

Nom ou numero étudiant:

UFR SCV – Master 1 Neurosciences et Neuropsychopharmacologie

Session du 27 mars 2014

UE PHARMACOLOGIE & Neurotransmission

Vous avez trois sujets à rendre sur des copies séparées.

- Neuropharmacologie
- Pharmacologie
- Pharmacocinétique : A noter que pour la pharmacocinétique, vous devez rendre votre copie ainsi que les feuilles du sujet à cause des QCM (Inscrivez votre nom ou votre numéro d'étudiant en haut de la feuille).

Sujet de Neuropharmacologie (1h)

Catéchol-O-méthyl transférase (COMT) : rôle physiologique et implications thérapeutiques des inhibiteurs de la COMT

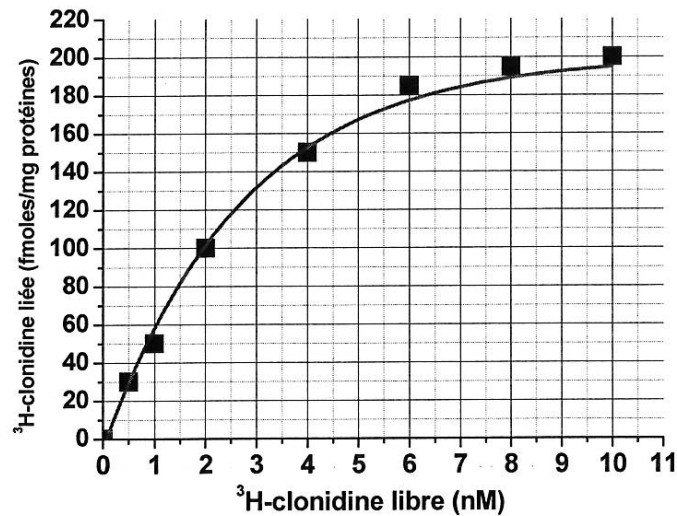
Sujet de Pharmacologie (1H)

Première partie

L'adipocyte, unité fonctionnelle du tissu adipeux, permet d'étudier le rôle de diverses molécules dans le stockage ou la mobilisation des lipides. La synthèse et le stockage des triglycérides sont contrôlés notamment par l'insuline, alors que la lipolyse (hydrolyse des triglycérides) est sous le contrôle des catécholamines comme l'adrénaline.

Des études de liaison spécifique de ^3H -clonidine, un agoniste α_2 -adrénergique, ont été réalisées sur des fractions membranaires d'adipocytes humains (figure ci-dessous).

Nom ou numero étudiant:



Questions :

- 1) ***Expliquez les expériences permettant de tracer la courbe présentée ci-dessus.***
- 2) ***Commentez la courbe de liaison spécifique de la ³H-clonidine. Déterminez les paramètres pharmacologiques caractérisant la liaison spécifique de la ³H-clonidine.***
- 3) ***Quelles sont les limites de la détermination effectuée à la question précédente? Sur le papier joint, tracez un autre mode de représentation. Comparer et discuter les différents résultats.***

Deuxième partie

Des études d'inhibition compétitive de la liaison de la ³H-clonidine (utilisée à la concentration de 10 nM) par plusieurs ligands adrénergiques sont réalisées sur des fractions membranaires d'adipocytes humains. Les valeurs de CI₅₀ obtenues sont mentionnées dans le tableau ci-dessous.

D'autre part, l'effet lipolytique (hydrolyse des triglycérides) de ces mêmes ligands adrénergiques est évalué sur des adipocytes intacts. La CE₅₀ de ces ligands est déterminée et les valeurs obtenues sont mentionnées dans le tableau ci-dessous. Dans le cas de la yohimbine, aucune valeur de CE₅₀ n'est indiquée, car ce ligand ne possède aucune activité lipolytique.

Nom ou numero étudiant:

	CI_{50} (nM)	CE_{50} (nM)
Clonidine	11	22
Tramazoline	5	10
Guanfacine	25	52
Yohimbine	12	-
Méthoxamine	> 10000	> 50000

Questions :

- 1) *Que pensez vous de la concentration de 3H -clonidine utilisée dans les expériences de compétition ? Argumentez votre réponse.*
- 2) *A quoi sert l'expérience de déplacement de la 3H -clonidine par la clonidine froide ?*
- 3) *Définissez le paramètre CI_{50} . Interprétez les résultats obtenus dans les études d'inhibition compétitive de la liaison de la 3H -clonidine, en classant les molécules étudiées.*
- 4) *Définissez le paramètre CE_{50} . Interprétez les résultats obtenus dans les études de l'effet lipolytique, en classant les molécules étudiées.*
- 5) *Quelle hypothèse proposez-vous pour expliquer les résultats obtenus avec la yohimbine ? Proposez une expérience pour tester cette hypothèse.*

Nom ou numero étudiant:

PHARMACOCINETIQUE GENERALE – MASTER 1 NEUROSCIENCES
SUJETS D'EXAMEN 1^{ère} SESSION 2013 – 2014 (durée 1heure)

1 - Questions à choix multiples – Cocher la ou les réponses exactes et joignez les pages à votre copie d'examen.

1. La filtration est un mécanisme de transfert membranaire qui :
 - A. Concerne les principes actifs de poids moléculaire élevé (> 200 Da)
 - B. Concerne les principes actifs de taille modeste
 - C. Suit le mouvement de l'eau à travers les pores
 - D. Nécessite une dépense d'énergie
 - E. Ne nécessite pas de dépense d'énergie

2. Le transport facilité est un mécanisme de transfert membranaire qui :
 - A. Utilise un transporteur
 - B. Ne nécessite pas d'énergie
 - C. Est indépendant du gradient de concentration
 - D. N'est pas saturable
 - E. Peut donner lieu à compétition

3. Facteurs limitant la résorption par voie orale
 - A. En milieu gastrique, les médicaments à caractère basique sont ionisés, la résorption stomacale est très faible et ralentie
 - B. Dans l'intestin, les bases sont ionisées et la résorption est possible
 - C. En milieu gastrique, les médicaments à caractère acide sont non ionisés et souvent peu solubles. La résorption est réduite par défaut de dissolution
 - D. A l'arrivée au niveau intestinal, les médicaments à caractère acide et peu solubles sont dissouts et la résorption est retardée et incomplète
 - E. La vitesse d'apparition d'un médicament dans la circulation générale est indépendante du débit sanguin local intestinal

Nom ou numero étudiant:

4. Un médicament administré par voie intraveineuse
 - A. Peut subir l'effet de premier passage
 - B. Ne subit pas d'effet de premier passage car la voie I.V. est la voie de référence
 - C. Passe par la petite circulation et les poumons où il peut subir un effet de premier passage pulmonaire
 - D. Passe par le foie et subit un effet de premier passage hépatique
 - E. Donne des concentrations plasmatiques généralement supérieures à celles de la voie orale

5. Lors de l'administration par voie rectale :
 - A. L'importance de l'effet de premier passage dépend de la position du suppositoire dans le rectum
 - B. Le niveau inférieur du rectum est vascularisé par les veines hémorroïdales inférieures et moyennes : il y a effet de premier passage hépatique
 - C. Le niveau inférieur du rectum est vascularisé par les veines hémorroïdales inférieures et moyennes qui aboutissent aux veines iliaques qui elles mêmes se jettent dans la veine cave inférieure : il n'y a pas d'effet de premier passage hépatique
 - D. Le niveau supérieur est vascularisé par la veine hémorroïdale supérieure qui aboutit à la veine mésentérique inférieure qui elle même se jette dans la veine porte : il y a effet de premier passage hépatique
 - E. Il n'y a pas d'effet de premier passage pulmonaire

6. Facteurs influençant l'effet de premier passage
 - A. Le nourrisson et le jeune enfant métabolisent moins à cause de l'immaturation des systèmes enzymatiques
 - B. L'insuffisance hépatique augmente l'effet de premier passage
 - C. L'insuffisance cardiaque diminue l'effet de premier passage hépatique des médicaments à clairance flux dépendante par diminution du débit sanguin hépatique
 - D. Les inducteurs enzymatiques augmentent l'effet de premier passage
 - E. Les inhibiteurs enzymatiques augmentent l'effet de premier passage

Nom ou numero étudiant:

7. La biodisponibilité

- A. La biodisponibilité représente la fraction du principe actif administré sous forme de médicament qui atteint la circulation générale et la vitesse avec laquelle elle l'atteint
- B. La biodisponibilité absolue d'une forme pharmaceutique est mesurée par rapport à la forme intra-artérielle de référence pour laquelle la biodisponibilité est de 100%
- C. La biodisponibilité absolue d'une forme pharmaceutique est mesurée par rapport à la forme intraveineuse de référence pour laquelle la biodisponibilité est considérée égale à 100%
- D. La biodisponibilité relative d'une forme pharmaceutique est mesurée par rapport à une forme choisie comme référence et administrée par la même voie
- E. La biodisponibilité relative d'une forme pharmaceutique est mesurée par rapport à une forme choisie comme référence et administrée par une autre voie

8. Facteurs influençant la biodisponibilité

- A. La solubilité, la taille des particules, l'ionisation et la lipophilie peuvent avoir une influence sur la résorption et par conséquent sur la biodisponibilité
- B. La formulation galénique n'a pas d'influence sur la biodisponibilité
- C. La flore intestinale peut augmenter l'effet de premier passage et par conséquent diminuer la biodisponibilité
- D. L'insuffisance rénale peut entraîner une accumulation du principe actif au niveau plasmatique et provoquer une diminution de la biodisponibilité
- E. Il y a induction enzymatique due à l'augmentation du taux de progestérone chez la femme enceinte, ce qui peut diminuer la biodisponibilité de certains médicaments

9. Fixation protéique

- A. La fraction libre f_u dépend de la concentration en protéines et de la constante d'affinité K_a
- B. Si la concentration en protéines diminue et si K_a est faible, f_u diminue
- C. Si f_u augmente, l'activité pharmacologique diminue
- D. Un médicament est fortement lié si la fixation protéique $FP > 75\%$
- E. Pour un médicament faiblement fixé ($FP < 40\%$), l'augmentation de f_u a peu de répercussion clinique

Nom ou numero étudiant:

10. Conséquences de la fixation protéique

- A. Le médicament lié est inactif et non diffusible
- B. La forte fixation entrave obligatoirement l'activité des médicaments
- C. La fixation protéique d'un médicament n'est pas directement reliée à la dose
- D. La demi-vie d'élimination est corrélée à la fixation protéique
- E. Il n'existe pas une relation entre fixation protéique et volume apparent de distribution d'un médicament

11. Facteurs modifiant le volume apparent de distribution (VAD):

- A- Chez le nouveau-né et l'enfant : les taux et la maturité des protéines.
- B- La répartition des compartiments liquidiens chez le nouveau-né et l'enfant ne modifie pas le VAD.
- C- Chez la personne âgée, les taux de protéines, le ratio masse grasse/masse maigre et la déshydratation modifient le VAD.
- D- Les nouveaux compartiments physiologiques chez la femme enceinte n'ont pas d'influence sur le VAD
- E- Les états pathologiques comme l'insuffisance hépato-cellulaire, l'insuffisance rénale, les états inflammatoires, les troubles cardio-vasculaires, peuvent modifier le VAD.

12. Facteurs modifiant la biotransformation des médicaments :

- A- Certains effets de premier passage dépendent de la voie d'administration.
- B- Une posologie élevée peut entraîner une saturation des réactions enzymatiques.
- C- L'âge n'a pas d'influence sur les phénomènes métaboliques.
- D- L'insuffisance cardiaque diminue les débits sanguins au niveau des différents organes, entraînant une réduction de la clairance hépatique des médicaments à clairance flux dépendante.
- E- L'insuffisance rénale peut avoir une influence sur le métabolisme hépatique par augmentation de la fraction libre due à l'hypo-albuminémie.

Nom ou numero étudiant:

13. Induction enzymatique :

- A- Augmentation de la synthèse de certaines enzymes sous l'action de substances dites inductrices.
- B- Le phénobarbital et la phénytoïne ne sont pas inducteurs enzymatiques.
- C- L'induction est immédiate, ne nécessite pas un temps d'exposition.
- D- La réversibilité est progressive à l'arrêt de l'exposition à l'agent inducteur.
- E- L'induction enzymatique entraîne une augmentation de la clairance totale et une diminution de la demi-vie d'élimination.

14. Demi-vie d'élimination :

- A- C'est le temps nécessaire pour que la concentration sanguine du médicament diminue de moitié.
- B- Elle dépend de la dose administrée, dans la zone de linéarité de la cinétique.
- C- Elle est reliée à la constante de vitesse d'élimination par la relation $t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_e}$
- D- 99% de la dose du médicament sont éliminés au bout de 5 demi-vies.
- E- Si la demi-vie d'un médicament est courte (≈ 2 h), il faut répéter l'administration plusieurs fois dans la journée ou utiliser une forme à libération prolongée.

15. Temps moyen de résidence (MRT) :

- A- Il caractérise l'ensemble des processus cinétiques d'une molécule médicamenteuse dans l'organisme.
- B- Il existe plusieurs MRT en rapport avec chaque processus (absorption, distribution, élimination).
- C- Le MRT prend en compte la distribution et l'élimination dans le cas de l'administration intraveineuse, la résorption, la distribution et l'élimination dans le cas de l'administration orale.
- D- $MRT_{IV} = \frac{1}{k_e}$ et $MRT_{PO} = \frac{1}{k_a} + \frac{1}{k_e}$
- E- Si la vitesse de résorption augmente, MRT augmente.

Nom ou numero étudiant:

2 – Questions à réponse ouverte

1. Différents facteurs pharmaceutiques (principe actif, formulation galénique), physiologiques et pathologiques modifiant la biodisponibilité des médicaments.
2. Quelles sont les conséquences du cycle entéro-hépatique
3. Dans quels cas la défixation protéique entraîne des conséquences cliniques ?
4. Différents mécanismes d'élimination rénale : caractéristiques, molécules concernées.
5. Facteurs modifiant la clairance rénale des médicaments.