

UFR SDV – Master 1 Neurosciences et Neuropharmacologie

Première Session - mars 2012

UE PHARMACOLOGIE & Neurotransmission

L'examen de Pharmacologie et Neurotransmission comporte 3 sujets et nécessite de rendre trois copies séparées. Vous trouverez un sujet de synthèse de neuropharmacologie (sujet 1), un sujet (Sujet 2, 2 pages) de pharmacocinétique et un sujet (sujet 3 de 3 pages figures incluses) de pharmacologie.

L'estimation de temps passé sur ces sujets est :

Sujet 1 : 60-75 min

Sujet 2 : 35 min

Sujet 3 : 35 min

Sujet : Neuropharmacologie (60-75')

Les inhibiteurs de la monoaminoxidase (MAO) : pharmacologie et implications thérapeutiques

Sujet : Pharmacocinétique (35')

I - Questions à Choix Multiples (sans points négatifs) – 10 min – Cocher la ou les réponses exactes

1. Le phénomène d'inhibition enzymatique :
 - A- est à éviter systématiquement
 - B- est irréversible à l'arrêt de l'exposition à l'agent inhibiteur
 - C- peut augmenter la demi-vie de certains médicaments
 - D- peut augmenter la clairance totale de certains médicaments
 - E- peut être causé par la rifampicine

2. Lorsqu'un médicament se trouve dans le compartiment sanguin :
 - A- la fraction libre est active
 - B- la fraction ionisée est liposoluble
 - C- la fraction liée aux protéines plasmatiques est inactive
 - D- la fraction non ionisée diffuse mieux que la fraction ionisée
 - E- la fraction ionisée est hydrophile

3. L'effet de premier passage :
 - A- n'intéresse que les substances subissant des biotransformations
 - B- met en jeu des réactions enzymatiques
 - C- est toujours défavorable
 - D- peut être hépatique, intestinal et pulmonaire
 - E- est toujours supérieur pour la voie rectale par rapport à la voie orale

4. Les facteurs limitant la résorption par voie orale sont :
 - A- la vidange gastrique
 - B- l'effet de premier passage hépatique
 - C- la dissolution du principe actif du médicament
 - D- le débit sanguin intestinal
 - E- l'effet de premier passage intestinal

5. Le phénomène de biotransformation des médicaments :
 - A- peut faire intervenir des réactions de fonctionnalisation avec un composé hydrosoluble
 - B- peut transformer une prodrogue en un métabolite actif
 - C- peut faire intervenir des réactions de conjugaison
 - D- est conduit par une enzyme et un coenzyme
 - E- peut faire intervenir des hydrolases

6. La défixation d'un médicament des protéines plasmatiques entraîne des conséquences si :
 - A- la fixation est de type I
 - B- le VAD est grand
 - C- le VAD est petit
 - D- la marge thérapeutique est étroite
 - E- la fixation initiale est faible

7. L'effet de premier passage :
 - A- concerne la voie orale
 - B- concerne la voie intra-artérielle

- C- concerne la voie intra-veineuse
 - D- concerne la voie rectale
 - E- peut être pulmonaire
8. Au niveau de l'estomac :
- A- le pH est plutôt basique
 - B- la dégradation des principes actifs est possible
 - C- le temps de séjour du médicament peut atteindre 8h si l'estomac est plein
 - D- la présence de mucus gastrique favorise la résorption
 - E- le temps de séjour du médicament peut être de 10 minutes si l'estomac est vide
9. La biodisponibilité d'un médicament :
- A- dépend de son coefficient de résorption
 - B- dépend de son coefficient d'extraction après l'effet de premier passage
 - C- est diminuée par le cycle entéro-hépatique
 - D- est excellente au-delà de 90%
 - E- ne tient pas compte de l'effet de premier passage pulmonaire
10. La fixation des médicaments sur l'albumine :
- A- est de forte affinité
 - B- ne peut pas donner lieu à la compétition pour les sites de fixation
 - C- peut être à l'origine d'interactions médicamenteuses
 - D- peut donner lieu à la défixation d'un médicament par un autre
 - E- est rare pour les anticoagulants oraux

II - Questions à Réponse Ouverte courte – 25 min

- 1- Tracer la courbe d'évolution des concentrations plasmatique en fonction du temps d'un médicament administré par voie orale et placer sur la courbe T₀, T_{max}, C_{max}.
- 2- Le polymorphisme du CYP2C9 est à l'origine d'une variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique de la fluoxétine. Quelle est la nature et la principale localisation du CYP2C9 ? Que signifie « polymorphisme du CYP2C9 » ?
- 3- Décrire les mécanismes à l'origine d'interactions médicamenteuses au niveau des étapes de distribution et de métabolisation des médicaments ?
- 4- A quoi correspond la demi-vie d'élimination plasmatique d'un médicament. A l'aide d'un exemple numérique expliquez au bout de combien de temps un médicament est complètement éliminé de l'organisme
- 5- A quelle étape de la pharmacocinétique correspond la clairance totale et quelles sont les quatre clairances partielles qui constituent la clairance totale.

Sujet 3 : Pharmacologie (35')

Les récepteurs H_3 sont localisés sur les terminaisons nerveuses centrales et périphériques, et leur activation par des agonistes provoque une inhibition de la libération de différents neurotransmetteurs. Ces récepteurs H_3 sont couplés négativement à l'adénylyl-cyclase. Les antagonistes des récepteurs H_3 à l'histamine suscitent beaucoup d'intérêt dans l'industrie pharmaceutique, pour le traitement potentiel de différentes pathologies neurologiques et cognitives. Un composé ABT-239 a récemment été décrit par les laboratoires Abbott (*J Pharmacol Exp Ther.* 2005, 165-175 ; 176-190).

Partie 1 :

Le **tableau 1** résume les caractéristiques de la liaison spécifique du composé ABT-239 ($pK_i \pm$ SEM et pente de la représentation de Hill $n_H \pm$ SEM) sur les différents sous-types de récepteurs à l'histamine (H_1 , H_2 , H_3 , H_4), de diverses origines.

	pK_i	n_H
Human brain cortex H_3	$8,34 \pm 0,06$	$0,98 \pm 0,02$
Rat brain cortex H_3	$8,49 \pm 0,04$	$0,96 \pm 0,04$
Guinea pig brain cortex H_3	$8,59 \pm 0,12$	$1,02 \pm 0,02$
Dog brain cortex H_3	$8,41 \pm 0,07$	$0,97 \pm 0,03$
Human H_1	$5,79 \pm 0,04$	$1,08 \pm 0,06$
Human H_2	$5,17 \pm 0,04$	$1,04 \pm 0,05$
Human H_4	< 5	$0,94 \pm 0,08$

Tableau 1

Questions :

- 1) **Définissez les paramètres pharmacologiques présentés dans le tableau et commentez les résultats présentés. Que pensez-vous des modèles animaux présentés ?**
- 2) **Discutez la sélectivité du ligand ABT-239 sur le récepteur H_3 par rapport aux autres sous-types de récepteurs histaminergiques.**

Partie 2 :

La **figure 1** illustre l'inhibition de l'activité adénylyl-cyclase induite par un agoniste des récepteurs H_3 , la (R)- α -méthylhistamine ou (R)- α -MeHA, en absence et en présence de concentrations croissantes du composé ABT-239 (de 10 à 1000 nM). Ces expériences ont été réalisées dans une lignée cellulaire, transfectée avec le récepteur H_3 humain.

Les expériences illustrées dans la **figure 2** ont été réalisées sur l'iléon isolé de cobaye. La **stimulation électrique de ce tissu induit une contraction**, due en grande partie à la libération d'acétylcholine par les fibres parasympathiques. La **figure 2A** illustre l'effet inhibiteur de la (R)- α -MeHA sur la contraction de l'iléon induite par une stimulation électrique. L'effet de la (R)- α -MeHA a été étudié en absence et en présence de concentrations croissantes du composé ABT-239 (de 1 à 1000 nM). La **figure 2B** illustre d'une autre manière l'effet du composé ABT-239 sur l'inhibition de la contraction induite par la (R)- α -MeHA.

Questions :

- 3) ***Quelles conclusions peut-on tirer des résultats illustrés dans les figures 1 et 2A quant au profil pharmacologique du composé ABT-239 ?***

- 4) ***Quels paramètres pharmacologiques sont déterminables à partir de la figure 2B ? Déterminez la valeur de ces paramètres. Indiquez leur signification et leur intérêt.***

- 5) ***A partir des résultats de la première partie et de ceux de la figure 2, est ce que l'iléon de cobaye est un modèle intéressant pour étudier de nouveaux ligands sur le récepteur H_3 ?***

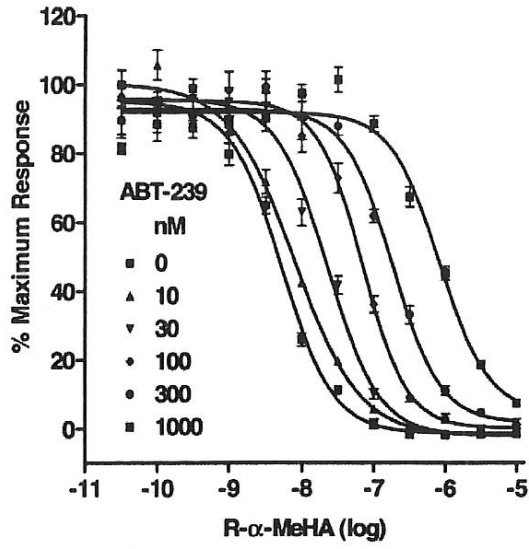


Figure 1

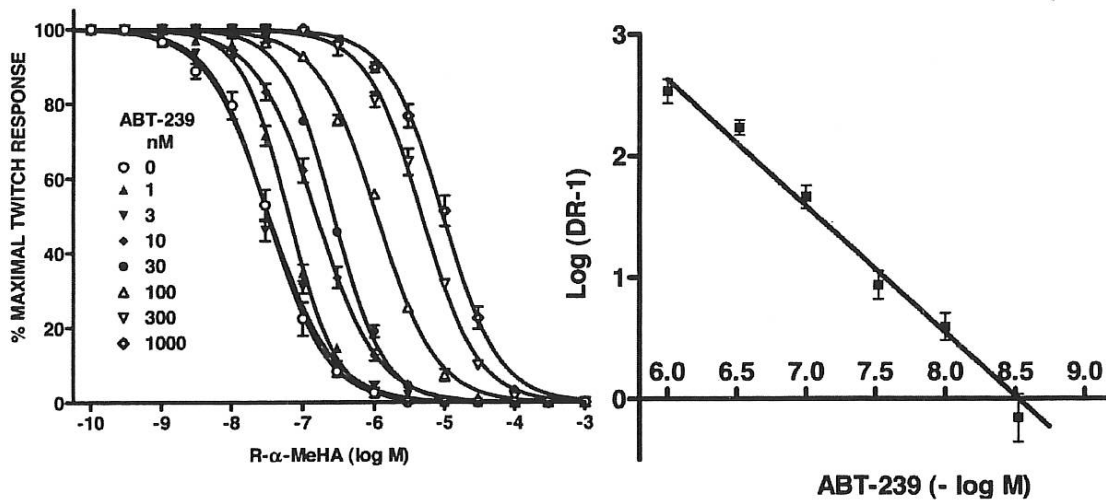


Figure 2

Fin