

# La Pharmacodynamie

Comprendre le mécanisme d'action des médicaments

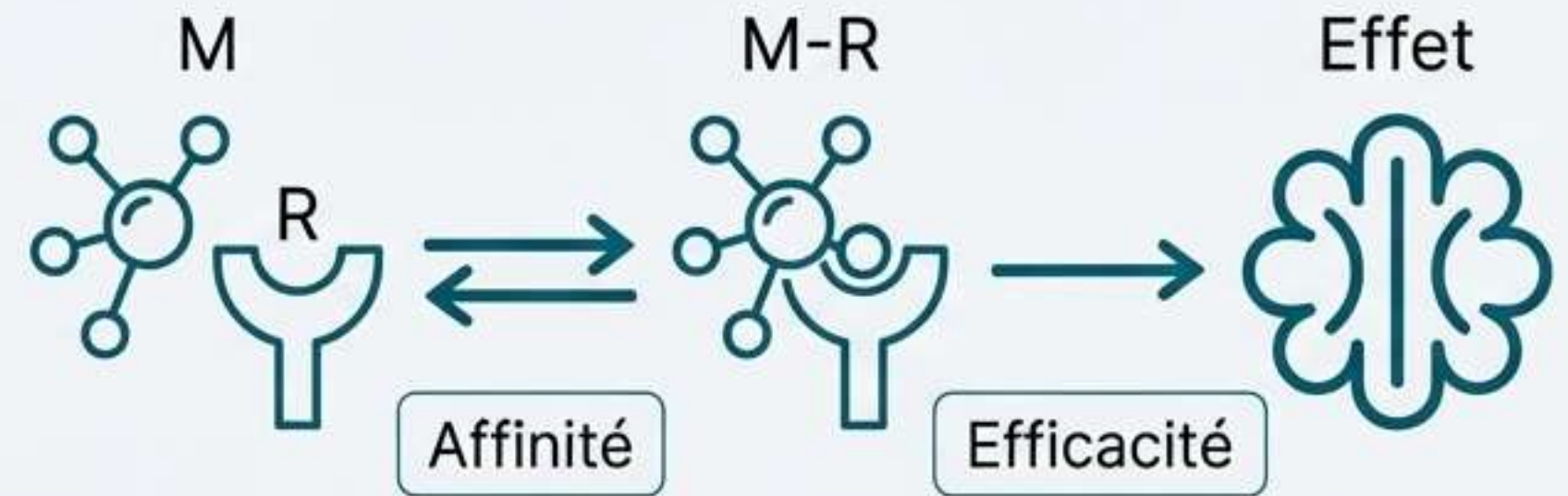
Faculté de médecine d'Alger | Département de médecine dentaire |  
Cours de 3<sup>ème</sup> année | Dr. Nekhoul. K



# 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**

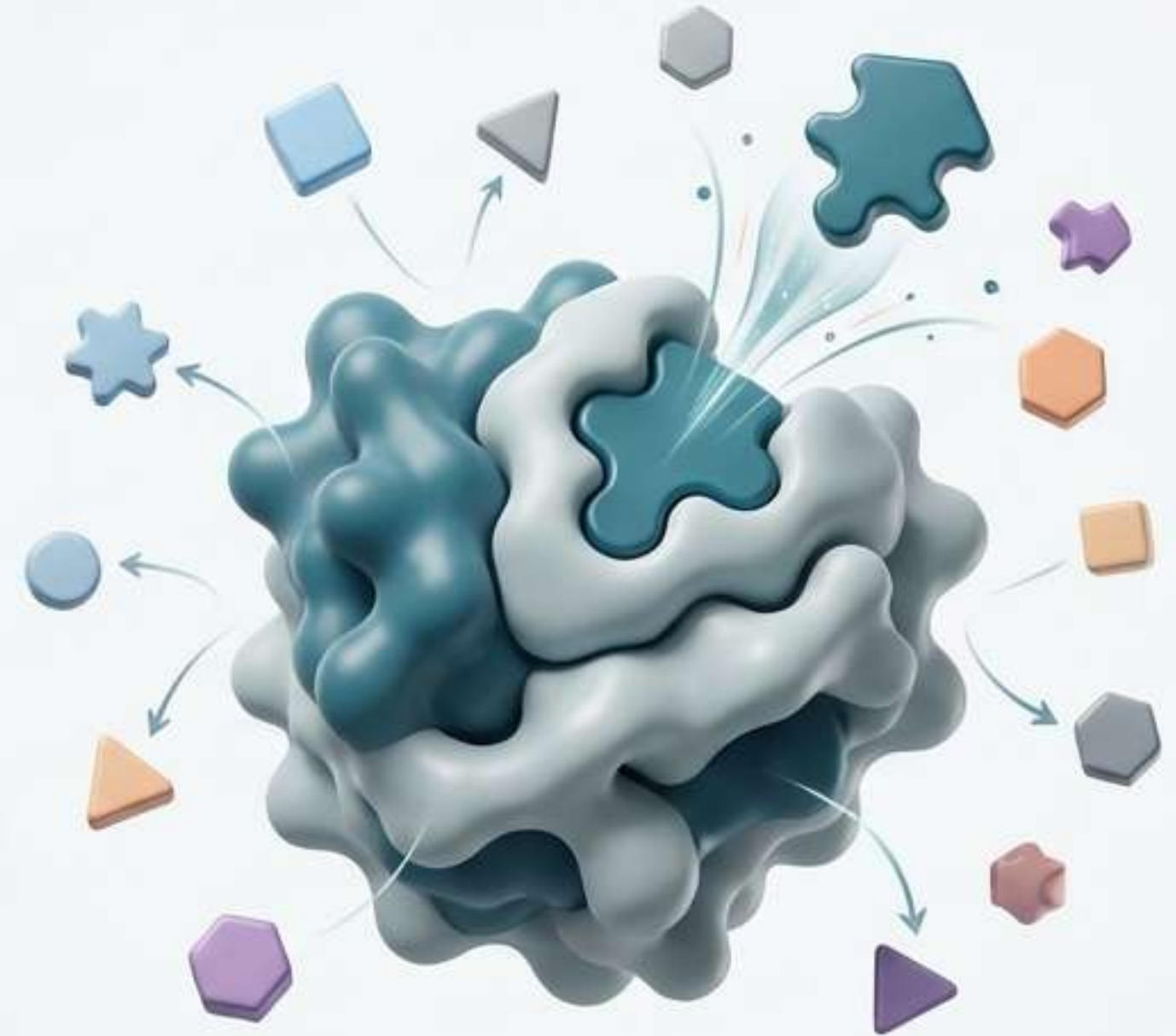


# La Spécificité de la Cible : Le Concept de Récepteur

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 :

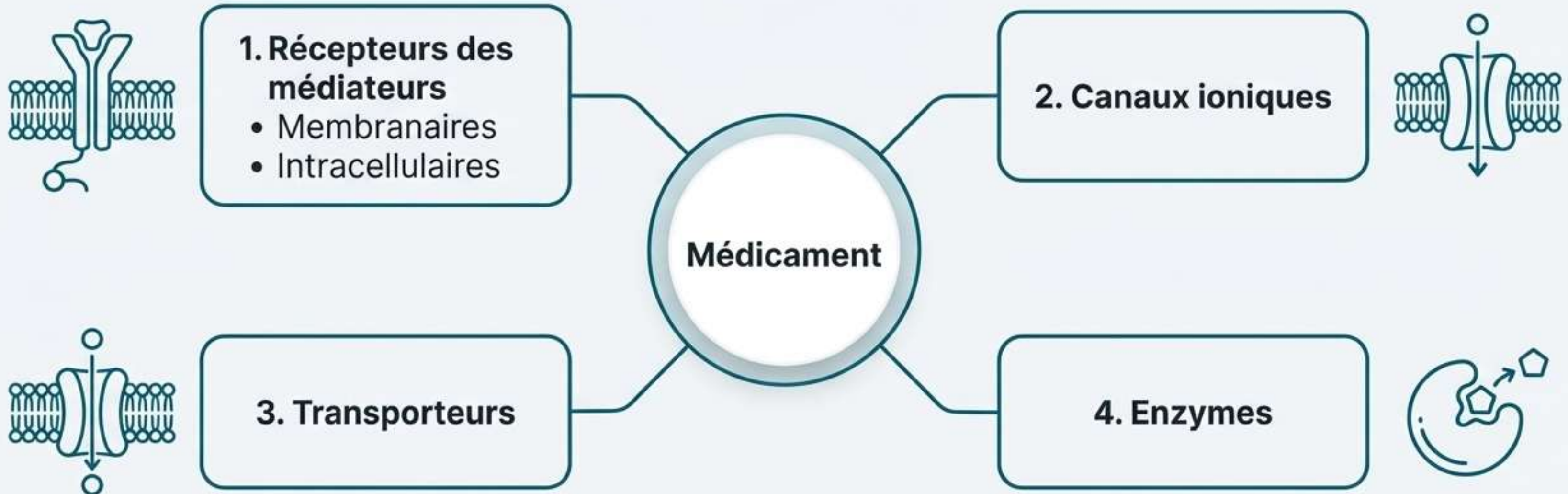
- **Réversible** : La liaison n'est généralement pas permanente.
- **Saturable** : Le nombre de récepteurs est limité ; un effet maximal est atteint.
- **Spécifique** : La structure chimique du médicament conditionne son affinité et son efficacité.
  - *Exemple* : L'acétylcholine a une structure qui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





# Cartographie des Cibles Pharmacologiques

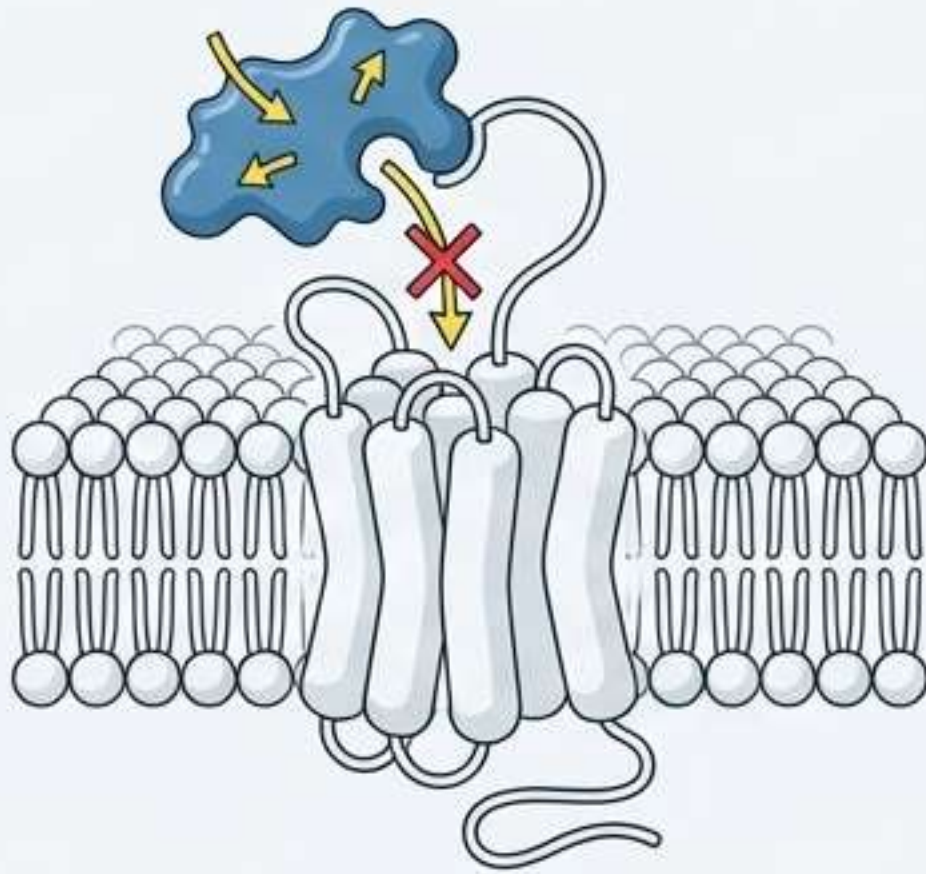
La quasi-totalité des médicaments agissent en se liant à l'une de ces quatre grandes familles de protéines.





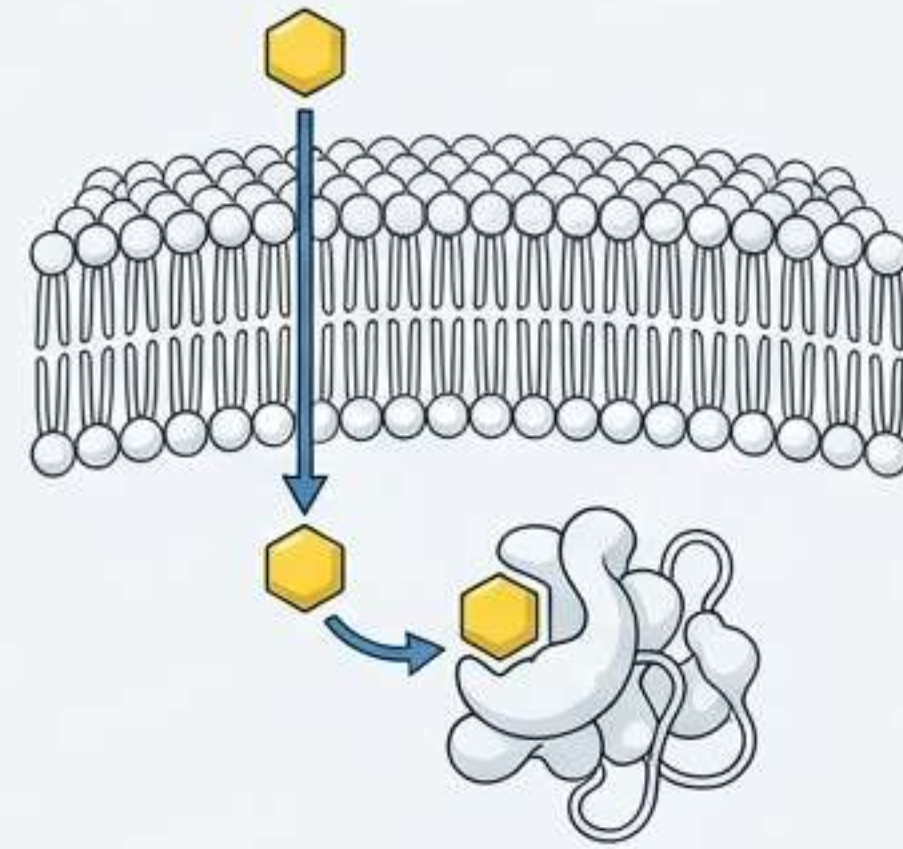
# Chapitre 1 : Les Récepteurs — Membranaires vs. Intracellulaires

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.

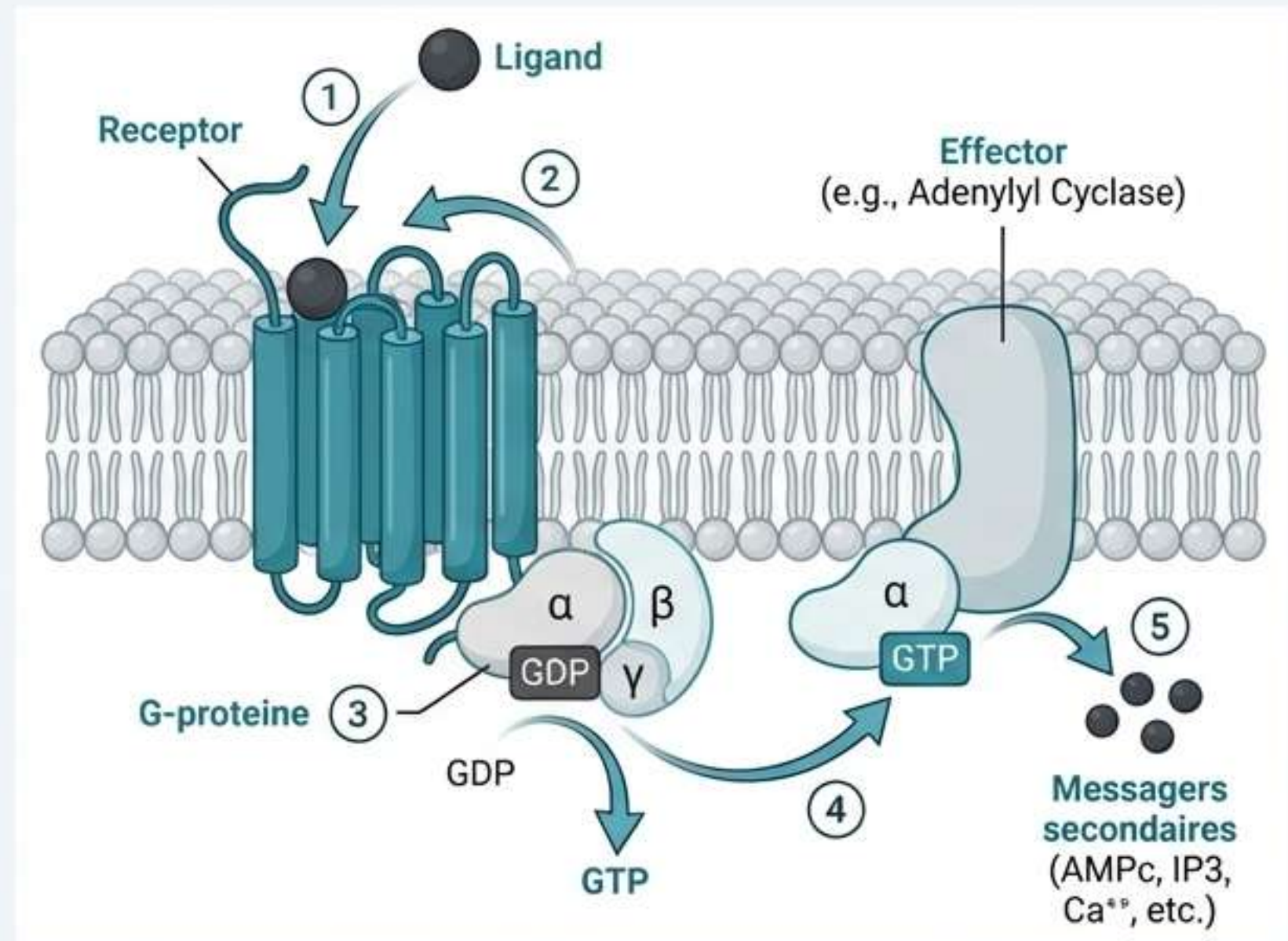
**Structure :** Protéine glycoprotéique à 7 segments transmembranaires.

**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, IP3,  $Ca^{++}$ ...).
6. Amplification du signal et réponse cellulaire.

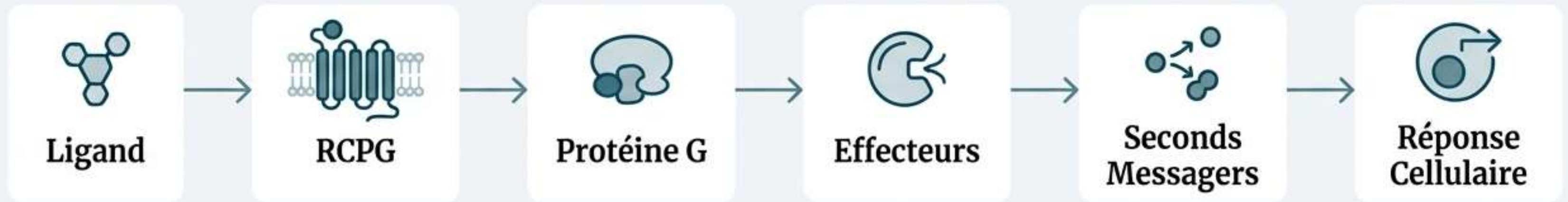
La fixation d'un ligand change leur conformation et active une cascade d'événements intracellulaires (Q2).





# 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></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Canaux potassiques</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Phospholipase C</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Canaux calciques</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Phosphodiesterase</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 :

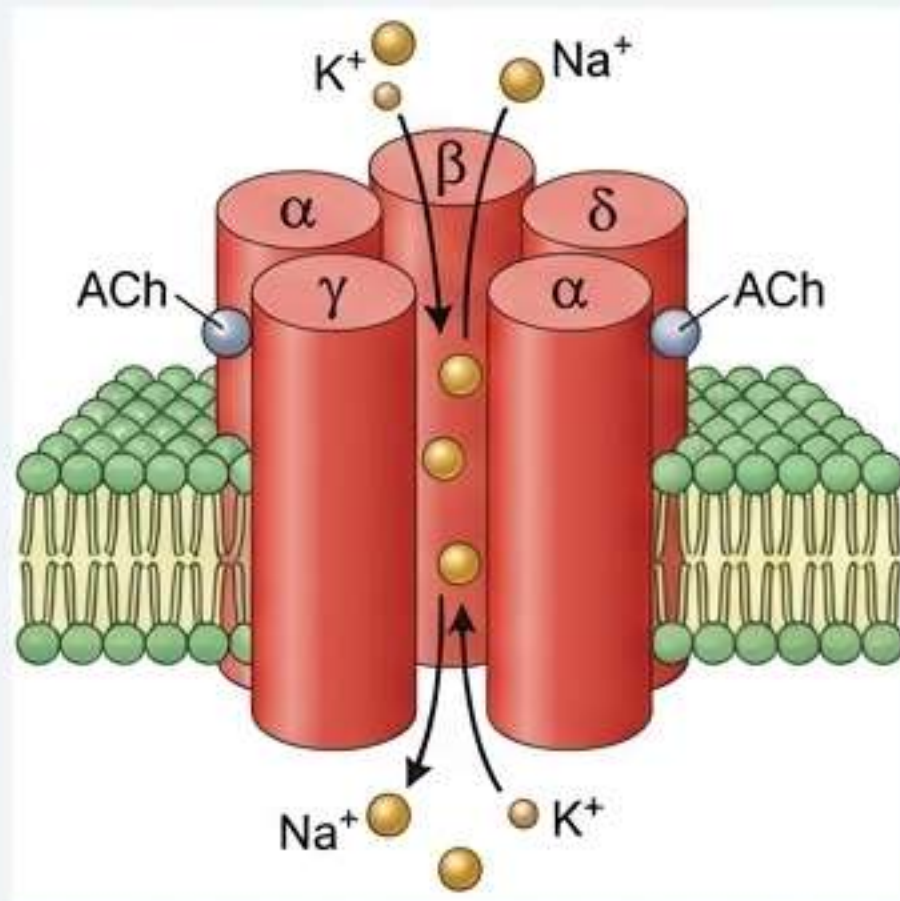
- Médicaments **bêtabloquants** (système cardiovasculaire).
- Médicaments **anti-asthmatiques B2 stimulants**.



# 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.

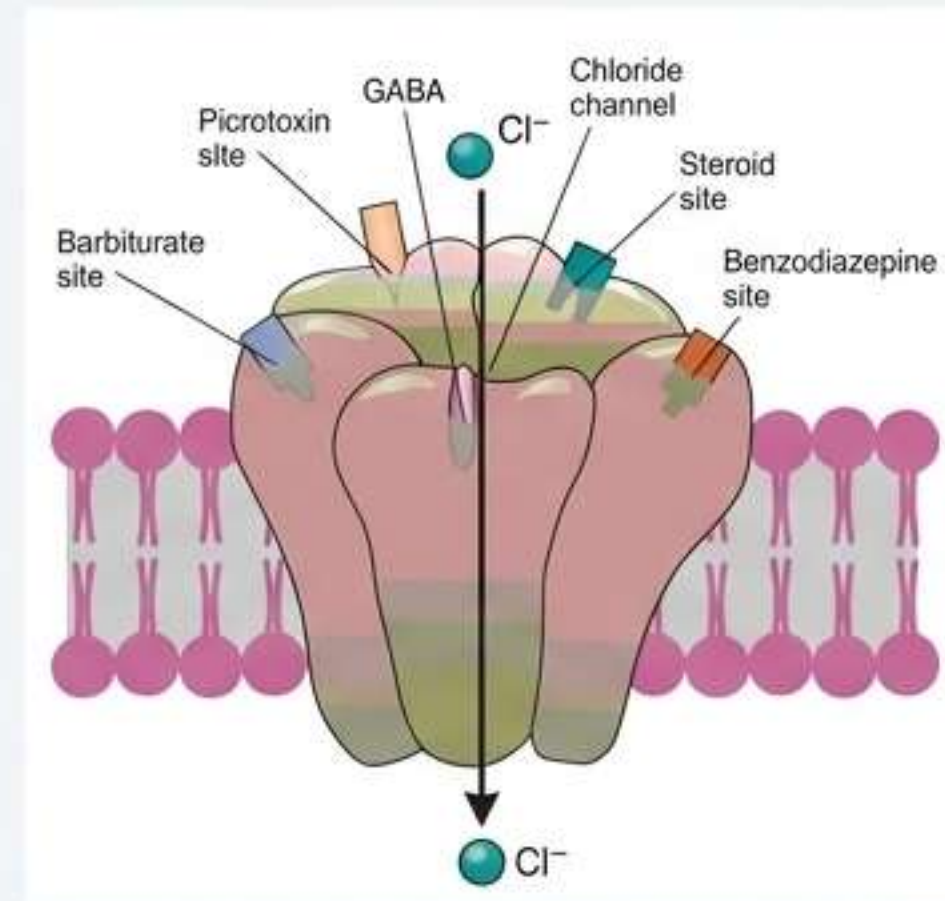
## Récepteur Nicotinique



### Récepteur Nicotinique à l'Acétylcholine :

- **Ion** :  $\text{Na}^+$  et  $\text{K}^+$
- **Mécanisme** : Ouverture → Entrée de  $\text{Na}^+$  → **Dépolarisation** (excitation).
- **Localisation** : Plaque motrice, SNC.
- **Cible de** : Curares (myorelaxants).

## Récepteur GABA-A



### Récepteur GABA-A :

- **Ion** :  $\text{Cl}^-$
- **Mécanisme** : Ouverture → Entrée de  $\text{Cl}^-$  → **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).

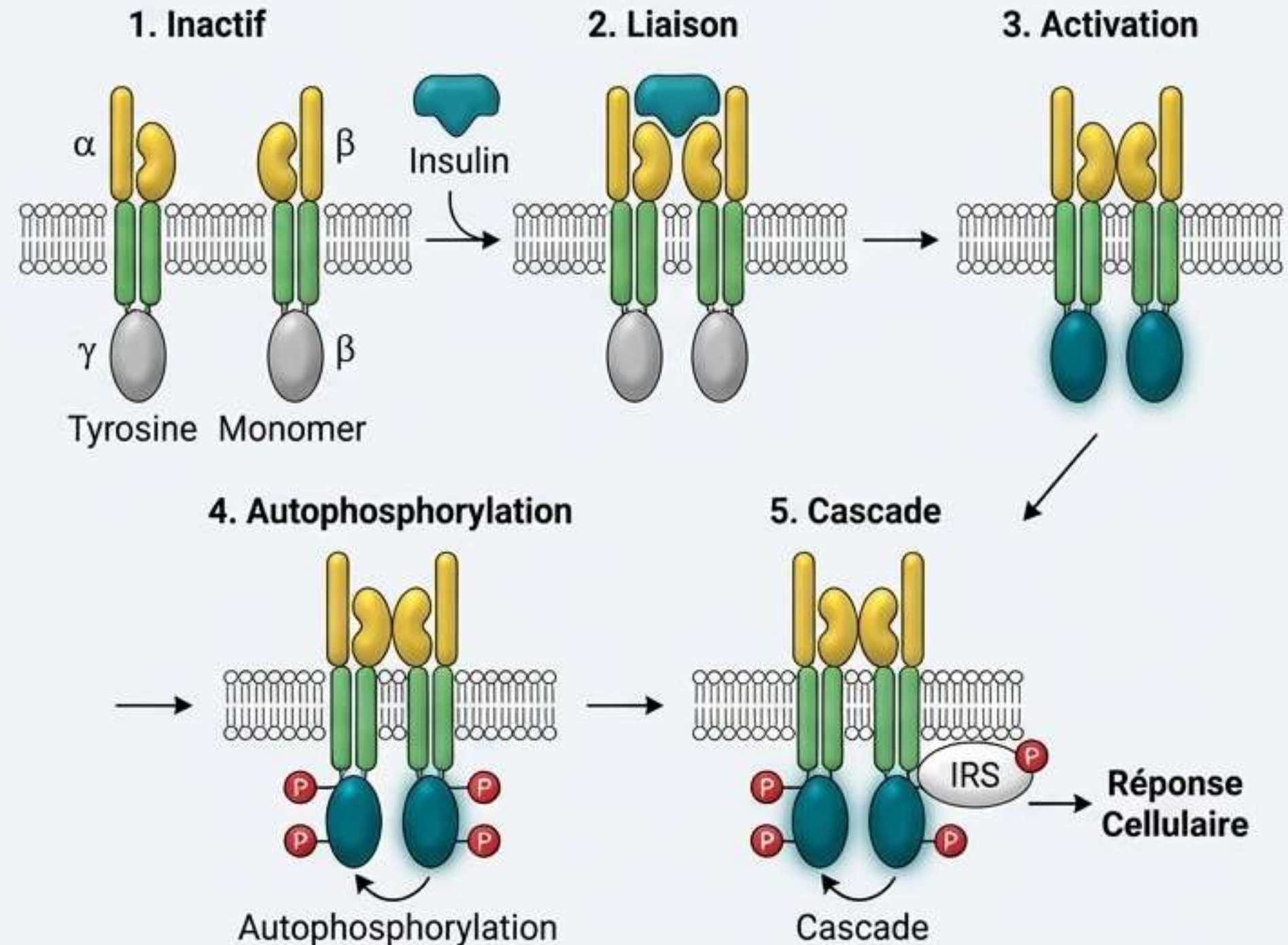


# Les Récepteurs à Activité Enzymatique

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

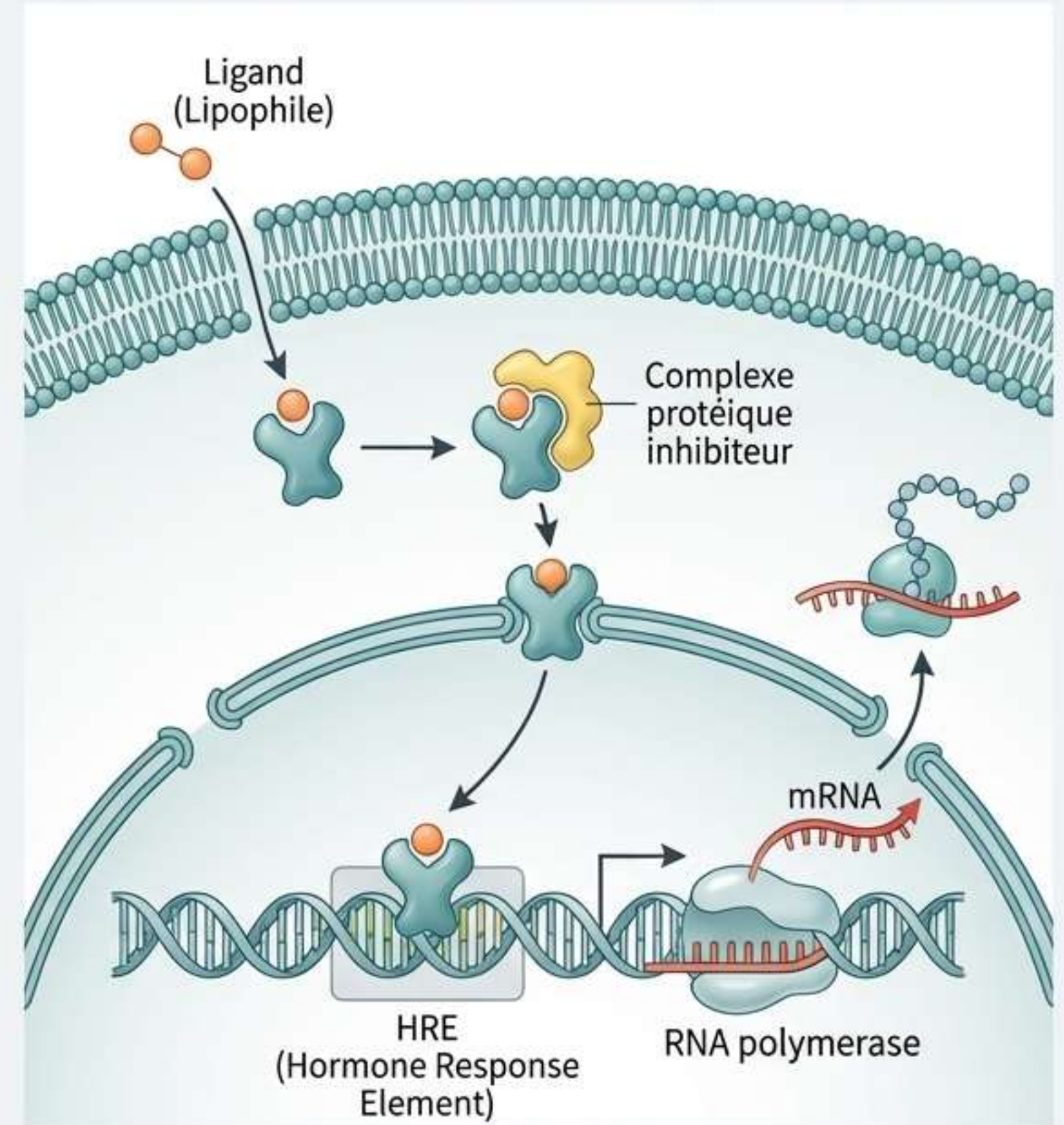
Ces récepteurs agissent comme des facteurs de transcription activés par un ligand. Leur action est plus lente mais plus durable.

## 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.

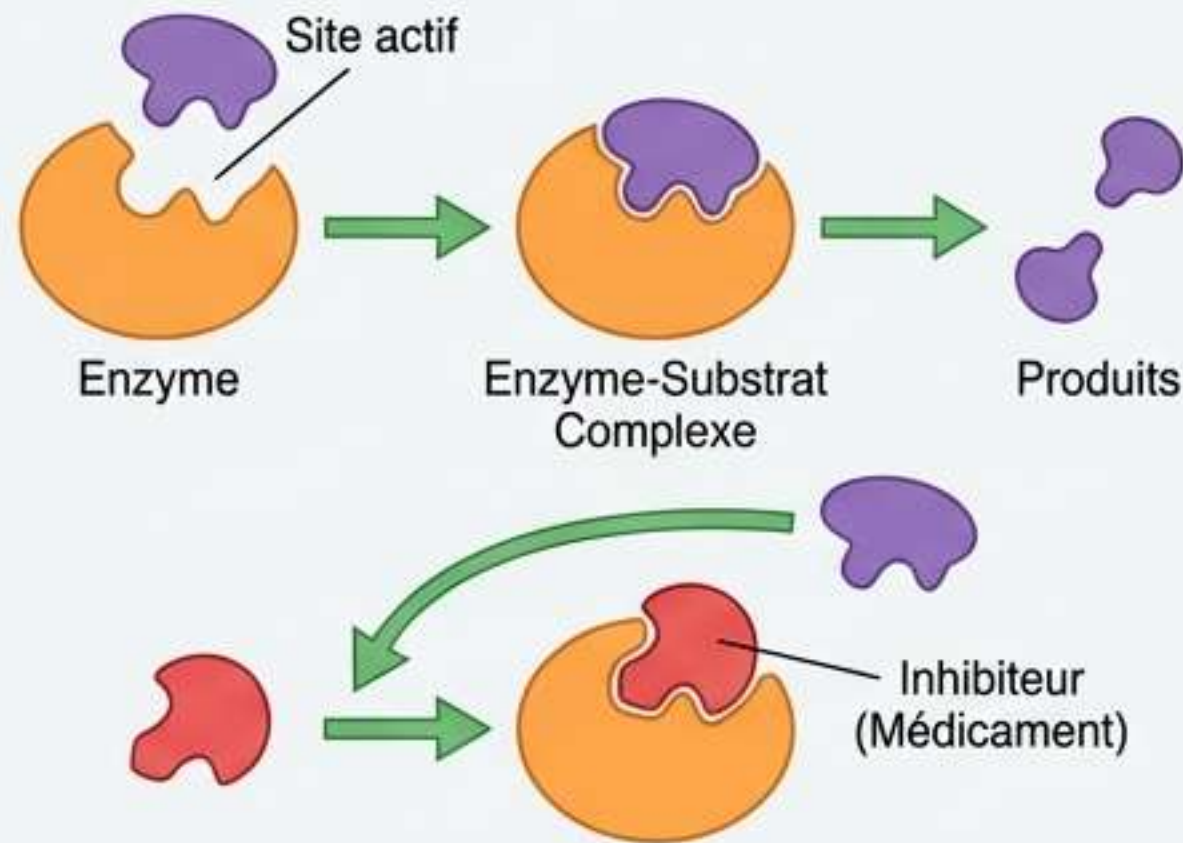
Protéine Cible	Rôle Physiologique / Localisation	Exemple de Médicament
 <b>Canaux Sodiques (voltage-dépendants)</b>	Conduction de l'influx nerveux (neurones)	Procaïne (anesthésique local)
 <b>Canaux Calciques (voltage-dépendants)</b>	Contraction musculaire (muscles lisses vasculaires)	Vérapamil (anti-hypertenseur)
 <b>Pompe Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase (Transporteur)</b>	Maintien des gradients ioniques	Digoxine (glycoside cardiotonique)
 <b>Co-transport Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup> (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
<b>Acide acétylsalicylique</b>	Cyclo-oxygénase	Irréversible	Anti-inflammatoire
<b>Captopril</b>	Enzyme de conversion de l'angiotensine	Réversible	Anti-hypertenseur
<b>Allopurinol</b>	Xanthine oxydase	Réversible	Anti-goutteux

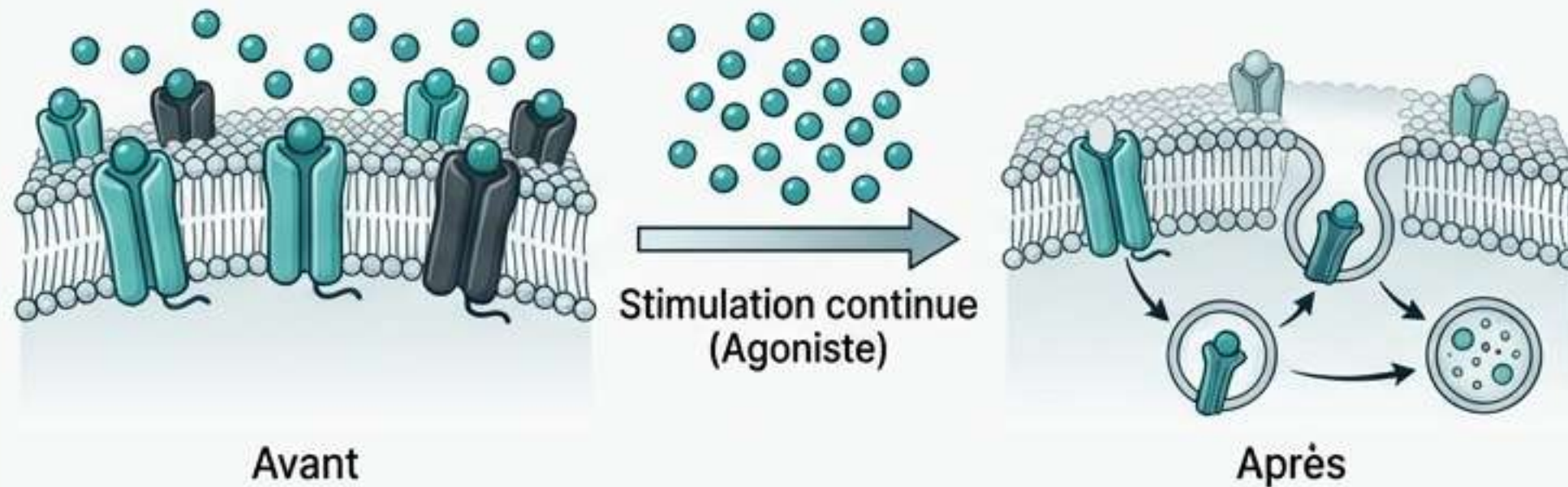
L'inhibition ou la modulation de l'activité enzymatique est un mécanisme d'action fondamental pour de nombreuses classes de médicaments (lié à Q6).



# 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.

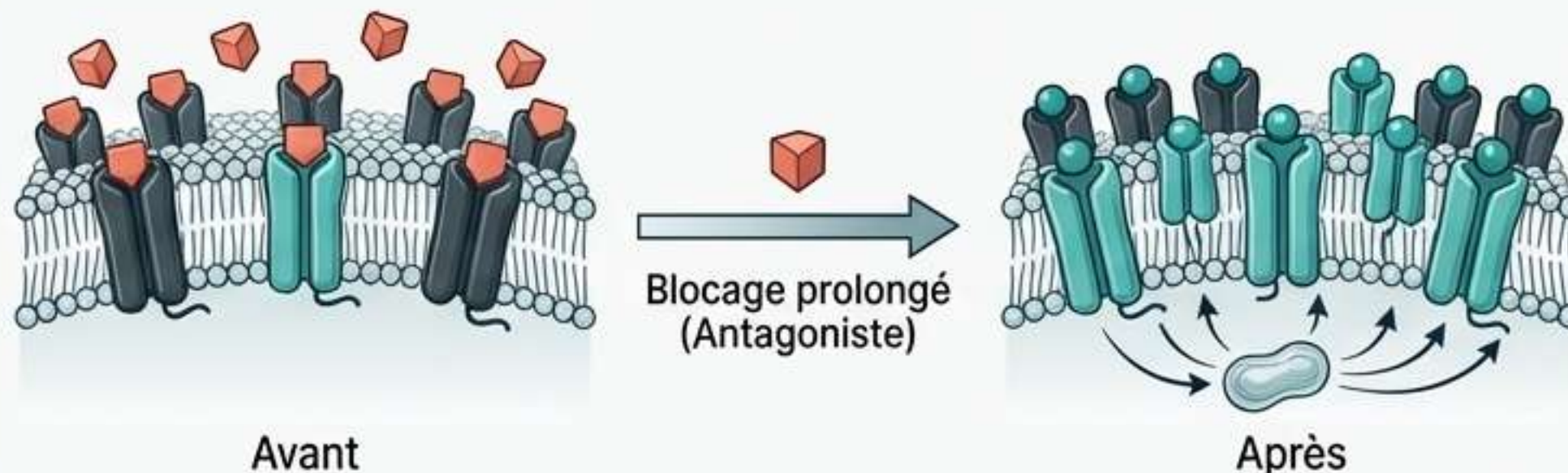
## Down-regulation (Désensibilisation)



### 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 découple 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 capter le signal naturel.
- **Conséquence** : **Risque d'un "effet rebond" (réponse exagérée) à l'arrêt brutal de l'antagoniste**.
- *Exemple* : Bêtabloquants.