure :** Protéine glycoprotéique à 7 segments transmembranaires.

**Nature :** Ce sont des récepteurs membranaires (Q13).

**Mécanisme d'action en cascade :**

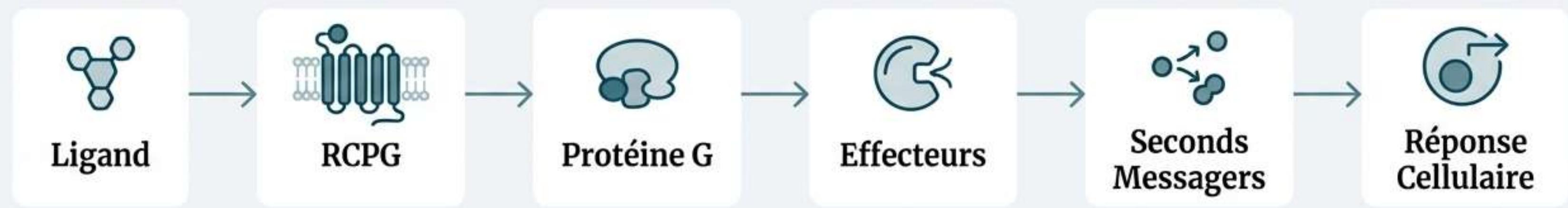
1. Fixation du ligand sur le récepteur.
2. Changement de conformation du récepteur.
3. Activation de la Protéine G associée.
4. La Protéine G active un **effecteur** (enzyme ou canal ionique).
5. L'effecteur produit des **seconds messagers** (AMPc, IP<sub>3</sub>, Ca<sup>++</sup>...).
6. Amplification du signal et réponse cellulaire.

La fixation d'un ligand change leur conformation et active une cascade d'événements intracellulaires (Q2).



# La Cascade de Signalisation des RCPG

L'activation d'un RCPG peut déclencher une multitude de réponses physiologiques via différents effecteurs.



Effecteurs Enzymes	Effecteurs Canaux Ioniques
<ul style="list-style-type: none"><li>• Adényl cyclase</li><li>• Phospholipase C</li><li>• Phosphodiesterase</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Canaux potassiques</li><li>• Canaux calciques</li></ul>

## Exemples d'effets physiologiques médiés :

- Activation/Inhibition de la glycogénolyse, lipolyse.
- Contraction des fibres musculaires lisses et cardiaques.
- Sécrétions hormonales et glandulaires.

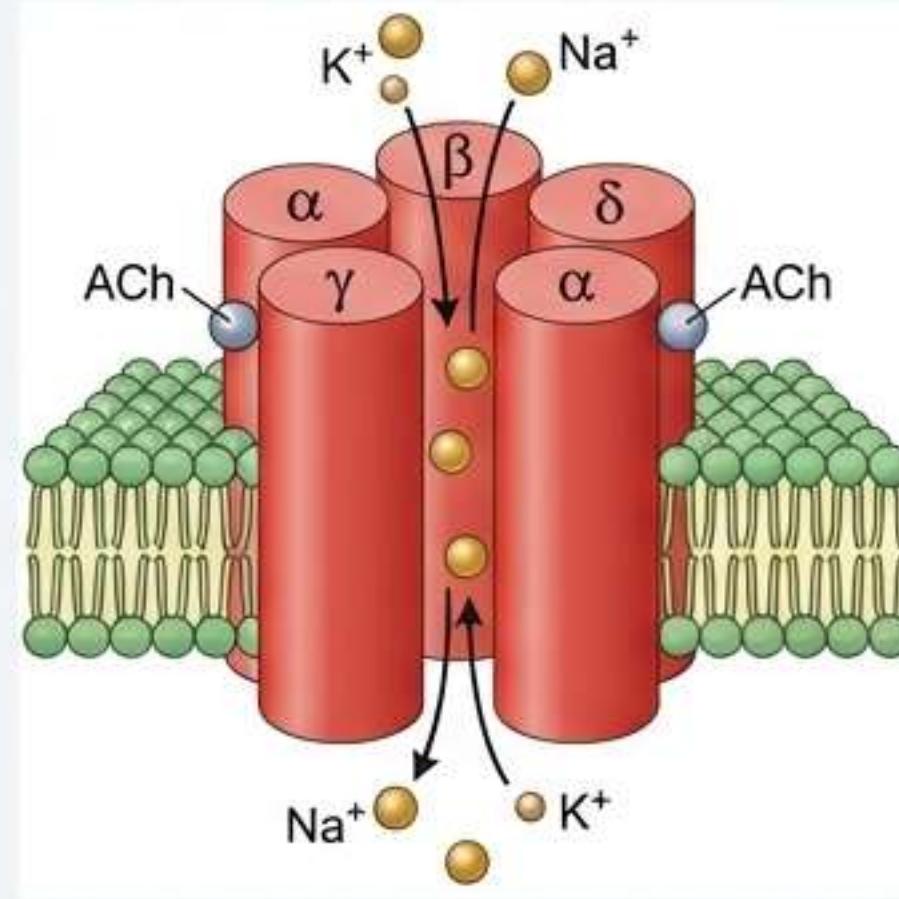
## Cibles pharmacologiques majeures :

- Médicaments bêtabloquants (système cardiovasculaire).
- Médicaments anti-asthmatiques B2 stimulants.

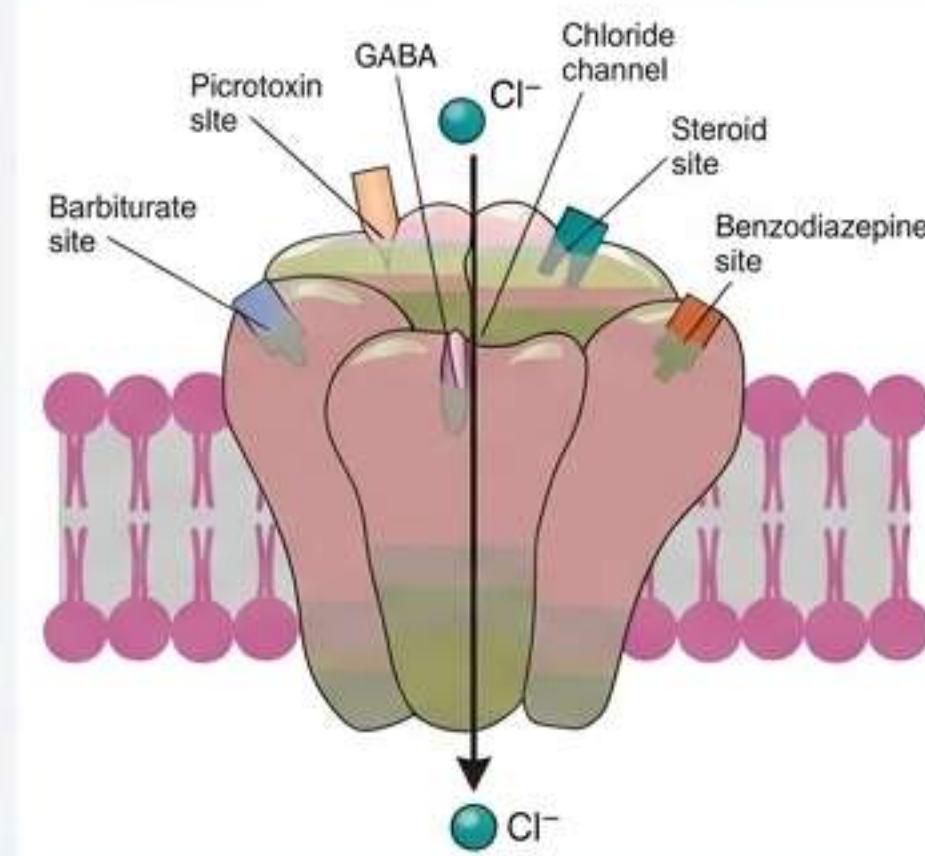
# Les Récepteurs-Canaux (Ionotropes) : Portes Ioniques Contrôlées

Ces récepteurs sont des canaux ioniques qui s'ouvrent ou se ferment en réponse à la fixation d'un ligand. La réponse est très rapide.

## Récepteur Nicotinique



## Récepteur GABA-A



### Récepteur Nicotinique à l'Acétylcholine :

- **Ion** : Na<sup>+</sup> et K<sup>+</sup>
- **Mécanisme** : Ouverture → Entrée de Na<sup>+</sup> → **Dépolarisation** (excitation).
- **Localisation** : Plaque motrice, SNC.
- **Cible de** : Curares (myorelaxants).

### Récepteur GABA-A :

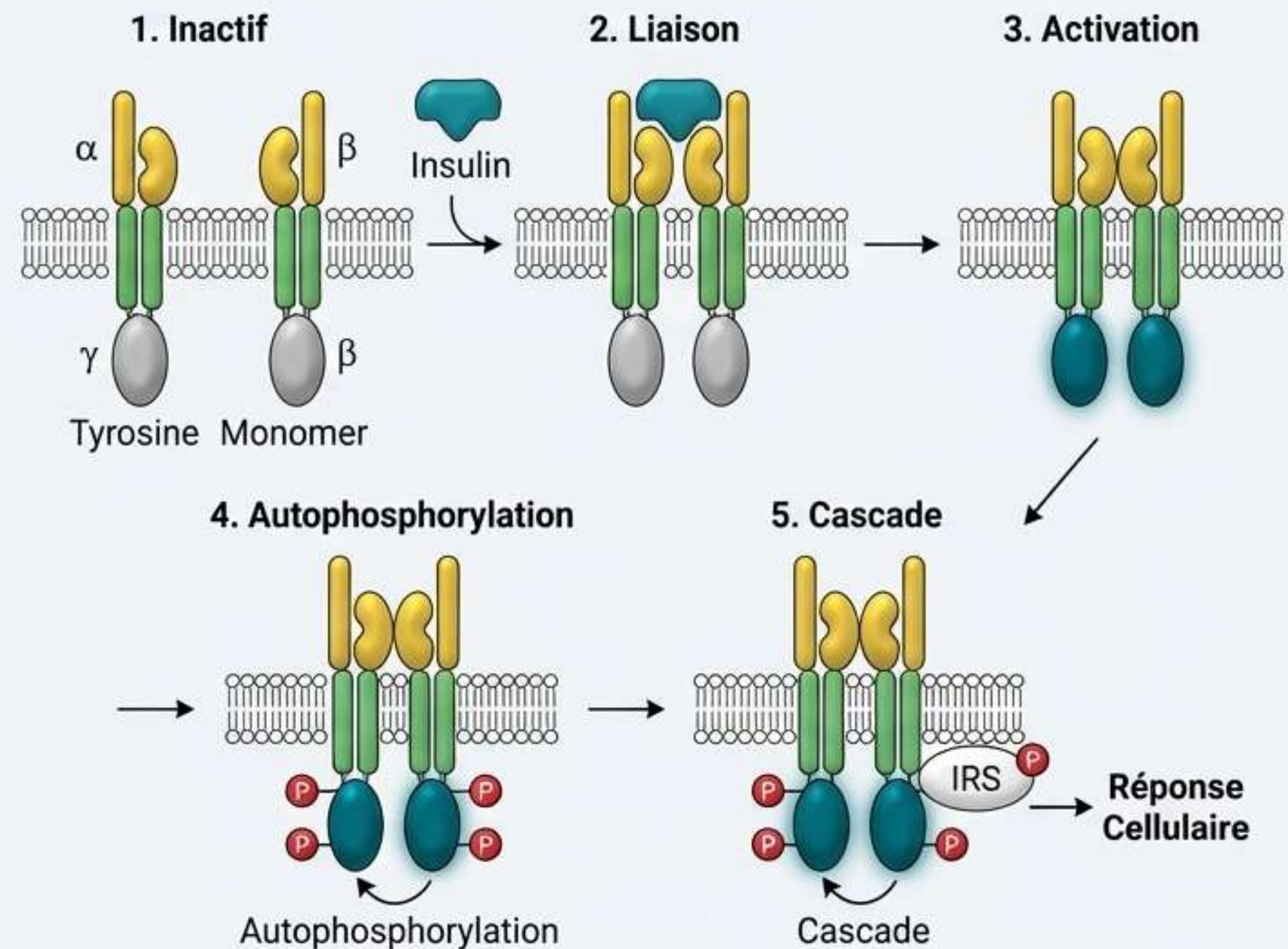
- **Ion** : Cl<sup>-</sup>
- **Mécanisme** : Ouverture → Entrée de Cl<sup>-</sup> → **Hyperpolarisation** (inhibition).
- **Localisation** : SNC.
- **Cible de** : Barbituriques, Benzodiazépines (sédatifs, anxiolytiques).

Ce type de récepteur est un exemple de "protéine cible assurant le passage d'un ion" (ionophore) (Q7).

# Les Récepteurs à Activité Enzymatique

La liaison du ligand sur la partie externe du récepteur active une activité enzymatique sur sa partie interne.

- Exemple Type : Le Récepteur à l'Insuline
  - Enzyme : Tyrosine Kinase.
  - Mécanisme :
    1. La fixation de l'insuline provoque la dimérisation du récepteur.
    2. Activation de l'activité tyrosine kinase.
    3. Auto-phosphorylation du récepteur sur ses résidus tyrosine.
    4. Phosphorylation de nombreuses autres protéines cibles intracellulaires.
    5. Déclenchement des effets métaboliques de l'insuline (ex: captation du glucose).



# Les Récepteurs Intracellulaires : Régulation au Cœur du Génome

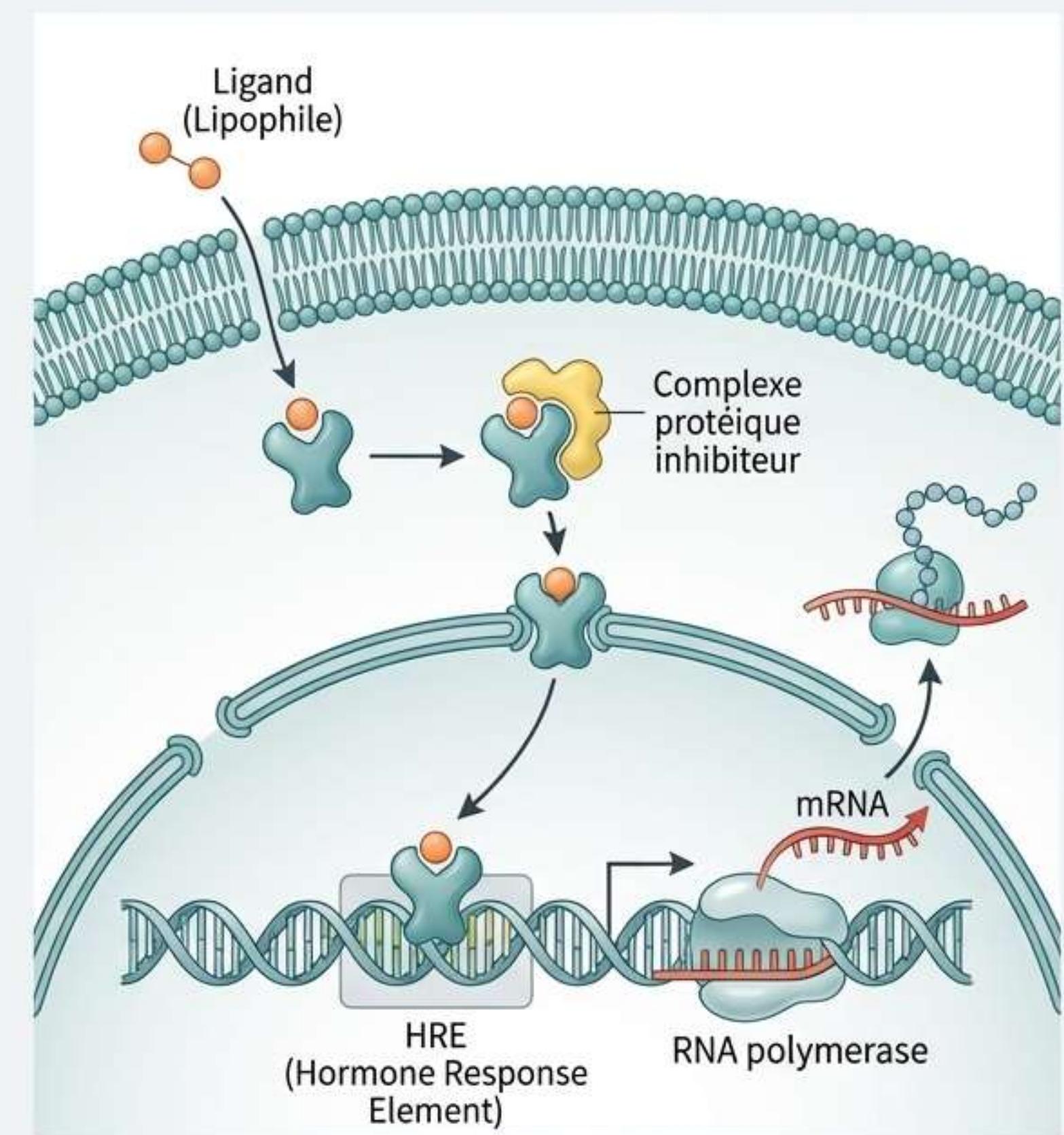
Ces récepteurs agissent comme des facteurs de transcription activés par un ligand. Leur action est plus lente mais plus durable.

## Ligands :

- Exclusivement lipophiles (Q10) : hormones stéroïdes (cortisol), thyroïdiennes, vitamine D.

## Mécanisme d'action :

1. Le ligand traverse la membrane cellulaire.
2. Liaison au récepteur (cytoplasmique ou nucléaire).
3. Le complexe ligand-récepteur migre dans le noyau.
4. Il se fixe sur une séquence spécifique de l'ADN (HRE : Hormone Response Element).
5. Modification de la transcription de gènes cibles.
6. Synthèse de nouvelles protéines, entraînant la réponse cellulaire.



# Chapitre 2 & 3 : Canaux et Transporteurs

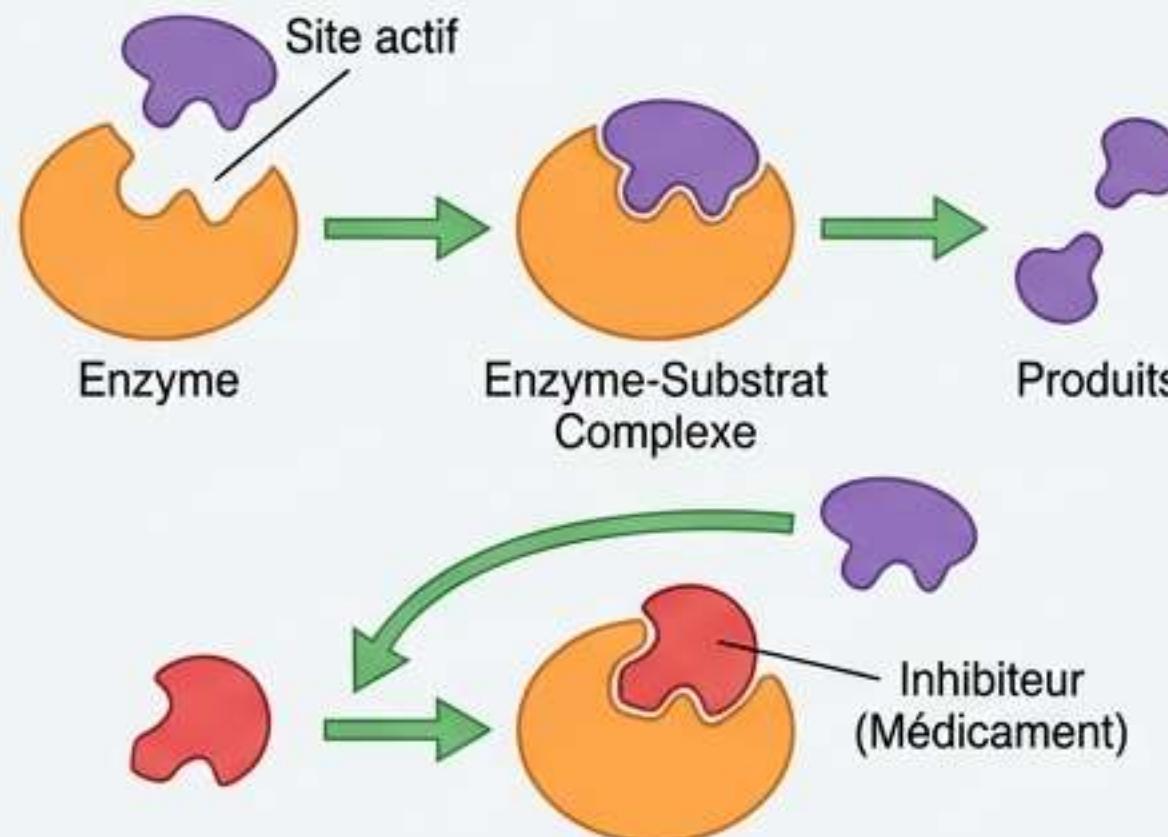
Ces protéines ne sont pas des récepteurs de médiateurs mais sont des cibles cruciales pour de nombreux médicaments.

Protéine Cible	Rôle Physiologique / Localisation	Exemple de Médicament
 <b>Canaux Sodiques (voltage-dépendants)</b>	Conduction de l'influx nerveux (neurones)	Procaïne (anesthésique local)
 <b>Canaux Calciques (voltage-dépendants)</b>	Contraction musculaire (muscles lisses vasculaires)	Vérapamil (anti-hypertenseur)
 <b>Pompe Na+/K+ ATPase (Transporteur)</b>	Maintien des gradients ioniques	Digoxine (glycoside cardiotonique)
 <b>Co-transport Na+/K+/Cl- (Symporteur) (Q23)</b>	Réabsorption rénale des ions	Furosémide (diurétique de l'anse)

Les canaux ioniques et les transporteurs ioniques sont des exemples de "protéines cibles assurant le passage d'un ion/métabolite" (Q7)

# Chapitre 4 : Les Enzymes comme Cibles

Les médicaments peuvent agir comme de "faux" substrats ou, plus fréquemment, comme des inhibiteurs enzymatiques.



- \* **Mécanisme :** Le médicament se lie à l'enzyme et bloque sa fonction.
- **Types d'inhibition :**
  - **Réversible :** L'inhibiteur peut se détacher.
  - **Irréversible :** L'inhibiteur se lie de façon covalente. L'enzyme est définitivement inactivée.

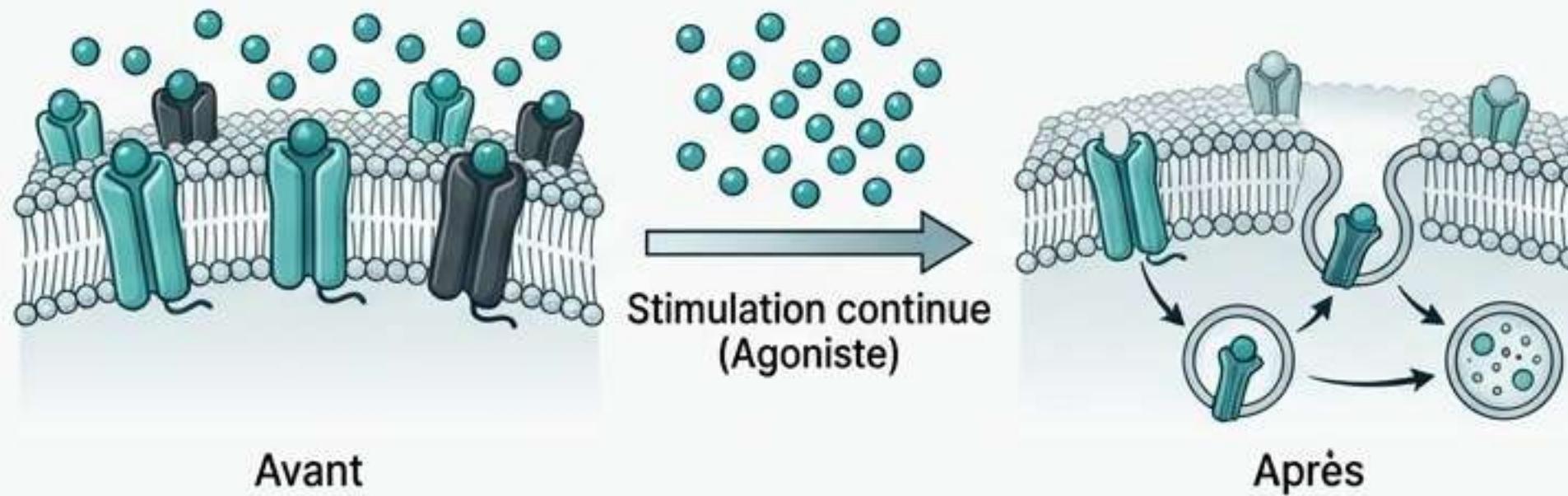
Médicament	Enzyme Inhibée	Type d'Inhibition	Utilisation
Acide acétylsalicylique	Cyclo-oxygénase	Irréversible	Anti-inflammatoire
Captopril	Enzyme de conversion de l'angiotensine	Réversible	Anti-hypertenseur
Allopurinol	Xanthine oxydase	Réversible	Anti-goutteux

L'inhibition ou la modulation de l'activité enzymatique est un mécanisme d'action fondamental pour de nombreuses classes de médicaments (lié à Q6).

# Conclusion : Une Cible n'est pas Statique

Le nombre et la sensibilité des récepteurs peuvent changer avec le temps en réponse à une stimulation ou un blocage chronique.

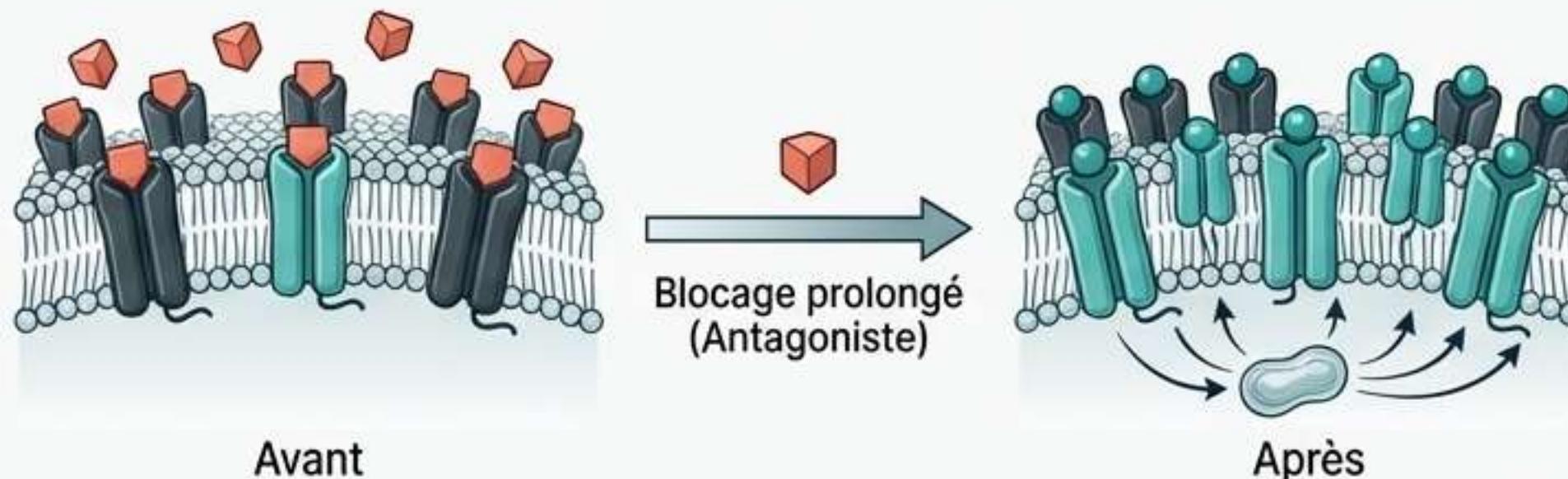
## Down-regulation (Désensibilisation)



## Down-regulation (Désensibilisation) :

- **Cause :** Stimulation répétée ou continue par un agoniste.
- **Mécanisme :** La cellule diminue le nombre de récepteurs à sa surface (internalisation, dégradation) ou les décuple de leurs voies de signalisation.
- **Conséquence :** Réduction progressive de l'effet du médicament (tachyphylaxie, tolérance).
- **Exemple :** Analgésiques morphiniques.

## Up-regulation (Hypersensibilité)



## Up-regulation (Hypersensibilité) :

- **Cause :** Blocage prolongé par un antagoniste.
- **Mécanisme :** La cellule augmente la synthèse de récepteurs pour tenter de capturer le signal naturel.
- **Conséquence :** Risque d'un "effet rebond" (réponse exagérée) à l'arrêt brutal de l'antagoniste.
- **Exemple :** Bêtabloquants.