

Université des Sciences de la Santé\_ Département de Médecine Dentaire  
Laboratoire de Pharmacologie

# LA PHARMACODYNAMIE

## Cibles des Médicaments & Pharmaco-métrie

Cours 3<sup>ième</sup> année

Préparé par : Dr NEKHOUL. K  
Présenté par : Dr ADDA ABBOU L

Année universitaire 2024/2025

1

## Introduction

Pharmacodynamie = effets des médicaments sur l'organisme

Etude des mécanismes d'action



Effets pharmacologiques  
(réponses cellulaires)



Effets thérapeutiques et effets secondaires

2

## Les différentes réponses cellulaires

- Contractile (fibre musculaire lisse, fibre musculaire cardiaque, fibre musculaire striée).
- Sécrétoire (cellules sécrétoires exocrines, endocrines, neurones, cellules immunitaires).
- Métaboliques (modification des réserves de lipides-glucides).

## Introduction

Médicaments selon leur mode d'action

### Médicaments à action spécifique

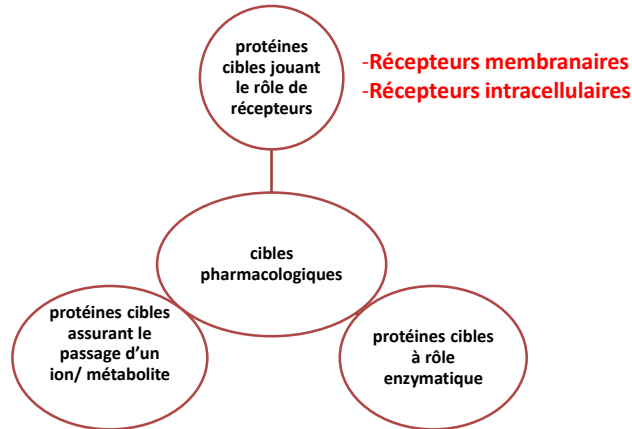
- Les protéines cibles jouent le rôle de récepteur des médiateurs de l'organisme.
- Les protéines cibles assurent le passage transmembranaire d'un ion ou d'un métabolite.
- Les protéines cibles à rôle enzymatique dans une voie métabolique.

### Médicaments à action non spécifique

- N'agissent pas sur les cellules, généralement par le biais de leurs propriétés physico-chimiques. Ex:
  - Antiacides: effet tampon au niveau de l'estomac.
  - Huile de paraffine: pouvoir lubrifiant  $\Rightarrow$  laxatif.
  - Chélateurs.
  - Surfactants.

# Introduction

Classification des cibles pharmacologiques :



5

## I- Notion de récepteur

Classification des récepteurs :

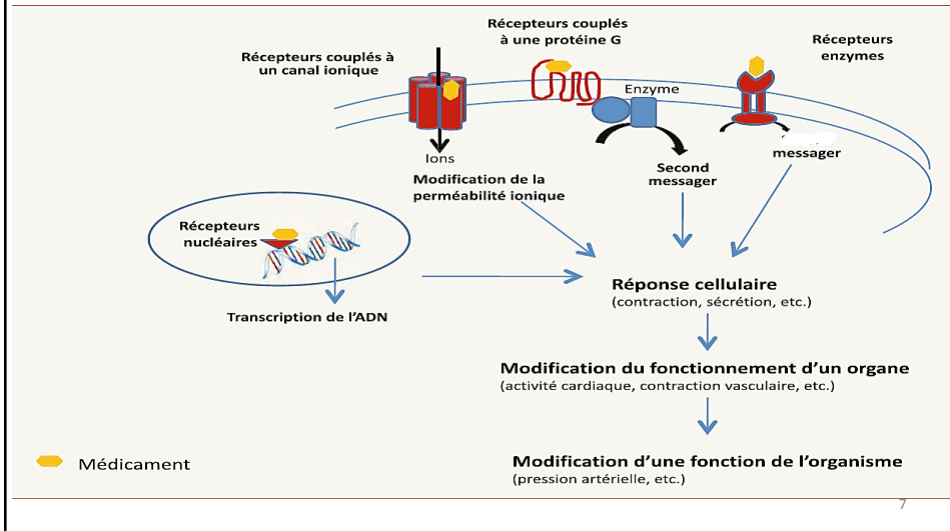
Ce sont des structures protéiques dont la fonction est de lier une substance endogène (une hormone, un neuromédiateur, un facteur de croissance, etc.). Cette interaction entraîne une cascade réactionnelle à l'origine d'un effet biologique (une contraction musculaire, la sécrétion d'un médiateur ou d'une hormone, etc.). Ce sont des éléments essentiels à la communication chimique qui coordonne les différentes fonctions de l'organisme.

- Récepteurs membranaires:
  - Des médiateurs d'origine neuronale (neuromédiateurs ou neurotransmetteurs). ➤ **R couplé à la protéine G**
  - Des médiateurs d'origine endocrinienne (hormones). ➤ **R enzymatique**
  - **R canaux ionique**
- Récepteurs intracellulaires (cytosoliques ou nucléaires): médiateurs de nature stéroïdique.

6

# I- Notion de récepteur

## Classification des récepteurs :

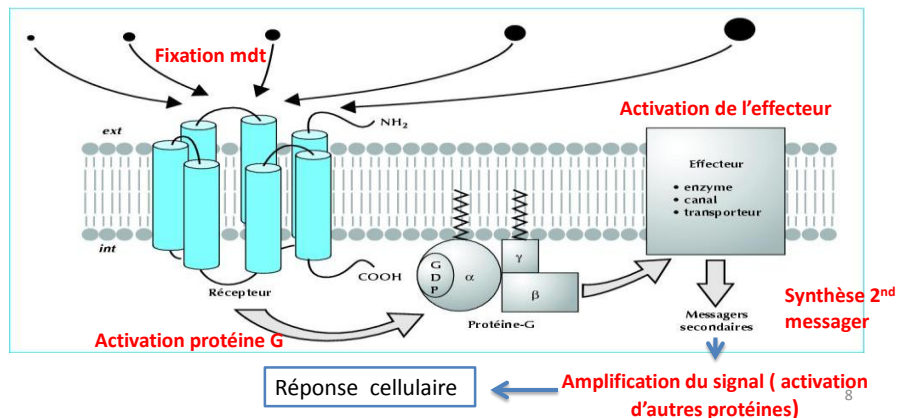


## II – les récepteurs membranaires

### A- les récepteurs couplés à la protéine G :

Ce sont des récepteurs métabotropiques, De nature glycoprotéiques, monomère réparti en 7 segments transmembranaires

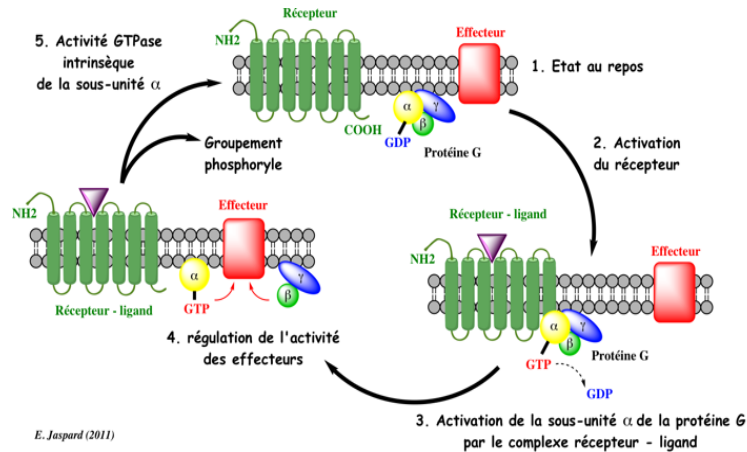
- Activés par des neuromédiateurs, hormones peptidiques, médiateurs lipidiques et agents physiques.
- Transmission de l'information du milieu extracellulaire au milieu intracellulaire :



## II – les récepteurs membranaires

### 1- Les protéines cibles jouant le rôle de récepteurs :

A- les récepteurs couplés à la protéine G :



9

## II – les récepteurs membranaires

A- les récepteurs couplés à la protéine G :

effets médiés par ces récepteurs :

- Activation de la glycogénolyse, lipolyse, néoglucogénèse.
- Inhibition de la glycogénolyse.
- Sécrétion de l'Amylase, HCl, des hormones stéroïdiennes et thyroïdiennes
- Effets sympathiques et parasympathiques ( R alpha, beta, muscarinique) ex : Contraction des fibres cardiaques et des fibres musculaires lisses.

**Cibles pharmacologiques : médicaments bêtabloquants , médicaments anti asthmatiques B2 stimulants**

10

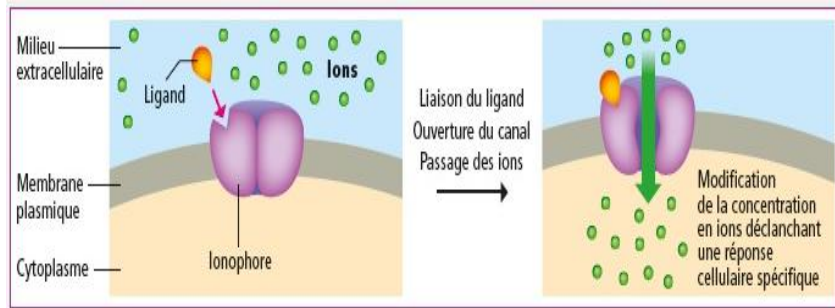
## II – les récepteurs membranaires

B- les ionophores : Les récepteurs membranaires assurant la fonction de canal ionique:

Les ionophores sont des récepteurs transmembranaires couplés directement à un canal ionique. Les agonistes endogènes des ionophores sont des médiateurs rapides.

→ Les principaux récepteurs à canaux ioniques sont :

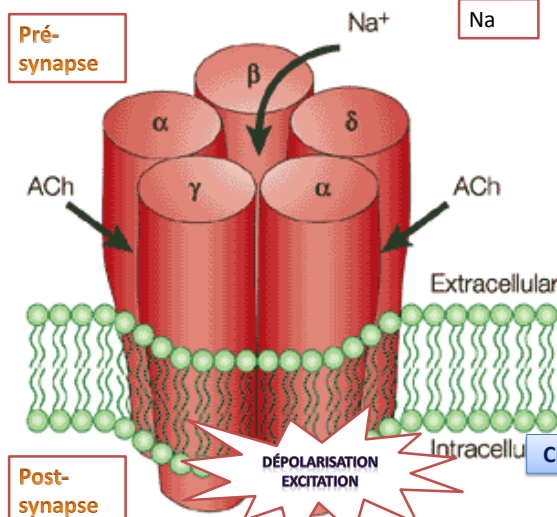
- ❑ les **récepteurs nicotiniques** à l'acétylcholine ;
- ❑ les **récepteurs NMDA** (N-méthyl-D-aspartate) au glutamate, dont l'activation a un effet exciteur au niveau du système nerveux central (SNC) ;
- ❑ les **récepteurs GABA** (acide  $\gamma$ -aminobutyrique), dont l'activation a un effet inhibiteur au niveau du SNC.



## II – les récepteurs membranaires

B- les ionophores : Les récepteurs membranaires assurant la fonction de canal ionique:

R Nicotinique de l'acétylcholine:



Localisation: SNC, synapse ganglionnaires du SNA, plaques motrices.

• Récepteur assurant la fonction de canal sodique .

Fixation de l'acétylcholine sur le récepteur

→ Ouverture du canal

→ Dépolarisation

→ Propagation de l'influx nerveux de nerf à nerf ou de nerf vers un organe (muscle strié, glande).

Cibles pharmacologiques : les curares

## II – les récepteurs membranaires

B- les ionophores : Les récepteurs membranaires assurant la fonction de canal ionique:

R GABA – A :

► Schematic Illustration of a GABA<sub>A</sub> Receptor, with Its Binding Sites

Localisation: SNC.

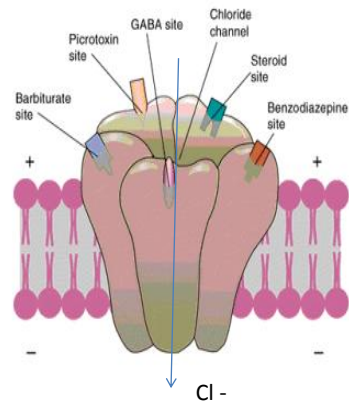
- Sélectif des ions Cl<sup>-</sup>.
- Ouverture du canal

→

Hyperpolarisation.

Rôle : sommeil

Cibles pharmacologiques : barbituriques



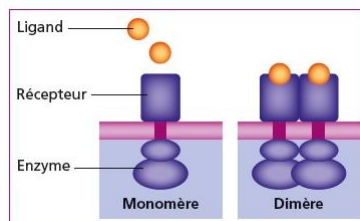
## II – les récepteurs membranaires

C- les récepteurs enzymatiques

Il s'agit de récepteurs transmembranaires à activité enzymatique constitués :

- d'un récepteur capable de lier des ligands extracellulaires ;
- d'une enzyme effectrice intracellulaire.

→ Certains d'entre eux sont des **dimères**, c'est-à-dire qu'ils sont constitués de deux unités (monomères) capables de lier des ligands.



Ex : R à insuline : récepteur à activité tyrosine kinase

Hétérodimère  $\alpha \beta$

Cibles pharmacologiques : l'insuline

→ Phosphorylation de différentes protéines cibles effectrices.

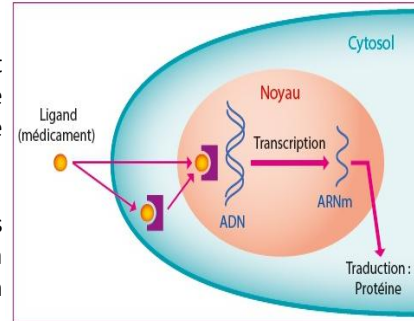
### III – les récepteurs intracellulaires

Les récepteurs intracellulaires ou nucléaires sont des protéines solubles à l'état basal, sont localisées dans le cytoplasme ou dans le noyau.

Cette propriété impose que leurs ligands soient capables de traverser la membrane plasmique voire la membrane nucléaire: ligand lipophile : *hormones stéroïdiennes et thyroïdiennes, vit D*

→ **La particularité de ces récepteurs** est qu'ils sont capables de se lier à l'ADN pour réguler la transcription de gènes spécifiques, soit en l'activant soit en la réprimant.

→ stimulation ou diminution de la synthèse de protéines cibles dont les répercussions sur les fonctions cellulaires sont des processus très longs



15

### IV- Les protéines cibles assurant le passage d'un ion/ métabolite :

#### Les canaux ioniques

Canaux sodiques

Canaux potassiques

Canaux calciques

#### Les pompes ioniques

Système dépendant de l'hydrolyse de l'ATP

Système dépendant d'un mouvement d'ions.

16



#### IV- Les protéines cibles assurant le passage d'un ion/ métabolite :

##### A -les canaux ioniques

CANAUX SODIQUES		
Localisations	Rôle physiologique	Exemple de cibles pharmacologiques
Neurones	Dépolarisation, conduction du potentiel d'action.	Procaïne anesthésique local.

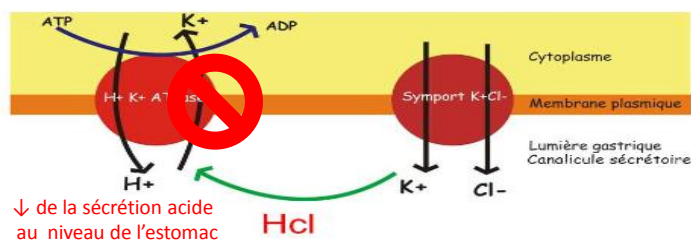
17

#### IV- Les protéines cibles assurant le passage d'un ion/ métabolite :

##### B- transporteurs ioniques :

##### 1. Système dépendant de l'hydrolyse de l'ATP:

##### Pompe à Proton



**Cibles pharmacologiques : LES  
INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS**

18

## IV- Les protéines cibles assurant le passage d'un ion/ métabolite :

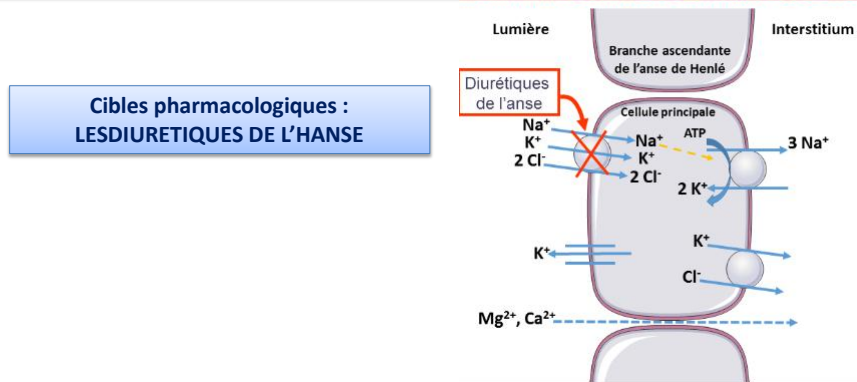
B- transporteurs ioniques :

### 2. Système dépendant d'un mouvement d'ions:

#### Co-transport $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ (symporteur):

- **Rôle:** réabsorption des ions au niveau de la plupart des zones du néphron (entrée de  $1\text{Na}^+$ / entrée de  $1\text{K}^+$ / entrée de  $2\text{Cl}^-$ ).
- **Médicaments:** diurétiques de l'anse : *Furosémide*.

#### Mécanisme d'action des diurétiques de l'anse

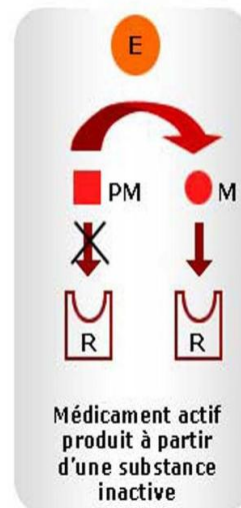
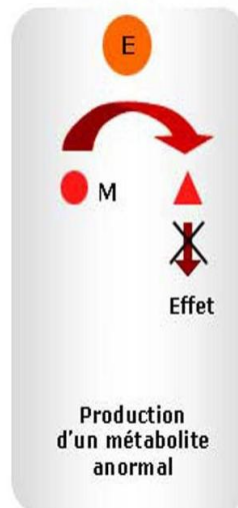
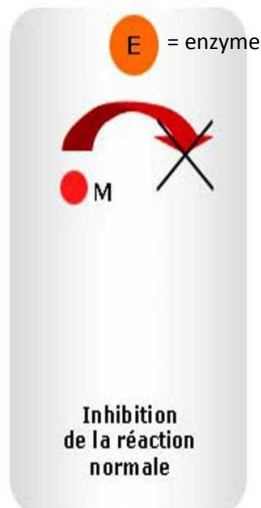


## V- Les protéines cibles à rôle enzymatique :

Inhibiteurs

Faux substrats

Promédicaments  
Ou prodrogue



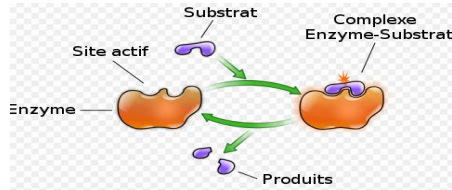
**Actions des médicaments sur les enzymes**

20

## V- Les protéines cibles à rôle enzymatique :

Le médicament peut être un substrat de l'enzyme ( faux substrat ou promédicament) ou un inhibiteur de l'activité enzymatique.

- L'inhibition peut être réversible ou irréversible



Médicament	Utilisation thérapeutique	Enzyme inhibée	Type d'inhibition
Acide acétyl salicylique	Anti-inflammatoire	Cyclo-oxygénase	Irréversible ou lentement réversible
Allopurinol	Anti-gouteux	Xanthine oxydase	Réversible
Captopril	Antihypertenseur	Enzyme de conversion de l'angiotensine	Réversible
Méthotrexate	Anticancéreux	Dihydrofolate réductase	Réversible

21

## LA PHARMACOMÉTRIE

- Dans les études pharmacodynamiques, des méthodes quantitatives et des analyses mathématiques (Pharmacométrie) sont utilisées pour comparer les effets des médicaments et assurer une description exacte et complète de leurs effets. Ces études comportent la mesure des effets pharmacologiques en fonction des doses; le traçage et l'analyse des courbes dose-réponse.

22

## Notion de récepteur et de ligand

- On appelle « récepteur pharmacologique », une structure chimique fonctionnelle sur laquelle la fixation spécifique d'un médicament provoque un stimulus qui est à l'origine de l'effet pharmacodynamique.
- Le terme ligand regroupe toute substance capable de se lier au récepteur de l'organisme sans préjuger des conséquences de cette liaison.
- Les médicaments sont des ligands exogènes pouvant agir sur les récepteurs :
  - 1/**Agonistes**: ils reproduisent l'effet du ligand naturel
  - 2/ **Antagonistes**: ils empêchent l'effet du ligand naturel.

23

## NOTION D'AGONISME

- **Définition de l'agoniste** : Un médicament qui, après sa liaison à un récepteur spécifique, provoque un effet comparable à celui du médiateur naturel est un agoniste.
- **Liaison Molécule-Récepteur**: Caractérisé par deux paramètres essentiels:
  - L'activité intrinsèque (l'efficacité)
  - L'affinité (puissance)

24

## NOTION D'AGONISME

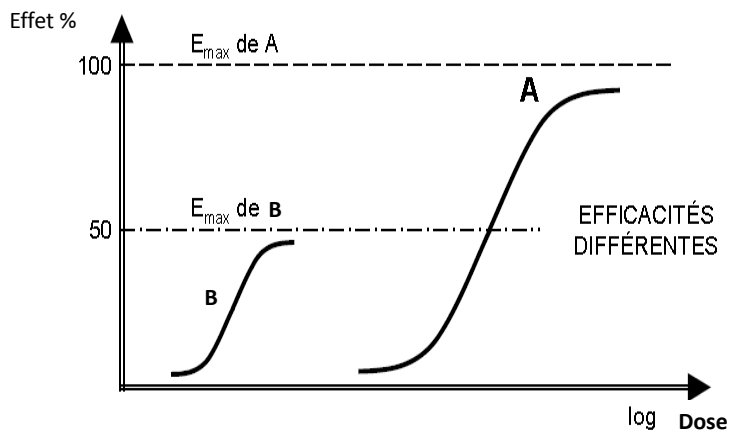
### 1- L'activité intrinsèque (l'efficacité)

- La capacité du complexe médicament-récepteur à produire un effet pharmacologique suite à sa liaison à un récepteur.
- Les substances stimulant le même récepteur du même organe n'ont pas la même intensité de l'effet maximum ( $E_A > E_B$ ).
- L'occupation des récepteurs n'est pas suivie, automatiquement, d'effet pharmacologique.

25

## NOTION D'AGONISME

### 1- L'activité intrinsèque (l'efficacité)



26

## NOTION D'AGONISME

### 1- L'activité intrinsèque (l'efficacité)

- Médicament A + [ R ]  $\rightarrow$  [ M<sub>A</sub>-R ] Effet pharmacologique max (E<sub>A MAX</sub>)
- Médicament B + [ R ]  $\rightarrow$  [ M<sub>B</sub>-R ] Effet pharmacologique (E<sub>B</sub>)

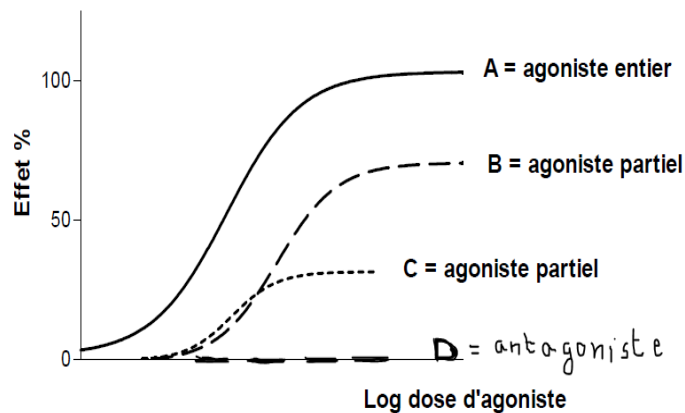
$$\bullet E_B / E_{A \text{ MAX}} = \alpha$$

- $\alpha=1$  Agoniste parfait
- $0 < \alpha < 1$  Agoniste partiel
- $\alpha=0$  Antagoniste

27

## NOTION D'AGONISME

### 1- L'activité intrinsèque (l'efficacité)

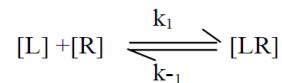


28

## NOTION D'AGONISME

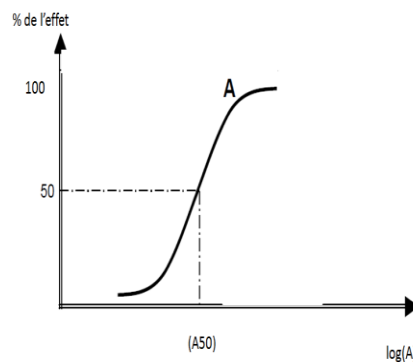
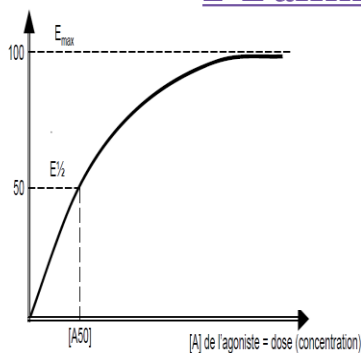
### 2-L'affinité (Puissance)

- L'affinité est l'aptitude du ligand à se fixer sur son récepteur spécifique.
- Elle dépend de la structure chimique de chacun des partenaires.
- L'affinité d'un médicament n'est pas corrélée avec son activité intrinsèque; ainsi certaines substances ont une affinité forte pour leur récepteur mais aucune activité intrinsèque.
- L'analyse de la liaison des ligands aux récepteurs utilise le modèle simple dit loi d'action de masse:



## NOTION D'AGONISME

### 2-L'affinité (Puissance)



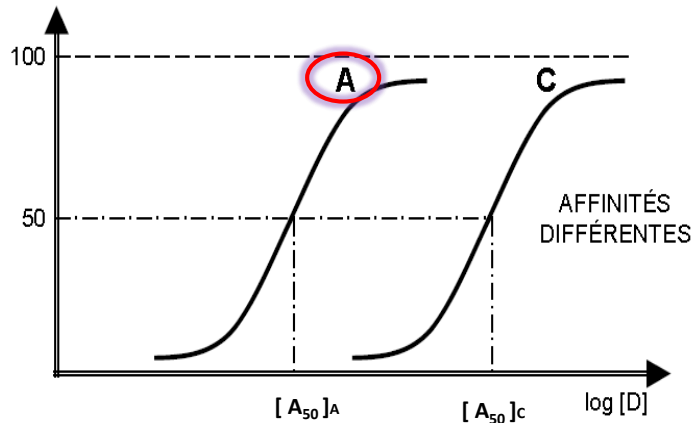
$$\text{Affinité} = PD2 = -\text{Log } [A50]$$

[A50] : concentration molaire du médicament qui produit 50% de la réponse maximale.  
 Plus la [A50] d'un agoniste est faible, plus l'agoniste est puissant.

30

## NOTION D'AGONISME

### 2-L'affinité (Puissance)



31

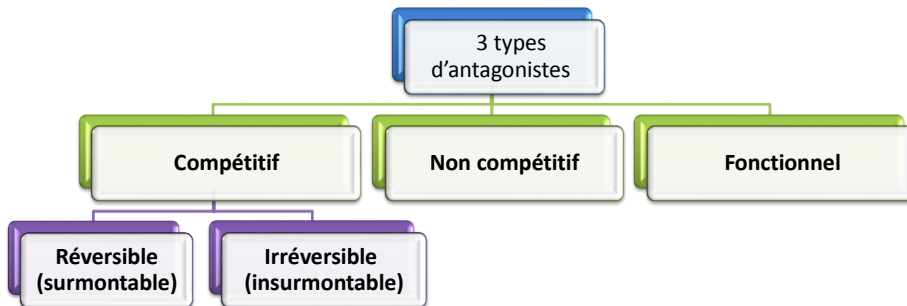
## NOTION D'ANTAGONISME

- Il y a antagonisme lorsqu'un médicament s'oppose partiellement ou totalement aux effets d'un autre médicament ou agoniste jouant un rôle physiologique.
- Pour évaluer l'effet d'un antagoniste il faut réaliser des courbes dose-réponse de l'agoniste avec des concentrations croissantes d'antagoniste.

32



## NOTION D'ANTAGONISME



33

## NOTION D'ANTAGONISME

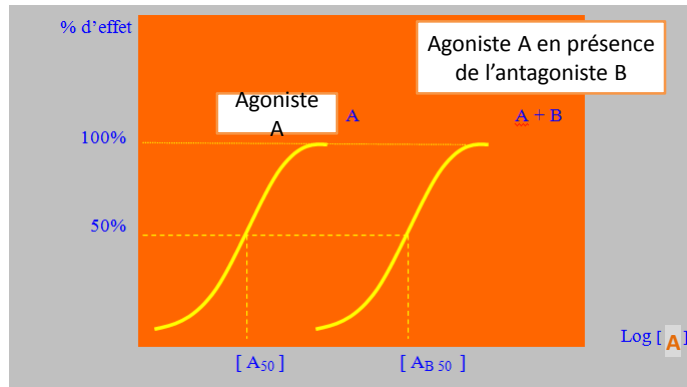
### 1. Antagonisme compétitif réversible

- A et B occupent le **Même récepteur**
- Liaison **réversible**
- Agoniste (A): affinité et activité intrinsèque
- Antagoniste (B): affinité mais activité intrinsèque nulle
- **Antagonisme surmontable**: Augmentation de la concentration de l'agoniste pour surmonter le blocage
- **Même allure de la courbe dose-réponse mais déplacée vers la droite**
- **Exemple :**
  - Dobutamine :  $\beta_1$  stimulant cardiaques = cardiotonique
  - Acébutolol :  $\beta_1$  bloquant

34

## II. NOTION D'ANTAGONISME

### 1. Antagonisme compétitif réversible



35

## NOTION D'ANTAGONISME

### 2. Antagonisme compétitif irréversible

- **A et B occupent le même récepteur.**
- Liaison de l'antagoniste d'une manière **irréversible**.
- Récepteurs plus rares ; effet diminué
- Augmentation de la concentration de l'agoniste : le profil initial est toujours perdu.
- Efficacité **et** affinité de A **diminués**

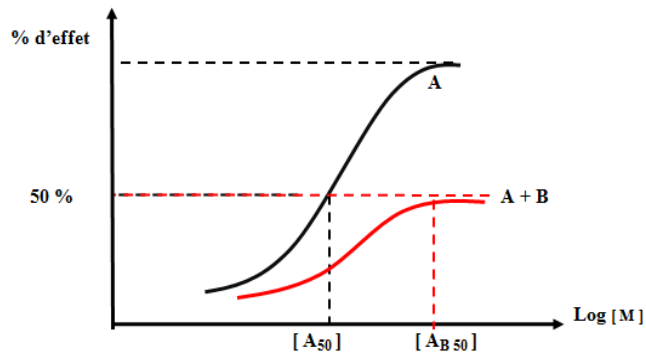
#### Exemple :

Le phénoxybenzamine bloque les récepteurs  $\alpha$  adrénergiques.

36

## NOTION D'ANTAGONISME

### 2. Antagonisme compétitif irréversible



37

## NOTION D'ANTAGONISME

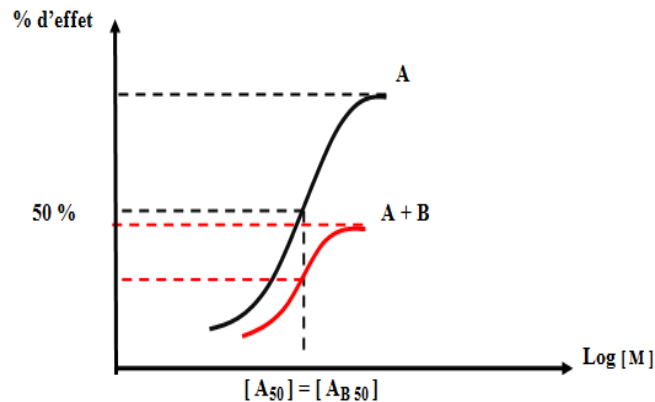
### 3. Antagonisme non compétitif

- **Site de fixation** de l'agoniste et de l'antagoniste **différent**
- Niveau d'action de l'antagoniste: entre l'activation du récepteur par l'agoniste et l'apparition de la réponse pharmacologique
- Mécanismes ???
  - ☐ Modification de la fixation de l'agoniste sur son récepteur, par occupation d'un site allostérique différent.
  - ☐ Modification du processus métabolique de l'effet.
  - ☐ Blocage de la transmission du message intracellulaire de l'agoniste.
- Dans l'antagonisme non compétitif, **l'affinité** de l'agoniste pour son récepteur **n'est pas modifiée** mais il se produit une **diminution de l'effet maximal**.

38

## NOTION D'ANTAGONISME

### 3. Antagonisme non compétitif



39

## NOTION D'ANTAGONISME

### 4. Antagonisme fonctionnel

- A et B ont une action sur la même fonction physiologique mais en sens inverse.
- Récepteurs différents.
- Effets biologiques opposés

#### Exemples:

- Insuline / glucagon
- Système nerveux sympathique et système nerveux parasympathique : antagonisme fonctionnel.
- Les bronchoconstricteurs (**histamine**) et bronchodilatateurs (**isoprénaline**).

40