

Université des Sciences de la Santé_ Département de Médecine Dentaire
Laboratoire de Pharmacologie

LA PHARMACODYNAMIE

Cibles des Médicaments & Pharmaco-métrie

Cours 3^{ième} année

Préparé par : Dr NEKHOUL. K
Présenté par : Dr ADDA ABOU 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

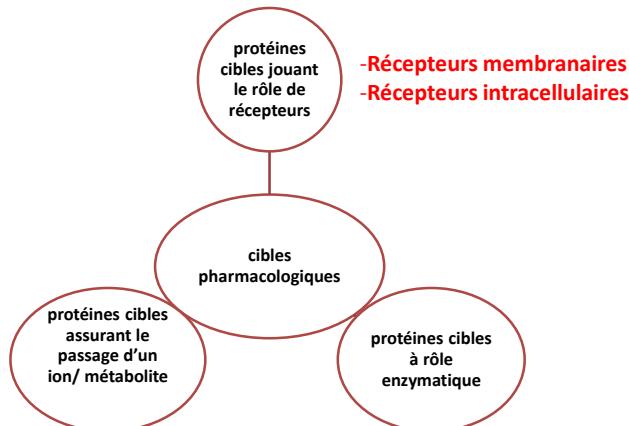
- Les protéines cibles jouent le rôle de récepteur des médiateurs de l'organisme.
- Les protéines cibles assurent le passage transmembranaire d'un ion ou d'un métabolite.
- Les protéines cibles à rôle enzymatique dans une voie métabolique.

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 ⇔ laxatif.
 - Chélateurs.
 - Surfactants.

Introduction

Classification des cibles pharmacologiques :



5

I- Notion de récepteur

Classification des récepteurs :

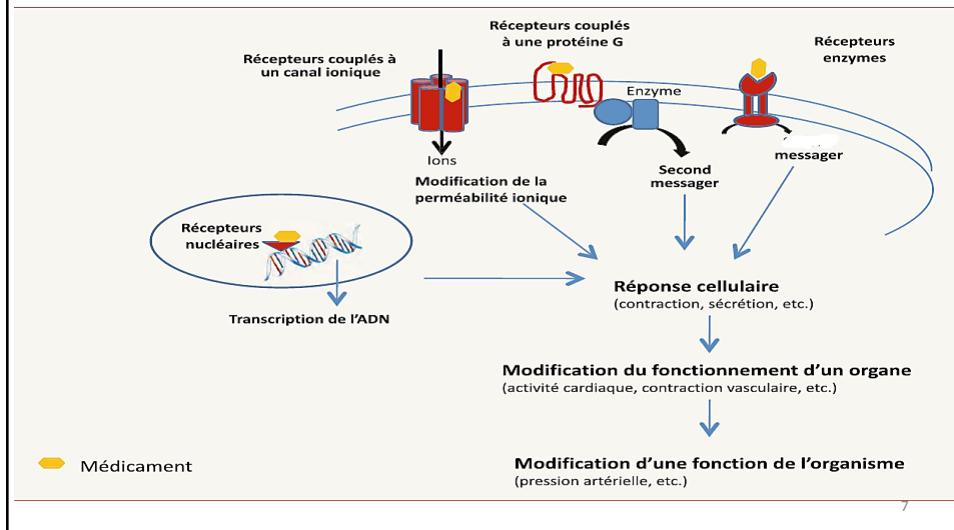
Ce sont des structures protéiques dont la fonction est de lier une substance endogène (une hormone, un neuromédiateur, un facteur de croissance, etc.). Cette interaction entraîne une cascade réactionnelle à l'origine d'un effet biologique (une contraction musculaire, la sécrétion d'un médiateur ou d'une 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 :

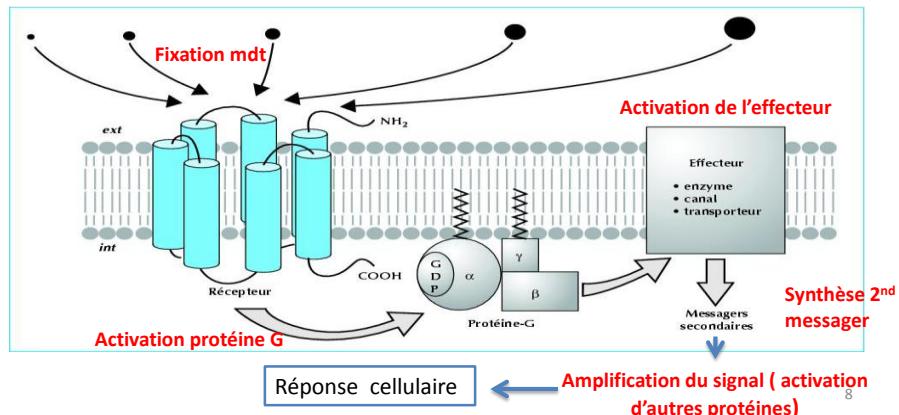


II – les récepteurs membranaires

A- les récepteurs couplés à la protéine G :

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

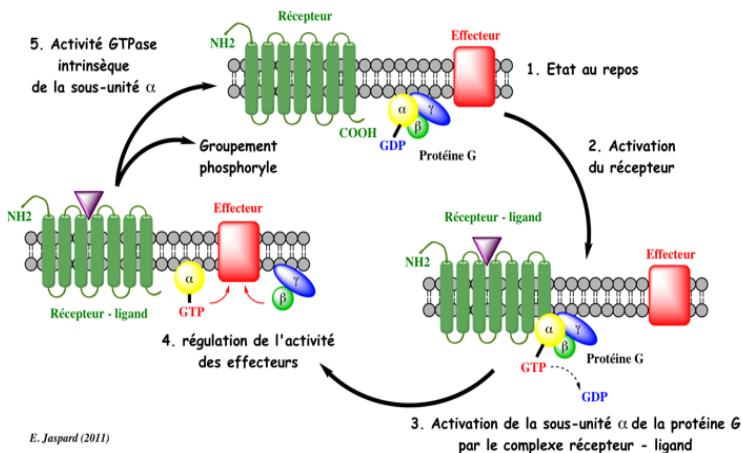
- Activés par des neuromédiateurs, hormones peptidiques, médiateurs lipidiques et agents physiques.
- Transmission de l'information du milieu extracellulaire au milieu intracellulaire :



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, néoglucogenèse.
- 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

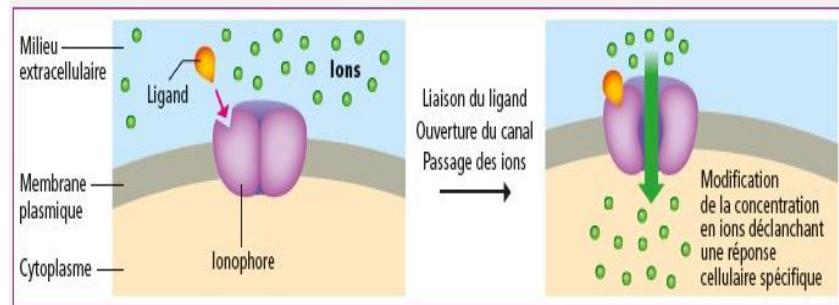
II – les récepteurs membranaires

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 :

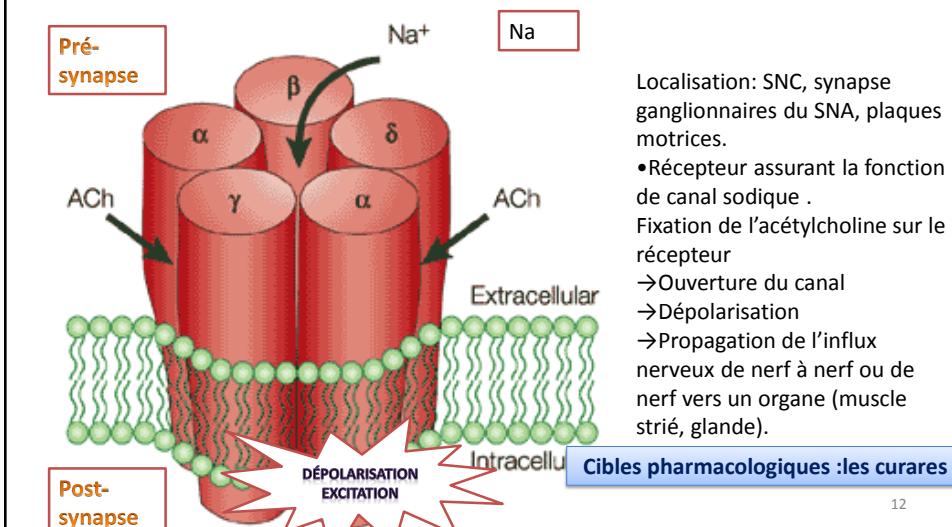
- ❑ les récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine ;
- ❑ les récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) au glutamate, dont l'activation a un effet excitateur au niveau du système nerveux central (SNC) ;
- ❑ les récepteurs GABA (acide γ -aminobutyrique), dont l'activation a un effet inhibiteur au niveau du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



II – les récepteurs membranaires

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

R Nicotinique de l'acétylcholine:



II – les récepteurs membranaires

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

R GABA – A :

► Schematic Illustration of a GABA_A Receptor, with Its Binding Sites

Localisation: SNC.

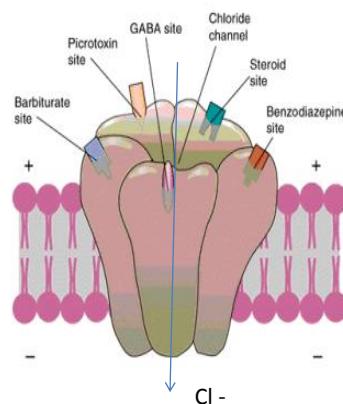
- Sélectif des ions Cl⁻.

- Ouverture du canal

→

Hyperpolarisation.

Rôle : sommeil



Cibles pharmacologiques : barbituriques

II – les récepteurs membranaires

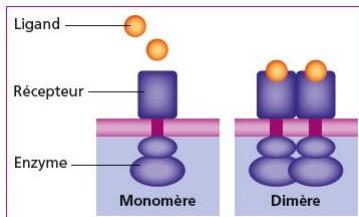
C- les récepteurs enzymatiques

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.

14

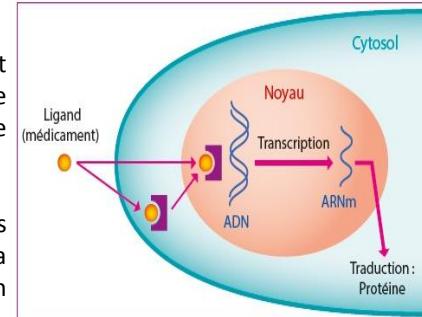
III – les récepteurs intracellulaires

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

Les pompes ioniques

Canaux sodiques

Système dépendant de l'hydrolyse de l'ATP

Canaux potassiques

Système dépendant d'un mouvement d'ions.

Canaux calciques

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.

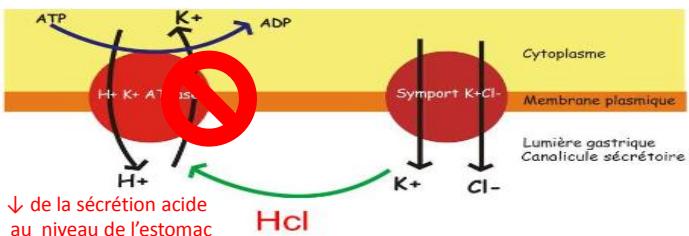
17

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:

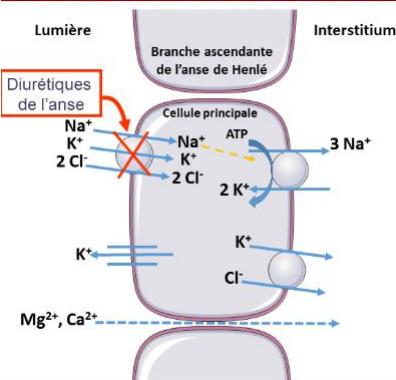
Co-transport $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ (symporteur):

- Rôle: réabsorption des ions au niveau de la plupart des zones du néphron (entrée de 1Na^+ /entrée de 1K^+ /entrée de 2Cl^-).

- Médicaments : diurétiques de l'anse : *Furosemide*.

Mécanisme d'action des diurétiques de l'anse

Cibles pharmacologiques :
LESDIURETIQUES DE L'HANSE

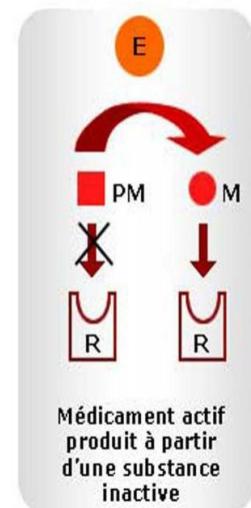
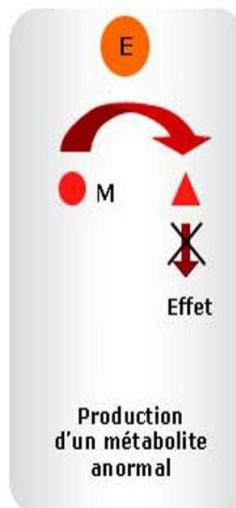
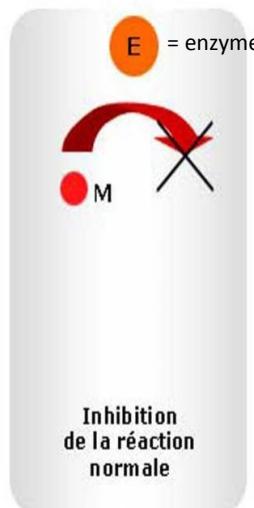


V- Les protéines cibles à rôle enzymatique :

Inhibiteurs

Faux substrats

Promédicaments
Ou prodrogue

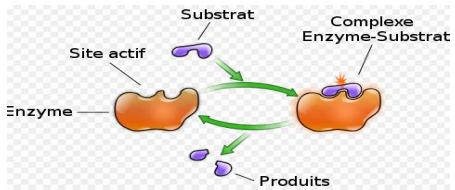


Actions des médicaments sur les enzymes

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-goutteux	Xanthine oxydase	Réversible
Captopril	Antihypertenseur	Enzyme de conversion de l'angiotensine	Réversible
Méthotréxate	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

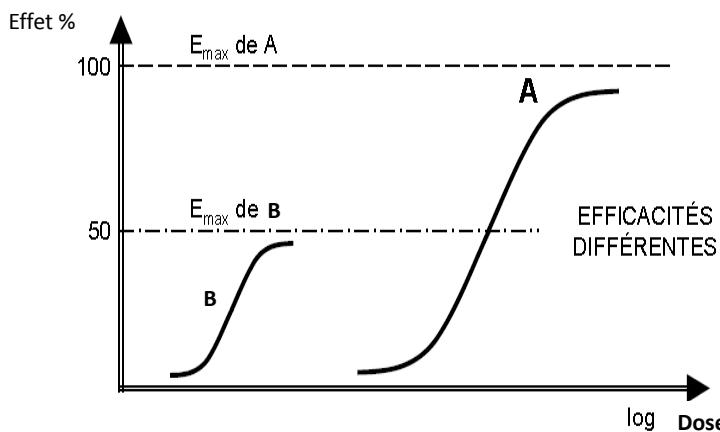
1- L'activité intrinsèque (l'efficacité)

- 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

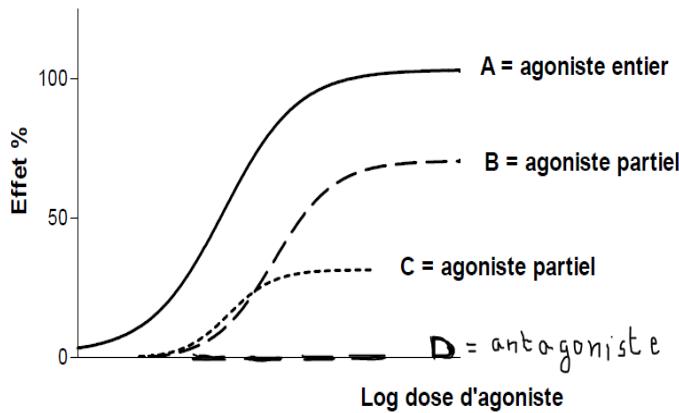
1- L'activité intrinsèque (l'efficacité)

- Médicament A + [R] → [M_A-R] Effet pharmacologique max (E_{A MAX})
- Médicament B + [R] → [M_B-R] Effet pharmacologique (E_B)
- $E_B / E_{A MAX} = \alpha$
 - $\alpha=1$ Agoniste parfait
 - $0 < \alpha < 1$ Agoniste partiel
 - $\alpha=0$ Antagoniste

27

NOTION D'AGONISME

1- L'activité intrinsèque (l'efficacité)

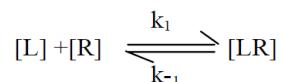


28

NOTION D'AGONISME

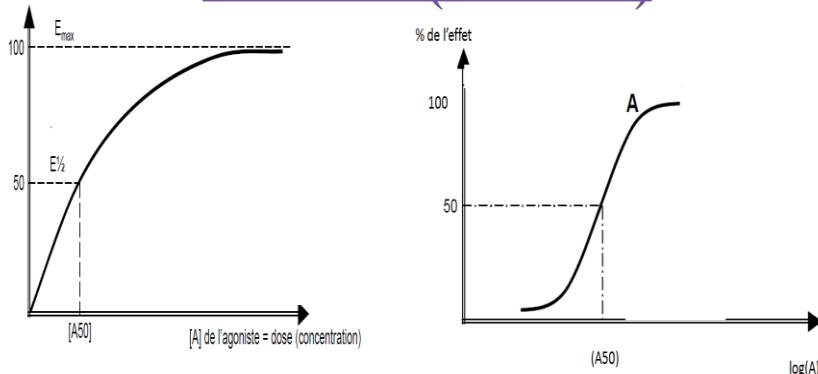
2-L'affinité (Puissance)

- 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)

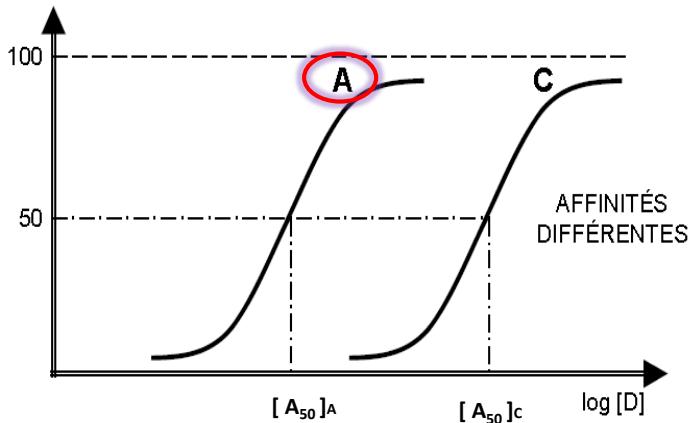


$$\text{Affinité} = PD2 = -\log [A_{50}]$$

30
[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.

NOTION D'AGONISME

2-L'affinité (Puissance)



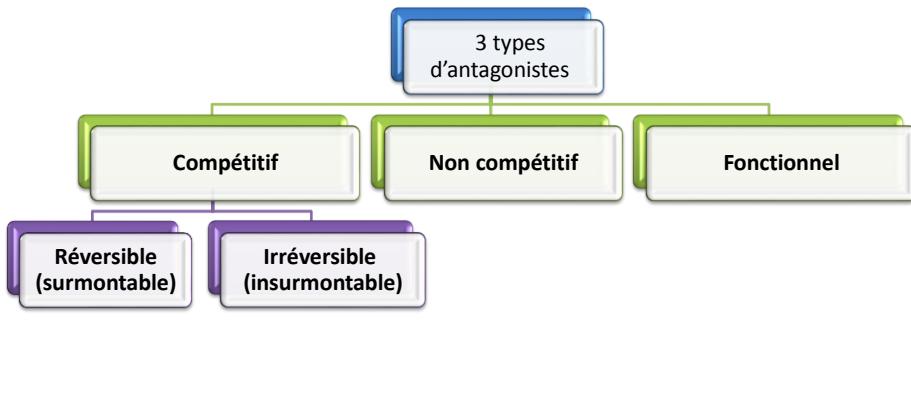
31

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

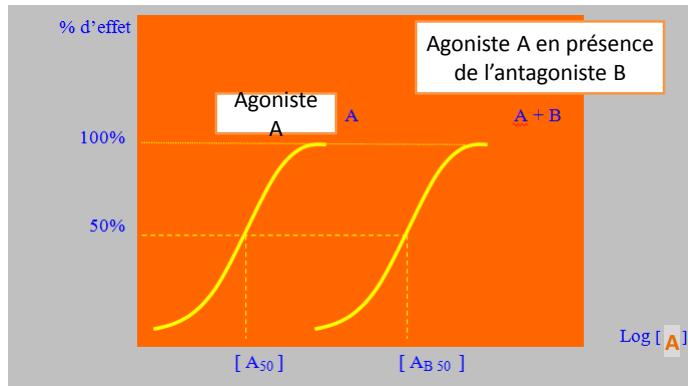
1. Antagonisme compétitif réversible

- 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 : β_1 stimulant cardiaques = cardiotonique
 - Acébutolol : β_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

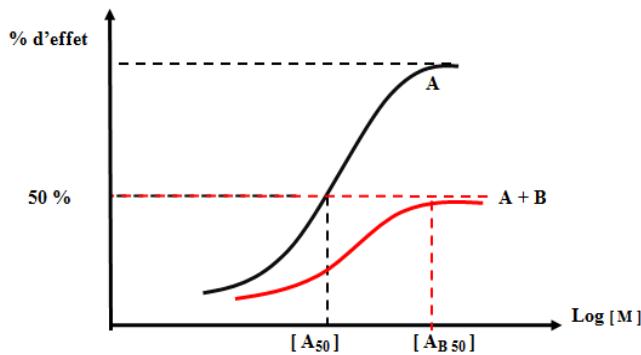
Exemple :

Le phénoxybenzamine bloque les récepteurs α adrénergiques.

36

NOTION D'ANTAGONISME

2. Antagonisme compétitif irréversible



37

NOTION D'ANTAGONISME

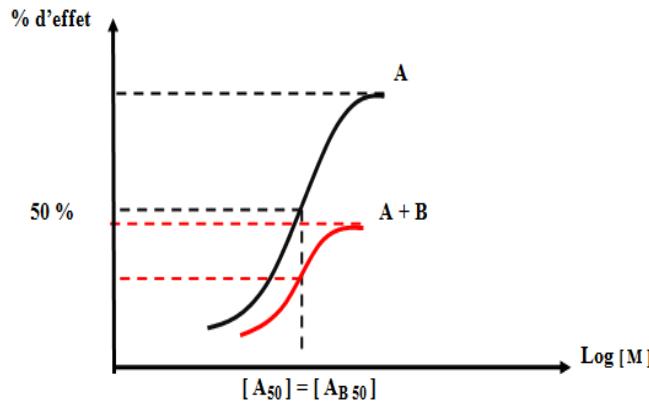
3. Antagonisme non compétitif

- Site de fixation de l'agoniste et de l'antagoniste **different**
- 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