

UE Pharmacologie générale & Neuropharmacologie
3 copies distinctes identifiables : pas d'objets connectés

I. Sujet de Pharmacologie (1 heure)

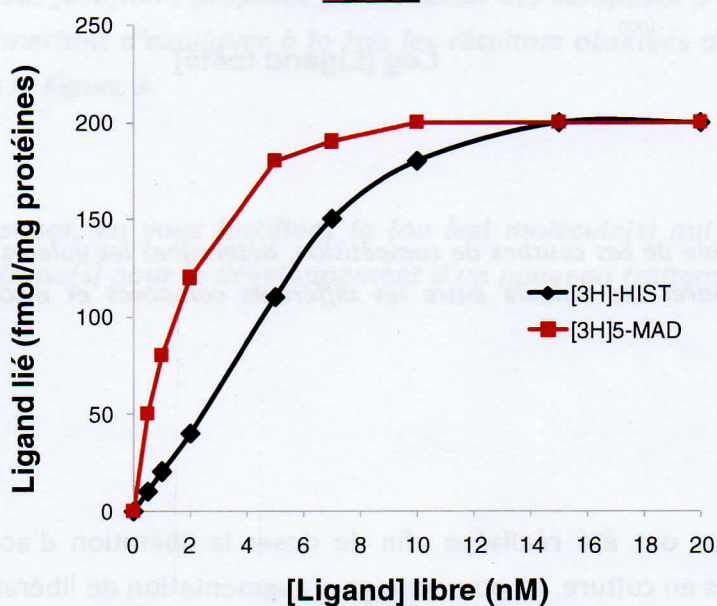
Ce sujet de pharmacologie comprend deux exercices indépendants.

Exercice 1 :

Dans le but de développer de nouveaux médicaments pour le traitement de la Maladie d'Alzheimer, une nouvelle voie de recherche s'intéresse aux récepteurs histaminergiques H_3 exprimés dans le système nerveux central. Ces récepteurs sont pré-synaptiques et leur activation par l'histamine exerce un rétrocontrôle négatif sur la libération de différents neuromédiateurs, et en particulier d'acétylcholine. Ainsi, le but recherché est de développer de nouvelles molécules sélectives de ces récepteurs H_3 , afin de potentialiser la libération d'acétylcholine dans le système nerveux central des patients atteints de la Maladie d'Alzheimer, pathologie caractérisée notamment par un déficit en neurones cholinergiques.

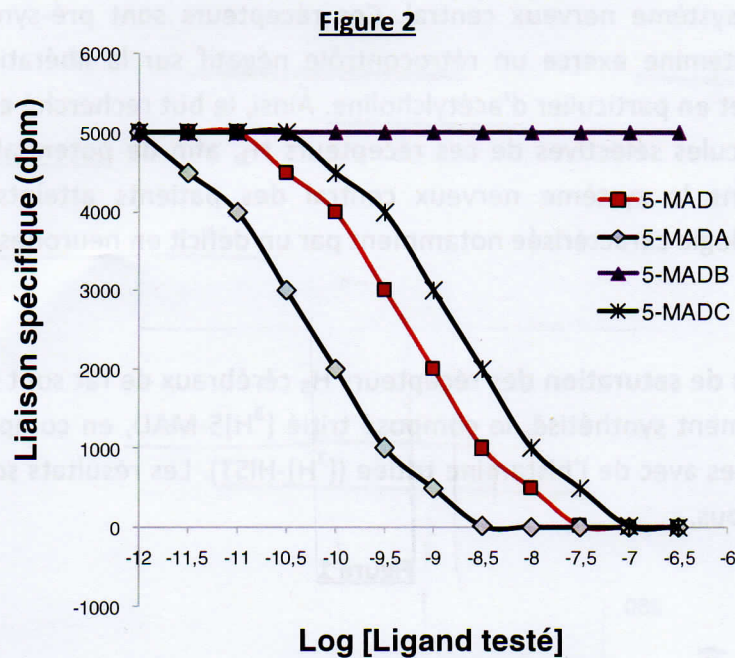
A) Des expériences de saturation des récepteurs H_3 cérébraux de rat sont réalisées avec un composé nouvellement synthétisé, le composé tritié $[^3H]5-MAD$, en comparaison avec des expériences réalisées avec de l'histamine tritiée ($[^3H]-HIST$). Les résultats sont présentés sur les courbes ci-dessous.

Figure 1



QUESTION 1 : A partir de la Figure 1 ci-dessus, déterminer graphiquement pour [³H]-HIST et pour [³H]5-MAD, l'ordre de grandeur des deux paramètres pharmacologiques permettant de caractériser leur liaison aux récepteurs histaminergiques H₃. Quelle(s) conclusion(s) tirez-vous de la comparaison de ces paramètres entre les deux ligands ?

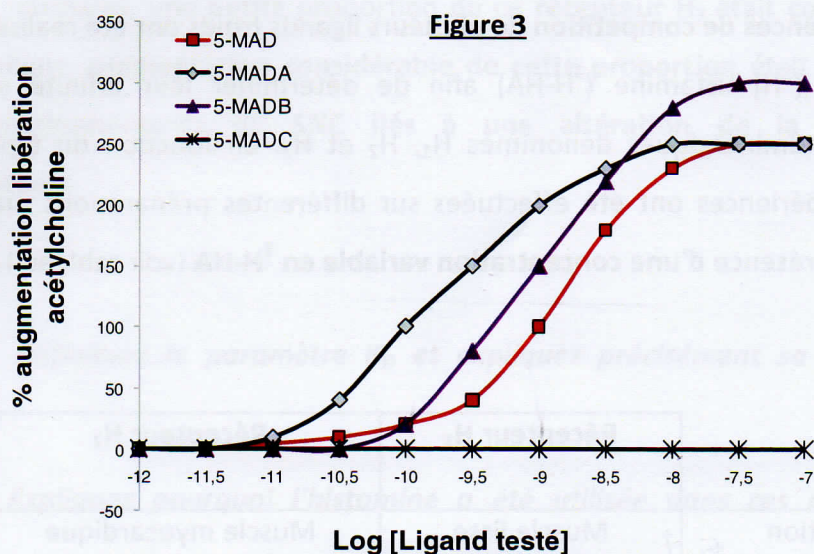
B) Au vu des résultats précédents, des modifications chimiques sont réalisées à partir du composé 5-MAD afin de générer trois autres molécules (5-MADA ; 5-MADB ; 5-MADC). Des expériences de compétition sont alors réalisées en déplaçant l'histamine tritiée ([³H]-HIST) par des concentrations croissantes de chacune des quatre molécules. Les courbes de compétition ont été obtenues dans les mêmes conditions expérimentales et sont représentées sur la Figure 2 ci-dessous.



QUESTION 2 : A l'aide de ces courbes de compétition, déterminez les valeurs de CI_{50} pour chaque compétiteur. Comparez ces valeurs entre les différents composés et discutez des différences observées.

C) Des expériences ont été réalisées afin de doser la libération d'acétylcholine sur des cellules neuronales en culture. Le pourcentage d'augmentation de libération d'acétylcholine

est représenté sur la figure ci-dessous en présence de chacune des quatre molécules précédemment testées.



QUESTION 3 : A partir de la Figure 3 ci-dessus, déterminez graphiquement pour ces quatre composés, l'ordre de grandeur des deux paramètres pharmacologiques permettant de caractériser leur effet sur l'augmentation d'acétylcholine observée dans ces expériences. A l'aide de ces paramètres, comparez ces quatre composés en termes de puissance et d'efficacité.

QUESTION 4 : En vous justifiant, proposez pour chacun des composés 5-MADB et 5-MADC une hypothèse permettant d'expliquer à la fois les résultats observés dans la Figure 2 et ceux observés dans la Figure 3.

QUESTION 5 : Choisissez, en vous justifiant la (ou les) molécule(s) qui vous semble(ent) la(les) plus prometteuse(s) pour le développement d'un nouveau traitement de la Maladie d'Alzheimer.

Exercice 2 :

Des **expériences de compétition** de plusieurs ligands froids ont été réalisées sur la liaison spécifique de [³H]-histamine (³H-HA) afin de déterminer leur affinité sur 3 types de récepteurs histaminergiques dénommés H₁, H₂ et H₃. En fonction du type de récepteur étudié, les expériences ont été effectuées sur différentes préparations membranaires de cobaye et en présence d'une concentration variable en ³H-HA (voir tableau I ci-dessous).

| | Récepteur H ₁ | Récepteur H ₂ | Récepteur H ₃ |
|-------------------------|--------------------------|----------------------------------|--------------------------|
| Préparation membranaire | Muscle lisse bronchique | Muscle myocardique ventriculaire | Cortex cérébral |
| ³ H-HA (nM) | 9,0 | 198,0 | 95 |
| K _D (nM) | 1,0 | 2,0 | 5,0 |

Les valeurs de **CI₅₀ (nM)** des ligands froids déterminées dans chaque préparation membranaire sont représentées dans le tableau II ci-dessous :

| Ligands | Récepteur H ₁ | Récepteur H ₂ | Récepteur H ₃ |
|--------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Pyrilamine | 0,8 | 5800 | 12000 |
| Cimétidine | 11000 | 950 | 15000 |
| Impromidine | 3800 | 83 | 86 |
| Burimamide | 24000 | 8400 | 92 |
| Thiopéramide | 18000 | 9200 | 6,2 |

Dans le système nerveux central (SNC), l'activation du récepteur H_3 diminue la libération de nombreux neurotransmetteurs. Il a été mis en évidence que dans les conditions physiologiques normales, une petite proportion de ce récepteur H_3 était constitutivement active, alors qu'une augmentation considérable de cette proportion était observée dans certains dysfonctionnements du SNC liés à une altération de la libération de neurotransmetteurs.

QUESTION 1 : Définissez le paramètre K_D et expliquez précisément sa détermination expérimentale.

QUESTION 2 : Expliquez pourquoi l'histamine a été utilisée dans ces expériences de compétition.

QUESTION 3 : Discutez l'affinité et la sélectivité des différents ligands étudiés par les expériences de compétition.

QUESTION 4 : A partir des résultats présentés, quel(s) ligand(s) pourriez-vous retenir afin de réduire les dysfonctionnements du SNC cités précédemment ? Précisez quelle devra être la nature du ligand pour obtenir des effets pharmacologiques intéressants au plan thérapeutique

QUESTION 5 : Proposez des expériences complémentaires pour caractériser la nature du ou des ligands retenu(s) à la question précédente.

II Sujet de Pharmacocinétique (1 heure ; Natalina Cirnat)

Nota bene :

- Le sujet comporte 2 parties : 1 exercice et 5 questions rédactionnelles.
- Les réponses doivent être clairement identifiées mais il est inutile de recopier la question.
- Les réponses doivent être succinctes, directes et justifiées.
- L'utilisation des calculatrices simples (sans mémoire) est autorisée. Les calculs doivent être détaillés.
- Toute réponse illisible ou non identifiée sera comptée comme nulle.
- Toute copie non identifiée ou incomplètement identifiée sera comptée comme nulle.
- L'utilisation de tout objet connecté est interdite durant toute la durée de l'épreuve.

Partie 1

Après **injection intraveineuse** d'une dose de 50 mg d'un médicament à un patient, les concentrations plasmatiques suivantes ont été mesurées en fonction du temps:

| | | | | | |
|----------------------|------|------|------|------|------|
| Temps (heures) | 0 | 1 | 2 | 4 | 8 |
| Concentration (mg/L) | 3,45 | 2,55 | 1,65 | 0,75 | 0,15 |

La cinétique de ce médicament correspond à un **modèle monocompartimental**.

Détailler les calculs et choisissez la (les) réponse(s) exacte(s).

QUESTION N°1 : Concernant la demi-vie d'élimination, quelle est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) ?

1. La demi-vie d'élimination est de 2,55 heures.
2. la demi-vie d'élimination est de 2,55 heures⁻¹
3. La demi-vie d'élimination peut être déterminée graphiquement.
4. La demi-vie d'élimination est de 1,8 heures.
5. La demi-vie d'élimination est de 1,8 heures⁻¹.

QUESTION N°2 : Concernant la constante de vitesse d'élimination K_{el} , quelle est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) ?

1. La constante de vitesse d'élimination peut être déterminée par régression linéaire entre la concentration $\ln(C)$ et le temps.
2. La constante de vitesse d'élimination est égale à $1,8 \text{ heures}^{-1}$
3. La constante de vitesse d'élimination est égale à $0,385 \text{ heures}$
4. La constante de vitesse d'élimination est égale à $0,385 \text{ heures}^{-1}$
5. La valeur de la constante de vitesse d'élimination peut être déterminée à partir de la demi-vie d'élimination.

QUESTION N°3 : Concernant l'aire sous la courbe des concentrations (AUC ou SCC), quelle est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) ?

1. L'aire sous la courbe des concentrations ne peut être calculée par manque de données.
2. L'aire sous la courbe des concentrations est égale à $896 \text{ mg} \times \text{L}^{-1} \times \text{h}$
3. L'aire sous la courbe des concentrations est égale à $8,96 \text{ mg} \times \text{L}^{-1} \times \text{h}$
4. L'aire sous la courbe des concentrations est égale à $896 \text{ mg} \times \text{L} \times \text{h}^{-1}$
5. L'aire sous la courbe des concentrations peut-être calculée par la méthode des trapèzes avec extrapolation à l'infini.

QUESTION N°4 : Concernant la clairance plasmatique totale, quelle est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) ?

1. La clairance plasmatique totale est de $5,58 \text{ mL/min}$.
2. La clairance plasmatique totale est de 558 L/h .
3. La clairance plasmatique totale est de $55,8 \text{ mL/h}$.
4. La clairance plasmatique totale est de $5,58 \text{ L/h}$.
5. La clairance plasmatique totale est $5,58 \text{ h/L}$.

QUESTION N°5 : Concernant le volume de distribution VAD, quelle est (sont) la (les) réponse(s) exacte(s) ?

1. Le volume de distribution est d'environ 100 L .

2. Le volume de distribution d'un médicament avec une cinétique monocompartimentale est toujours compris entre 5 et 10 L.
3. Le volume de distribution est de 14,5 L.
4. Le volume de distribution ne peut pas être calculé.
5. Aucune des propositions précédentes.

QUESTION N°6 : Concernant l'équation du modèle, quelle est la réponse exacte ?

1. $C(t) = 3,45 \times e^{-0,385t} + 3,45 \times e^{0,0385t}$ avec t en heures et concentration en mg/L
2. $C(t) = 3,45 \times e^{-0,0385t} - 3,45 \times e^{-0,385t}$ avec t en heures et concentration en mg/L
3. $C(t) = 3,45 \times e^{0,385t}$ avec t en heures et concentration en mg/L
4. $C(t) = -3,45 \times e^{-0,385t}$ avec t en heures et concentration en mg/L
5. $C(t) = 3,45 \times e^{-0,385t}$ avec t en heures et concentration en mg/L

Partie 2

Répondez brièvement aux questions suivantes :

- 2.1. Définir la clairance d'un médicament.
- 2.2. Quels sont les organes responsables de l'effet de premier passage ?
- 2.3. Quel est l'impact de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique des médicaments ?
- 2.4. Définir le volume de distribution Vd d'un médicament ?
- 2.5. Citez 2 approches différentes dans les études de pharmacocinétique

III Sujet de Neuropharmacologie (1 heure ; Umberto Spampinato)

Les récepteurs glutamatergiques: décrire brièvement leur classification et discuter le rôle du récepteur NMDA dans la Maladie d'Alzheimer.

Fin.

Exercice 1

Dans le but de développer de nouveaux médicaments pour le traitement de la Maladie d'Alzheimer, une nouvelle voie de recherche s'intéresse aux récepteurs histaminergiques H_2 présents dans le système nerveux central. Ces récepteurs sont pré-synaptiques et leur activation par l'histamine exerce un rétrocontrôle négatif sur la libération de différents neurotransmetteurs, et en particulier d'acétylcholine. Ainsi, la recherche est de développer de nouvelles molécules sélectives de ces récepteurs H_2 afin de potentialiser la libération d'acétylcholine dans le système nerveux central des patients atteints de la Maladie d'Alzheimer, pathologie caractérisée notamment par un déficit de ce neurotransmetteur.

A) Des expériences de saturation des récepteurs H_2 centraux de rat sont réalisées avec un composé nouvellement synthétisé, le composé **1** (H_2 M1), en comparant avec des expériences réalisées avec de l'histamine trice ($[^3H]$ -HST). Les résultats sont présentés sur les courbes ci-dessous.

