

**PHARMACOLOGIE
PHARMACIE CLINIQUE
PHARMACO-CINETIQUE
CHIMIE-THERAPEUTIQUE**

UE PL2.19 Sciences Pharmacologiques Module 1 : Pharmacologie

Examen du 3 mai 2024 9h-9h45 (1ère session)

Durée de l'épreuve : 45 min

Partie 1 : (6 points)

Les transmissions dopaminergiques sont ciblées en thérapeutique, notamment en ciblant les récepteurs D2-like.

1) (1 point)

Indiquez dans le cadre-réponse ci-dessous ce qu'on entend par récepteurs D2-like (4 lignes maximum). Précisez également quelle structure et quel couplage ont ce type de récepteurs (1 ligne maximum pour chaque réponse).

2) (1 point)

Précisez dans le cadre-réponse ci-dessous les principales localisations des récepteurs D2-like dans l'organisme (10 lignes maximum).

3) (1 point)

Les récepteurs D2-like sont ciblés en thérapeutique dans le traitement de la maladie de Parkinson. Concernant cette indication précisez, précisez ci-dessous :

- le mécanisme d'action (1 ligne)
- la localisation précise des récepteurs D2-like ciblés (1 l.)
- un exemple de DCI de molécules de ce type utilisée en thérapeutique pour cette indication (1l.)

4) (1,5 point)

Le même type de médicament (même mécanisme action que le récepteur D2-like) est utilisé dans d'autres indications. Précisez ci-dessous :

- 2 autres indications thérapeutiques de ces médicaments (2 l. pour chaque indication)
- localisation précise des récepteurs D2-like ciblés pour ces indications (1 l. pour chaque)
- un exemple de DCI de molécule de ce type utilisée en thérapie pour ces indications (1 l. pour chaque)

5) (1,5 point)

Précisez ci-dessous la propriété physico-chimique indispensable que doivent posséder les médicaments cités dans la question 3 pour être efficaces. Indiquez à quoi sert cette propriété et pourquoi elle est indispensable dans le cas de ces médicaments. (1 l. pour la propriété et 7 l. pour l'intérêt)

Partie 2 : (4 pts)

Sous stimulation électrique, les artères mésentériques se contractent et les effets d'une substance A ont été étudiés sur cette réponse.

La substance A, qui ne pénètre pas dans la cellule, se lie à un récepteur à 7 domaines transmembranaires. Cette liaison induit une diminution intracellulaire d'AMPc, conduisant à une diminution de la force de contraction des artères stimulées électriquement. Cet effet de la substance A est supprimé en présence de yohimbine.

D'autre part, l'application seule (sans stimulation électrique) de la même concentration de la substance A contracte l'artère mésentérique.

Enfin, l'application de la yohimbine augmente la force de contraction des artères stimulées électriquement et bloque la contraction induite par la substance A seule.

1) (0,5 pt)

A votre avis, à quelle superfamille de récepteur se fixe la substance A ? (2 l.)

Quelle est la nature pharmacologique de cette substance A ? (1 l.)

2) Proposez le nom d'une molécule pour la substance A et le nom d'un récepteur compatible avec les données décrites dans l'énoncé. (0,5 pt, 1 l. chacun)

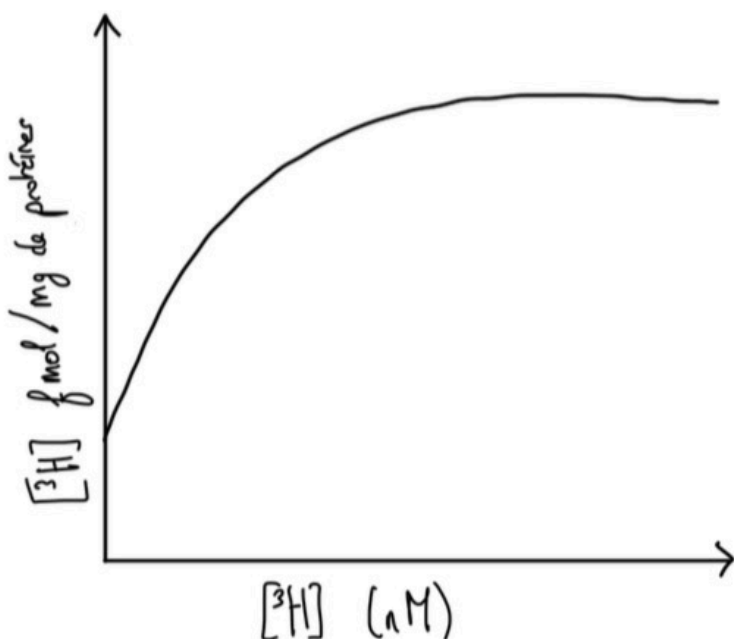
3) Précisez les propriétés pharmacologiques de la yohimbine. (0,5 pt)

4) (2,5 pts)

Représentez ci-dessous la/les localisation(s) du récepteur impliqué dans les effets observés et les voies de signalisation mises en jeu dans ces artères mésentériques.

Partie 3 : (4 pts)

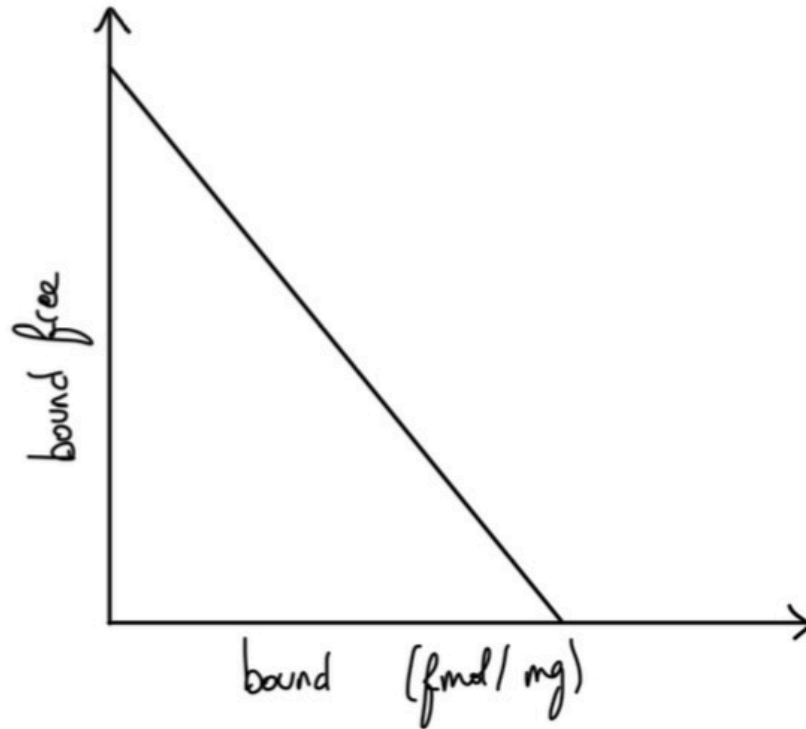
La figure 1 ci-dessous illustre la liaison spécifique (courbe de saturation) du composé $[^3\text{H}]$, un ligand du récepteur à la neurotensine, sur des fragments membranaires de cerveaux de rats.



1) (2 pts)

Citez les 2 paramètres caractéristiques de la liaison du composé [^3H]. Indiquez, pour chacun de ces paramètres sa définition (2 l.), sa valeur (1 l. pour chaque) approximative et sa signification (2 l.).

La figure 2 ci-dessous illustre les mêmes résultats selon un autre mode de représentation :



2) (1 pt)

Quel est le nom de cette représentation ? (1 l.)

Quel est son intérêt par rapport à la courbe de saturation ? (2 l.)

3) (1 pt)

Indiquez, en les pointant sur la figure 2, comment sont déterminés les 2 paramètres caractéristiques de la liaison du composé [^3H] à partir de cette représentation. (1 l.)

Partie 4 : (6 pts)

Complétez le tableau suivant :

cible	DCI	mécanisme d'action	utilisation thérapeutique
ex : récepteur muscarinique M3	ipratropium	antagoniste	bronchodilatateur
récepteur bêta-2 adrénergique			
	prazosine		
			antimigraineux
récepteur 5-HT3			
	vérapamil		
canaux K_{ATP}			
	fénofibrate		
	prednisolone		

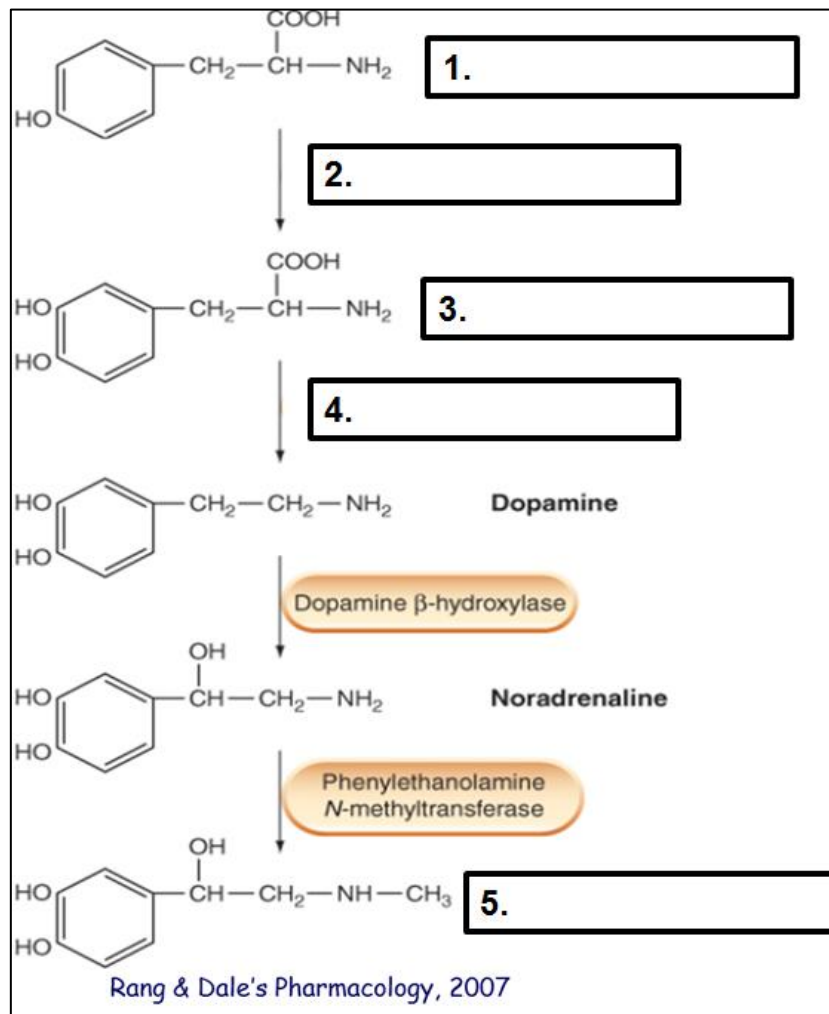
Université de Bordeaux
UFR des Sciences Pharmaceutiques
1^{er} cycle - DFGSP2
UE PL2.19 Sciences Pharmacologiques
Module 1 : Pharmacologie
Examen du 17 avril 2020 9h-9h45 (1^{ère} session)
Durée de l'épreuve : 45 min - ce sujet est rédigé sur 11 pages

RECOMMANDATIONS :

- Vérifiez que vous êtes bien en possession d'un sujet de 11 pages numérotées de 1 à 11 et comportant 3 Parties.
- Merci de répondre de façon concise mais précise aux questions posées en rédigeant votre réponse directement sur ce sujet dans les cadres-réponses prévus à cet effet, en respectant le nombre de lignes demandées (**Police Arial, Taille 12, Interligne 1,15**). Attention, les réponses hors des cadres ne seront pas prises en compte.

PARTIE 1 (pages 2 à 4) - 15 points

La dopamine et la noradrénaline ont des voies de synthèse communes dont le schéma vous est présenté ci-dessous.



Question 1 : (2,5 points)

Indiquez dans le cadre-réponse ci-dessous les éléments manquants de cette voie de synthèse numérotés de 1 à 5 sur le schéma : (1 ligne maximum pour chaque réponse)

Réponse :

1. Tyrosine
2. Tyrosine Hydroxylase
3. DOPA
4. DOPA décarboxylase
5. Adrénaline

Les transmissions dopaminergiques sont ciblées en thérapeutique, notamment en ciblant les récepteurs D₂-like.

Question 2 : (1,5 points)

Indiquez dans le cadre-réponse ci-dessous ce qu'on entend par récepteurs D₂-like (3 lignes maximum). Précisez également quelle structure et quel couplage a ce type de récepteurs (1 ligne maximum pour chaque réponse).

Réponse :

Récepteurs D₂-like :

Ce sont des récepteurs dopaminergiques. Il existe 3 sous types D₂, D₃, D₄. Ils sont présent en pré et en post synaptique. Ils ont une action inhibitrice en diminuant l'action des neuromédiateurs.

Structure : RCPG (7 domaines transmembranaires)

Couplage : Gi

Question 3 : (3 points)

Précisez dans le cadre-réponse ci-dessous les principales localisations des récepteurs D₂-like dans l'organisme (10 lignes maximum).

Réponse :

Les récepteurs D₂-like peuvent se trouver au niveau central en post synaptique, au niveau central pré synaptique et enfin au niveau périphérique.

Au niveau périphérique, on peut les retrouver au niveau de l'hypophyse pour inhiber la sécrétion de prolactine, au niveau du tube digestif, dans les cellules du tubule rénale, au niveau du cœur, du tube digestif au niveau post synaptique. Et en pré synaptique il y en a qui exerce un rétrocontrôle inhibiteur.

Question 4 : (1,5 points)

Les récepteurs D₂-like sont ciblés en thérapeutique dans le traitement de la maladie de Parkinson. Concernant cette indication précise, précisez dans le cadre-réponse ci-dessous : (1 ligne maximum pour chaque réponse)

- le mécanisme d'action des médicaments utilisés sur ces récepteurs
- la localisation précise des récepteurs D₂-like ciblés

- un exemple DCI de molécule de ce type utilisée en thérapeutique pour cette indication

Réponse :

Mécanisme d'action : agoniste des récepteurs D₂-like pour stimuler la sécrétion de dopamine.
Localisation des récepteurs : au niveau de la voie nigrostriée (thalamus)
Exemple DCI : bromocriptine

Question 5 : (1,5 points)

Le même type de médicaments (même mécanisme d'action sur les récepteurs D₂-like) est utilisé dans d'autres indications. Précisez dans le cadre-réponse ci-dessous : (1 ligne maximum pour chaque réponse)

- les deux autres indications thérapeutiques principales de ces médicaments
- la localisation précise des récepteurs D₂-like ciblés pour ces indications
- un exemple DCI de molécule de ce type utilisée en thérapeutique pour ces indications

Réponse :

Indications thérapeutiques : hyperprolactinémie, inhibition lactation et psychose (schizophrénie)
Localisation des récepteurs : voie tubéro-infundibulaire et voie méso-corticolimbique
Exemple DCI : cabergoline et tiapride

Question 6 : (2 points)

Précisez dans le cadre-réponse ci-dessous la propriété physico-chimique indispensable que doivent posséder les médicaments cités dans les questions 3 et 4 pour être efficaces. Indiquez à quoi sert cette propriété et pourquoi elle est indispensable dans le cas de ces médicaments. (8 lignes maximum)

Réponse :

Ces médicaments doivent être lipophiles pour pouvoir passer la barrière hémato-encéphalique afin de pouvoir agir au niveau central. En effet, pour passer les membranes il faut que les molécules soient lipophiles afin de pouvoir les traverser librement.

Question 7 : (3 points)

Si les médicaments cités dans les questions 3 et 4 ne sont pas sélectifs, ils pourraient également agir sur les récepteurs D₁-like et induire des effets indésirables. Précisez dans

le cadre-réponse ci-dessous quels pourraient être ces effets indésirables. (6 lignes maximum)

Réponse :

Si les médicaments ne sont pas sélectifs ils peuvent alors agir sur d'autres récepteurs se trouvant par exemple au niveau périphérique, et donc induire des effets indésirables en périphérie. Ils peuvent aussi se fixer au niveau central sur d'autres récepteurs comme par exemple D1-like.

En exemple d'effet indésirable nous avons le syndrome pseudo parkinsonien.

PARTIE 2 (pages 5 à 7) - 15 points

Le tableau ci-dessous résume les valeurs de K_i (en nM) obtenues pour une molécule nouvellement synthétisée (GSK-961081) et des molécules de référence déjà commercialisées (tiotropium, ipratropium). Ces données ont été obtenues sur des fractions de membranes plasmiques de cellules exprimant les récepteurs muscariniques humains (M_1 , M_2 , M_3 , M_4 , M_5)

Radioligand binding affinity estimates (K_i) of GSK-961081 and comparator drugs determined by displacement of [3 H]N-methyl scopolamine methyl chloride at M_1 - M_5 muscarinic receptor subtypes expressed in CHO-K1 cell membranes ($n = 4$ -28)

Data are expressed as mean \pm S.D.

Compound	K_i				
	hM ₁	hM ₂	hM ₃	hM ₄	hM ₅
	<i>nM</i>				
GSK-961081	6.4 \pm 1.8	1.4 \pm 0.4	1.3 \pm 0.3	5.4 \pm 1.3	65 \pm 23
Tiotropium	0.030 \pm 0.014	0.036 \pm 0.009	0.020 \pm 0.005	0.021 \pm 0.005	0.084 \pm 0.016
Ipratropium	1.4 \pm 0.5	0.8 \pm 0.2	0.7 \pm 0.2	1.0 \pm 0.4	3.0 \pm 1.1

Question 1 : (1 point)

Indiquez par quel type d'expériences ces données ont- été obtenues. (2 lignes maximum)

Réponse :

Question 2 : (3 points)

Donnez la définition du paramètre K_i (3 lignes maximum), le principe de sa détermination (8 lignes maximum) et sa signification (4 lignes maximum)

Réponse :

Définition :

Ki est la constante d'inhibition.

Principe de sa détermination :

Elle est obtenue mathématiquement grâce à la CI50 dans une étude par compétition dans une étude spécifique.

La formule pour la déterminer est la suivante :

$$KI = CI50 / (1 + [L^*]/KD)$$

Signification :

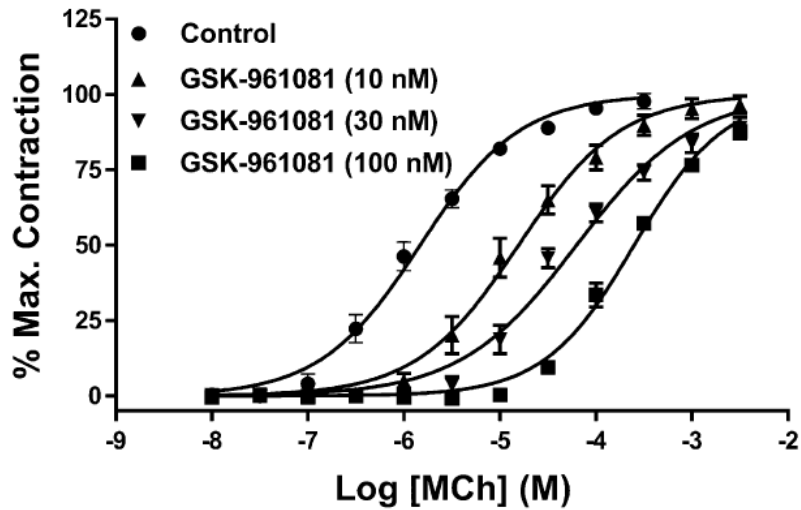
Elle correspond à l'inhibition des liaisons pour un récepteur.

Question 3 : (2 points)

A partir des données de ce tableau, quelles conclusions pouvez-vous tirer concernant le profil de la molécule GSK-961081 ? (8 lignes maximum)

Réponse :

La figure ci-dessous illustre l'effet de concentrations croissantes d'un agoniste des récepteurs muscariniques, la métacholine (MCh, un analogue de l'acétylcholine) sur la contraction de la trachée de cobaye. L'effet de la métacholine a été étudié en absence (control) et en présence de différentes concentrations de GSK-961081 (10, 30 ou 100 nM).



Question 4 : (2 points)

Quel paramètre pourrait être déterminé pour évaluer la puissance de la métacholine ? (3 lignes maximum). Déterminez la valeur approximative de ce paramètre (1 ligne maximum).

Réponse :

Paramètre :
CE50 pourrait être déterminée.

Valeur approximative : $CE50 = E_{max}/2 = 100/2 = 50M$

Question 5 : (3 points)

Quelles informations complémentaires apportent cette figure quant au profil pharmacologique de la molécule GSK-961081 ? Justifiez votre réponse. (6 lignes maximum)

Réponse :

Question 6 : (2 points)

Quel paramètre pourrait être déterminé pour quantifier l'effet de la molécule GSK-961081? (3 lignes maximum). Précisez le nom de la représentation qui permettrait de déterminer ce paramètre. (1 ligne maximum)

Réponse :

Paramètre : Pa2 qui est le log changé de signe de la concentration en antagoniste compétitif qui nécessite le doublement de la concentration d'agoniste pour obtenir le même effet qu'en absence d'antagoniste.

Nom de la représentation : représentation de Schild

Question 7 : (2 points)

Quelles perspectives d'indications thérapeutiques proposez-vous pour la molécule GSK-961081? (3 lignes maximum)

Réponse :

PARTIE 3 (pages 8 à 11) - 10 points

Merci de répondre aux 10 QCM ci-dessous en indiquant dans les cadres-réponses proposés le(s) numéro(s) de la (des) réponse(s) que vous considérez comme JUSTE(S)

Le barème utilisé est le suivant : (1 point par QCM)

1 point pour la totalité des réponses correctes

0,5 point si une erreur (oubli ou faute)

0,2 point si deux erreurs

0 si plus de deux erreurs

QCM 1 :

Les médicaments actuellement commercialisés en France qui ciblent des récepteurs à activité tyrosine-kinase intrinsèque (RTK) peuvent être :

1. des anticorps bloquants dirigés contre l'agoniste du RTK
2. des anticorps bloquants dirigés contre le RTK lui-même
3. des antagonistes
4. des inhibiteurs de leur activité tyrosine-kinase
5. des inhibiteurs des voies de signalisation en aval des RTK

Réponse(s) juste(s) :

1 2 4 5

QCM 2 :

Les récepteurs nucléaires :

1. sont toujours localisés dans le noyau
2. modulent la transcription de gènes lorsqu'ils sont activés
3. sont tous des récepteurs orphelins
4. comptent parmi eux des récepteurs qui sont la cible des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens
5. qui s'hétérodimérisent avec le récepteur RXR sont déjà fixés à l'ADN au repos, et leur activité est bloquée en conditions basales par l'interaction avec des corépresseurs

Réponse(s) juste(s) :

2 4

QCM 3 :

Concernant les récepteurs histaminergiques :

1. Les récepteurs H₁ sont des RCPG couplés à des protéines G_s
2. Les récepteurs H₂ sont des RCPG couplés à des protéines G_q
3. Les récepteurs H₃ sont des RCPG couplés à des protéines G_{i/o}
4. Les récepteurs H₁ sont la cible de médicaments antiallergiques
5. Les récepteurs H₁ sont la cible de médicaments antiulcéreux

Réponse(s) juste(s) :

3 4

QCM 4 :

Concernant les canaux, les pompes et les transporteurs ioniques :

1. Leur capacité de transfert ionique est comparable

2. Les transporteurs ioniques peuvent transporter des ions contre leur gradient de concentration, grâce à leur activité ATPase
3. La structure de la sous-unité α des canaux sodiques voltage-dépendant et celle des canaux calciques voltage-dépendant présente beaucoup de similitudes
4. Les canaux potassiques hERG sont la cible de médicaments destinés à traiter les torsades de pointe
5. Le cycle activation / inactivation des canaux sodiques voltage-dépendant et des canaux calciques voltage-dépendant présente beaucoup de similitudes

Réponse(s) juste(s) :

3 4 5

QCM 5 :

Concernant les canaux, les pompes et les transporteurs ioniques :

1. Les différentes familles de bloqueurs des canaux calciques voltage-dépendant (Ca_v) présentent une affinité comparable pour les différents états des canaux
2. Les glinides et les sulfamides hypoglycémiant (sulfonylurées) ont pour cible moléculaire les canaux K_{ATP} des cellules β -pancréatiques
3. Les glinides et les sulfamides hypoglycémiant (sulfonylurées) activent les canaux K_{ATP} des cellules β -pancréatiques
4. Les inhibiteurs de Na^+/K^+ ATPase augmentent la fréquence cardiaque
5. Les inhibiteurs de Na^+/K^+ ATPase sont des pro-drogues, activées en milieu acide

Réponse(s) juste(s) :

2 4

QCM 6 :

Concernant les récepteurs adrénergiques :

1. Les récepteurs β_1 sont des RCPG couplés à des protéines G_s
2. Les récepteurs β_2 sont des RCPG couplés à des protéines G_q
3. Les récepteurs α_1 sont des RCPG couplés à des protéines $G_{i/o}$
4. Les récepteurs α_1 sont la cible de médicaments antihypertenseurs
5. Les récepteurs β_2 sont la cible de médicaments bronchodilatateurs

Réponse(s) juste(s) :

1 4 5

QCM 7 :

Concernant les récepteurs adrénergiques :

1. Les différents sous-types de récepteurs β peuvent être présynaptiques sauf pour les récepteurs β_1
2. L'activation des récepteurs β_3 bloque la lipolyse des adipocytes
3. L'activation des récepteurs β_1 cardiaques stimule le courant ionique I_f
4. L'activation des récepteurs α_2 inhibe la contraction de la cellule musculaire lisse vasculaire
5. Le blocage des récepteurs β_2 augmente la glycogénolyse des cellules hépatiques

Réponse(s) juste(s) :

3 5

QCM 8 :

Concernant les transmissions adrénergiques :

1. Certains médicaments antidépresseurs ciblent les monoamines oxydases (MAO) en stimulant leur activité
2. L'éphédrine inverse le fonctionnement du NET (norepinephrine transporter)
3. Les amphétamines bloquent l'activité des monoamines oxydases (MAO) et du VMAT (vesicular mono amine transporter).
4. La cocaïne bloque le fonctionnement du NET (norepinephrine transporter)
5. L' α -méthyltyrosine augmente la synthèse adrénergique par stimulation de la tyrosine hydroxylase.

Réponse(s) juste(s) :

2 4

QCM 9 :

Concernant la sérotonine :

1. Sa synthèse peut être inhibée sélectivement par un inhibiteur de décarboxylase
2. Elle peut être synthétisée dans les plaquettes
3. Elle peut être synthétisée dans les cellules pariétales de l'estomac
4. Le récepteur 5-HT₃ est un récepteur-canal à perméabilité cationique
5. L'activation des récepteurs 5-HT₂ induit une diminution du calcium cytosolique

Réponse(s) juste(s) :

2 3 4

QCM 10 :

Concernant la pharmacologie des récepteurs sérotoninergiques :

1. Des antagonistes sélectifs des récepteurs 5-HT₃ sont utilisés dans le traitement de la crise de migraine
2. Les molécules de la famille des triptans sont des antagonistes sélectifs des récepteurs 5-HT₃
3. La fluoxétine est un inhibiteur de MAO-A utilisée comme antidépresseur
4. Les inhibiteurs de MAO-A induisent une augmentation sélective de la sérotonine dans la fente synaptique
5. L'inhibition de MAO-A induit un fonctionnement en mode inverse du transporteur membranaire de la sérotonine

Réponse(s) juste(s) :

2 3 4 5

Un médicament est administré à la dose de 2g. L'équation traduisant les variations des concentrations plasmatiques (mg/l) en fonction du temps (h) est la suivante : $C(t) = 60e^{-0.06t} - 60e^{-0.16t}$ (modèle A)

Ce même médicament est administré par une autre voie à la dose de 500mg. L'équation traduisant les variations des concentrations plasmatiques (mg/l) en fonction du temps (h) est la suivante : $C(t) = 20e^{-0.06t}$ (modèle B)

? Question 1**Question à réponse unique**

A quel modèle compartimental répond le modèle A?

A - Mono-compartimental voie orale

B - Bi-compartimental voie orale

C - Mono-compartimental intra-veineux

D - Bi-compartimental voie orale avec Tlag

E - Bi-compartimental intra-veineux

Un médicament est administré à la dose de 2g. L'équation traduisant les variations des concentrations plasmatiques (mg/l) en fonction du temps (h) est la suivante : $C(t) = 60e^{-0.06t} - 60e^{-0.16t}$ (modèle A)

Ce même médicament est administré par une autre voie à la dose de 500mg. L'équation traduisant les variations des concentrations plasmatiques (mg/l) en fonction du temps (h) est la suivante : $C(t) = 20e^{-0.06t}$ (modèle B)

Question 1

Question à réponse unique

A quel modèle compartimental répond le modèle A ?

- A - Mono-compartimental voie orale
- B - Bi-compartimental voie orale
- C - Mono-compartimental intra-veineux
- D - Bi-compartimental voie orale avec Tlag
- E - Bi-compartimental intra-veineux

✓ Réponse enregistrée

Question 2

Question à réponse unique

A quel modèle compartimental répond le modèle B ?

- A - Bi-compartimental voie orale
- B - Mono-compartimental intraveineux
- C - Mono-compartimental intraveineux avec Tlag
- D - Bi-compartimental intraveineux
- E - Mono-compartimental voie orale

✓ Réponse enregistrée

Question 3

Question à réponses multiples

Calculer le temps de demi-vie d'élimination

A - 11.55 heures

B - 4.3 heures

C - 4.33 heures

D - 11.55

E - 11.6 heures

Réponse enregistrée

Question 4

Question à réponses multiples

Calculer le temps de demi-vie de résorption

A - 11.55 heures

B - 4.3 heures

C - 4.33 heures

D - 11.6 heures

E - 4.33

Réponse enregistrée

Question 5**Question à réponses multiples**

Calculer le volume apparent de distribution initial

A - Uniquement calculable à partir du modèle B

B - 25 litres

C - $\frac{Dose}{C_0}$

D - 33.3 litres

E - Ce volume est petit car inférieur à 1 l/kg

Réponse enregistrée

Question 6**Question à réponses multiples**

Concernant l'étape de distribution

A - Le volume apparent de distribution est un volume théorique

B - Les principes actifs, acides faibles, sont soumis dans certaines conditions à un risque important d'interaction médicamenteuse par déplacement de leurs sites de fixation

C - Un volume de distribution supérieur à 1 L/kg (environ 80 litres) peut traduire une distribution intracellulaire du principe actif

D - La fixation dite de « type 2 » correspond à la fixation du principe actif sur la sérum albumine humaine

E - Le volume apparent de distribution permet de quantifier la distribution

Réponse enregistrée

Question 7**Question à réponses multiples**

Calculer la clairance totale du médicament

A - CL totale = $VAD \times K_{el}$

B - CL totale = 25 ml/min

C - CL totale = 1.5 ml/min

D - CL totale = $\frac{VAD}{K_{el}}$

E - CL totale = 1.5 l/h

Réponse enregistrée

Question 8**Question à réponses multiples**

Concernant l'étape d'élimination

A - Le foie est un organe capable de métaboliser et d'excréter

B - Les enzymes du cytochrome P450 (CYP450) sont des enzymes microsomales responsables de réaction dites de fonctionnalisation

C - L'étape de conjugaison est nécessaire à l'excrétion urinaire des principes actifs car elle permet de diminuer leur hydrophilie

D - La métabolisation des principes actifs consiste à préparer leur élimination

E - L'excrétion urinaire comprend plusieurs mécanismes nécessitant au préalable la filtration glomérulaire

Réponse enregistrée

Question 9**Question à réponses multiples**

Concernant l'étape d'élimination

- A - La filtration glomérulaire est le seul mécanisme intervenant dans la définition de la clairance rénale
- B - La valeur normale du débit de filtration glomérulaire est de 300 ml/min.
- C - La clairance totale est la somme de la clairance rénale et de la clairance non rénale
- D - La clairance hépatique est le produit de la clairance de métabolisation hépatique et de la clairance biliaire
- E - La clairance rénale est le produit de la clairance totale et de la fraction de principe actif éliminée par les urines

✓ Réponse enregistrée

Question 10**Question à réponses multiples**

Calculer l'aire sous la courbe de zéro à l'infini à partir du modèle B

- A - 333
- B - Elle se calcule avec la formule suivante : $\frac{d}{dt}$
- C - 333 mg/l.h
- D - Elle se calcule avec la formule suivante : $\int_0^{\infty} C(t) dt$
- E - 33 mg/l.h

✓ Réponse enregistrée

Question 11**Question à réponses multiples**

Calculer l'aire sous la courbe de zéro à l'infini à partir du modèle A

A - 62.5 mg/l.h

B - 625

C - 625 mg/l.h

D - Elle se calcule avec la formule suivante : $\int_0^{\infty} C(t) dt$

E - Elle se calcule avec la formule suivante : $\frac{d}{dt}$

 Réponse enregistrée

Question 12**Question à réponses multiples**

Concernant l'étape de résorption

A - Il existe un temps de demi-vie de résorption qui caractérise la vitesse de résorption

B - Le mécanisme principal impliqué au niveau de la résorption est la diffusion facilitée

C - La dissolution du principe actif est une des trois étapes limitant la résorption

D - Pour calculer la biodisponibilité absolue, le principe actif doit exister sous une forme à tester et sous forme injectable dite de référence

E - La biodisponibilité correspond à la fraction intacte de médicament qui arrive dans la circulation générale

 Réponse enregistrée

Question 13

Question à réponses multiples

Quels sont les facteurs limitant la résorption?

A - Le flux sanguin intestinal

B - L'effet de premier passage intestinal

C - La dissolution du principe actif

D - L'adsorption du principe actif

E - La vidange gastrique

Réponse enregistrée

Question 14**Question à réponses multiples**

Concernant la biodisponibilité

- A - Elle peut être absolue
- B - C'est le paramètre pharmacocinétique qui quantifie la résorption
- C - Elle est influencée par l'effet de premier passage intestinal
- D - Elle peut être relative
- E - Elle est influencée par le cycle entéro-hépatique

Réponse enregistrée

Question 15**Question à réponses multiples**

Calculer la biodisponibilité absolue du médicament

- A - Elle se calcule avec la formule suivante : $\frac{AUC_{vo}}{AUC_{iv}}$
- B - On ne peut pas la calculer
- C - 0.47 soit 47%
- D - 1.88 soit 188%
- E - Elle se calcule avec la formule suivante : $\frac{AUC_{vo}}{AUC_{iv}} \times \frac{Dose_{iv}}{Dose_{vo}}$

Réponse enregistrée

Question 1

Question à réponses multiples

Quels sont les objectifs de l'enseignement de pharmacie clinique ?

- A - Utiliser des connaissances pour un mauvais usage des produits de santé.
- B - Utiliser des connaissances pour un usage optimal des produits de santé
- C - Prendre en compte le patient dans le cadre de l'analyse
- D - Analyser les connaissances concernant les produits de santé
- E - Synthétiser des connaissances concernant les produits de santé

 Réponse enregistrée

Question 2

Question à réponses multiples

Quels sont les objectifs de l'enseignement de pharmacie clinique ?

- A - Evaluer des connaissances
- B - Actualiser des connaissances
- C - Utiliser des connaissances pour un usage médico-économique des produits de santé
- D - Transformer du savoir utile en savoir utilisable
- E - Permettre la compréhension et l'explication

Question 3

Question à réponses multiples

Quels sont les risques pouvant entraîner une comorbidité ?

A - Sédentarité

B - Diabète

C - Hypertension artérielle

D - Obésité

E - Tabac

 Réponse enregistrée

Question 4

Question à réponses multiples

Concernant la courbe dose-effet


A - Un principe actif puissant signifie qu'il est efficace à forte dose

B - Se présente sous la forme d'une sigmoïde

C - Permet de calculer l'effet maximum

D - Plus la dose augmente plus l'effet augmente

E - Au plan thérapeutique l'effet est plus important que la puissance

 Réponse enregistrée

Question 5

Question à réponses multiples

Concernant la courbe dose-effet

- A - La résultante est une courbe en U inversée
- B - Permet de calculer une concentration pour laquelle l'effet observé est maximal
- C - Intègre les différentes courbes d'effets indésirables en fonction du pourcentage de l'effet observé
- D - Intègre la courbe efficacité en fonction des concentrations
- E - Intègre la courbe de l'inefficacité en fonction des concentrations

Réponse enregistrée

Question 6

Question à réponses multiples

Concernant la marge thérapeutique

- A - Est également appelée fenêtre thérapeutique
- B - Est un intervalle de confiance statistique
- C - Est un intervalle de concentrations
- D - Est dite étroite si la concentration maximale et la concentration toxique sont proches
- E - Est défini par une concentration maximale qui correspond au seuil d'efficacité

Réponse enregistrée

Question 7

Question à réponses multiples

Question 7

Question à réponses multiples

L'effet indésirable est le résultat d'une interaction complexe entre

- A - Le médicament
- B - Des facteurs intrinsèques pouvant modifier la réponse du médicament
- C - Aucun de ces facteur
- D - Le malade
- E - Les facteurs physiopathologiques du malade

Réponse enregistrée

Question 8

Question à réponses multiples

Les effets indésirables :

- A - Doivent être bien différenciés des « adverse effects »
- B - Ne concernent pas les placebos
- C - Peuvent être retardés
- D - Peuvent être liés aux propriétés pharmacologiques
- E - Sans relation avec les propriétés pharmacologiques

Réponse enregistrée

Question 10

Question à réponses multiples

Les effets indésirables liés aux propriétés pharmacologiques (2)

A - Certains patients sont dits « hyper-réactifs ».

B - Ne sont pas conditionnés par le terrain du patient.

C - Peuvent être corrigés par ajustement thérapeutique.

D - Sont conditionnés par les antécédents du patient.

E - Concernent tous les patients.

Réponse enregistrée

Question 11

Question à réponses multiples

Les effets indésirables non liés aux propriétés pharmacologiques (1)

A - Sont imprévisibles.

B - Sont hétérogènes dans leur manifestation.

C - Sont graves.

D - Sont indépendants de la dose.

E - Sont fréquents.

Réponse enregistrée

Question 12

Question à réponses multiples

Les effets indésirables non liés aux propriétés pharmacologiques (2)

- A - Concernent tous les patients
- B - La réaction se manifeste à toute nouvelle exposition
- C - Sont des réactions idiosyncrasiques
- D - Sont des réactions immuno-allergiques
- E - Imposent le plus souvent l'arrêt du traitement

✓ Réponse enregistrée

Question 13

Question à réponses multiples

Les facteurs favorisant les effets indésirables

- A - Consommation répétée de tabac
- B - La stabilité physico-chimique du principe actif
- C - Facteurs génétiques : hydroxylation lente ou rapide
- D - Insuffisance cardiaque
- E - Consommation répétée d'alcool

✓ Réponse enregistrée

Question 14

Question à réponses multiples

Les interactions médicamenteuses :

A - Sont d'ordre pharmacodynamique au même niveau que celles d'ordre pharmacocinétique.

B - Sont essentiellement d'ordre pharmacocinétique.

C - Certaines interactions sont positives.

D - La plupart donne lieu à des précautions d'emploi.

E - Ne modifie que l'intensité de l'effet thérapeutique.

Réponse enregistrée

Question 15

Question à réponses multiples

Les interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique :

A - Concernent les médicaments susceptibles de modifier le pH urinaire.

B - Concernent les médicaments susceptibles de modifier le pH gastrique.

C - L'inhibition enzymatique est un mécanisme de compétition.

D - Concernent uniquement la phase de distribution.

E - L'induction enzymatique est un mécanisme génétique.

2ème Année de Pharmacie.

UE PL2.19 SPH : Sciences Pharmacologiques.

1ère Session - Mai 2018

MODULE I : Pharmacologie.

PARTIE I : (7 points)

Dans leur article paru en 2011 dans le *Journal of Pharmacological and Experimental Therapeutics*, Raddatz et collaborateurs étudient une nouvelle molécule, le composé **CEP-26401**. Dans des expériences préliminaires, ils démontrent que ce composé agit sur l'un des récepteurs de l'histamine.

Les auteurs réalisent des expériences de liaison spécifique (expériences de compétition) afin de déterminer l'affinité du composé CEP-26401 pour les différents sous-types de récepteurs de l'histamine. Les résultats de ces expériences sont exprimés en pourcentage de liaison d'un ligand radiomarqué en présence de fortes concentrations du composé CEP-26401 (ligand compétiteur) et sont présentés dans le Tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1

Récepteur testé	% de la liaison d'un ligand radiomarqué en présence du composé CEP-26401
H1	91 ± 13 (soit environ 9% d'inhibition de la liaison)
H2	96 ± 10 (soit environ 4% d'inhibition de la liaison)
H3	2 ± 8 (soit environ 98% d'inhibition de la liaison)
H4	99 ± 8 (soit environ 1% d'inhibition de la liaison)

Question 1 : Au vu des résultats présentés dans le Tableau 1, indiquez le récepteur de l'histamine sur lequel se fixe préférentiellement le composé CEP-26401. Justifiez brièvement votre réponse. (2 points - 12 lignes)

Question 2 : Indiquez brièvement pour le récepteur de l'histamine mis en évidence dans la question précédente : (2 points)

- le type de protéine G avec lequel ce récepteur est couplé. (1 ligne)
- sa fonction principale. (3 lignes)
- en quoi il pourrait être intéressant de cibler ce récepteur en thérapeutique. (4 lignes)

Les auteurs réalisent ensuite des expériences afin de déterminer l'activité du composé CEP-26401 sur le récepteur de l'histamine mis en évidence dans la question précédente. Ils réalisent des expériences à l'aide d'un agoniste de référence du récepteur étudié, le composé RAMH. Les résultats représentent l'activité du récepteur considéré (exprimée en unités arbitraires -UA-) et sont présentés dans le Tableau 2 présenté en page suivante.

Tableau 2

Expérience	Activité du récepteur (UA)
Sans stimulation	50,9 ± 4,5
+ CEP-26401	0,1 ± 3,9
+ RAMH	98,5 ± 10,7
+ RAMH + CEP-26401	0,9 ± 3,4

Question 3 : Le Tableau 2 permet d'identifier deux activités pharmacologiques bien distinctes du composé CEP-26401 sur le récepteur de l'histamine étudié. Indiquez ces deux propriétés en vous justifiant brièvement. (3 points - 15 lignes)

PARTIE II : (8 points)

Des études préliminaires ont montré qu'une molécule X était un agoniste entier de l'un des récepteurs adrénergiques. La molécule X est maintenant étudiée sur un canal déférent isolé de rat monté dans un système de cuve à organe isolé. Ce canal est fortement muscliculé et innervé par le système sympathique. Des stimulations électriques à l'aide d'électrodes des terminaisons nerveuses sympathiques présentes dans la préparation peuvent être réalisées.

Les effets de la molécule X injectée dans la cuve, en présence ou en absence de stimulation électrique, sur la contraction des cellules musculaires lisses du canal déférent sont indiqués dans le tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3

N° expérience	Protocole	Tension du muscle lisse du canal déférent
	Aucune stimulation	0 g
A	Injection de X (10^{-6} M) sans stimulation électrique	0,8 g
B	Stimulation électrique seule	2,2 g
C	Injection de X (10^{-6} M) avec stimulation électrique	0,8 g

Question 1 : Expliquez pourquoi la stimulation électrique à l'aide d'électrodes des terminaisons nerveuses sympathiques présentes dans la préparation induit la contraction des cellules musculaires lisses du canal déférent (sans préciser les voies de signalisation impliquées). (2 points - 9 lignes)

Question 2 : D'après les résultats obtenus dans le Tableau 3, indiquez le récepteur ciblé par la molécule X, sachant que c'est un agoniste entier de l'un des récepteurs adrénergiques. Justifiez brièvement votre réponse (sans préciser les voies de signalisation impliquées). (2 points - 9 lignes)

Question 3 : Représenter à l'aide d'un schéma la voie de signalisation impliquée dans les effets de la molécule X au cours de l'expérience A du tableau 3. (2 points)

Question 4 : Représenter à l'aide d'un schéma la voie de signalisation impliquée dans les effets de la molécule X au cours de l'expérience C du tableau 3 (2 points).

PARTIE III : (5 points)

Compléter le tableau ci-dessous en indiquant pour chaque ligne les données manquantes : cible pharmacologique, nom DCI d'une molécule, mécanisme d'action et/ou exemple d'utilisation thérapeutique. (0,25 points par case)

Un exemple vous est donné dans le tableau.

Cible	DCI	Mécanisme d'action	Utilisation thérapeutique
<i>Ex : Récepteur histaminique H₂</i>	<i>ranitidine</i>	<i>antagoniste</i>	<i>Anti-ulcéreux</i>
Canal calcique Ca(v1,2)			
Canal potassique			
	Ondansétron		
H ⁺ / K ⁺ ATPase			
Acétylcholinestérase			

MODULE II : Pharmacocinétique et Pharmacie Clinique.

PARTIE I : Pharmacocinétique et Pharmacie Clinique.

Entourez la (les) proposition(s) exacte(s) sur la copie.

1. Concernant les propositions suivantes relative à la résorption digestive des médicaments, la ou lesquelles sont exacte(s) :

- a) Elle est modifiée au cours de la grossesse.
- b) Elle peut être modifiée suite à la prise d'un autre médicament modifiant le pH gastrique.
- c) Elle est augmentée lors d'une augmentation du transit intestinal.
- d) Elle est indépendante de l'effet de premier passage hépatique.
- e) Elle peut être modifiée par la prise de nourriture.

2. Parmi les propositions suivantes, la ou laquelle(s) est(sont) exacte(s) ? La biodisponibilité des médicaments :

- a) Renseigne sur la résorption du médicament.
- b) Dépend de la liaison du médicament aux protéines plasmatiques.
- c) Dépend de l'effet de premier passage hépatique.
- d) Dépend des propriétés physico-chimiques du médicament.
- e) Dépend de la clairance totale du médicament.

3. Parmi les propositions suivantes, la ou laquelle(s) est(sont) exacte(s) ?

- a) Un médicament substrat de la P-gP peut voir sa diffusion tissulaire augmentée en présence d'un inhibiteur de la P-gP.
- b) Chez les patients souffrant d'hypoalbuminémie, la fraction active des médicaments peut être diminuée.
- c) Les médicaments ayant un taux de fixation aux protéines plasmatiques élevé présentent un plus grand risque d'interactions médicamenteuses.
- d) Chez les patients insuffisants hépatiques, la distribution tissulaire peut être modifiée par hypoalbuminémie.
- e) Un taux de fixation aux protéines plasmatiques > 50% est considéré comme étant élevé.

4. Parmi les propositions suivantes, la ou laquelle(s) est(sont) exacte(s) ? Le phénomène de fixation des médicaments aux protéines plasmatiques :

- a) Favorise leur diffusion tissulaire.
- b) Met en jeu le plus souvent l'albumine.
- c) Tend à diminuer leur clairance d'élimination plasmatique.
- d) Peut expliquer les modifications d'activité lors d'associations médicamenteuses
- e) Est un phénomène réversible.

5. Parmi les propositions suivantes, la ou laquelle(s) est(sont) exacte(s) ? Les médicaments acides faibles :

- a) Se fixent principalement à l'albumine.
- b) Se fixent principalement à l' α glycoprotéine acide.
- c) Leur fixation aux protéines plasmatiques est de forte affinité.
- d) Leur fixation aux protéines plasmatiques n'est pas saturable.
- e) Leur fixation aux protéines plasmatiques est réversible.

6. Parmi les propositions suivantes, la ou laquelle(s) est(sont) exacte(s) ? Le phénomène d'induction enzymatique :

- a) Nécessite un temps d'exposition à un agent inducteur.
- b) Est un mécanisme saturable.
- c) Est irréversible à l'arrêt de l'exposition à l'agent inducteur.
- d) Se traduit par une diminution de la demi-vie du médicament.
- e) Diminue les réaction de biotransformation hépatique.

7. Parmi les propositions suivantes, la ou laquelle(s) est(sont) exacte(s) ?

- a) La filtration glomérulaire est un processus d'élimination saturable.
- b) Seule la fraction libre des médicaments peut être éliminer par la filtration glomérulaire.
- c) La sécrétion tubulaire est un processus d'élimination saturable.
- d) La résorption tubulaire peut être modifiée par des médicaments modifiants le pH urinaire.
- e) Une fonction rénale normale est assimilée à une clairance de la créatinine de l'ordre de 120 ml/min.

8. Parmi les propositions suivantes, la ou laquelle(s) est(sont) exacte(s) ? La clairance de la créatinine permet d'apprécier :

- a) La filtration glomérulaire.
- b) La résorption tubulaire.
- c) La sécrétion tubulaire.
- d) Le pouvoir de concentration des urines.
- e) La sévérité d'une insuffisance rénale chronique.

9. Parmi les propositions suivantes, la ou laquelle(s) est(sont) exacte(s) ? La concentration plasmatique d'un médicament peut être à dose égale plus élevée chez une personne âgé en raison de :

- a) La réduction du métabolisme hépatique.
- b) L'augmentation de la résorption tubulaire.
- c) Une polymédication.
- d) Une baisse de la filtration glomérulaire.
- e) Une augmentation du transit digestif.

10. Parmi les propositions suivantes, la ou laquelle(s) est(sont) exacte(s) ? Soit un médicament A fortement métabolisé par CYP450-3A4, les conséquences sur la pharmacocinétique et la clinique du médicament A résultant de cette association sont :

- a) Une diminution des concentrations plasmatiques en médicament A.
- b) Une augmentation des concentrations plasmatiques en métabolite.
- c) Une augmentation du temps de demie vie d'élimination plasmatique du médicament A.
- d) Un risque de perte d'efficacité du médicament A.
- e) Un risque d'augmentation de la toxicité liée au médicament A.

11. Parmi les propositions suivantes, la ou laquelle(s) est(sont) exacte(s) ? On désire administrer un médicament très fortement métabolisé au niveau hépatique par les isoformes du CYP450 chez une personne âgée :

- a) La posologie sera systématiquement augmentée par rapport à la posologie standard de l'adulte.
- b) La posologie sera probablement diminuée par rapport à la posologie standard de l'adulte.
- c) Il n'y a aucune raison de s'attendre à une modification de la pharmacocinétique de ce médicament.
- d) On privilégiera les molécules ayant une demie vie d'élimination courte au sein de la même famille pharmaco-thérapeutique.
- e) Un suivi thérapeutique des concentrations est systématiquement mis en place.

12. Parmi les propositions suivantes, la ou laquelle(s) est(sont) exacte(s) ? Soit une association entre un médicament A qui est une prodrogue fortement métabolisée par le CYP 2D6 et un médicament B inhibiteur du CYP 2D6, on peut d'attendre à :

- a) Une interaction médicamenteuse d'ordre pharmacocinétique par compétition.
- b) Une diminution du métabolisme du médicament A.
- c) Une augmentation des concentrations plasmatiques en médicament A.
- d) Une augmentation de l'effet thérapeutique du médicament A.
- e) Une diminution de l'effet thérapeutique du médicament A.

13. On désire administrer un traitement antibiotique dont l'activité bactéricide est dite "temps dépendant" c'est à dire que l'activité bactéricide est corrélée au temps passé au-dessus d'une concentration minimale (CMI). Quelle(s) modalité(s) d'administration vous paraît la plus appropriée ?

- a) Perfusion unique journalière (bolus).
- b) Perfusion continue.
- c) Voie orale unique journalière indépendamment du temps de demi-vie.
- d) Voie orale en plusieurs prises par jour.
- e) Une dose de charge peut être envisagée à la mise en route du traitement.

14. Parmi les propositions suivantes, concernant la pharmacocinétique des médicaments, la ou lesquelles(s) est(sont) exacte(s) ? :

- a) Un important taux de fixation du médicament aux protéines circulantes (>90%) est toujours à l'origine d'interactions médicamenteuses.
- b) Le débit sanguin influence la distribution tissulaire des médicaments.
- c) Elle permet d'apprécier les cibles thérapeutiques de médicament.
- d) Elle est étudiée dès les études de phase I du dossier AMM.
- e) Elle permet à elle seule de prévoir les interactions médicamenteuses potentielles.

15. Parmi les propositions suivantes, la ou laquelle(s) est(sont) exacte(s) ? Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) :

- a) Est systématiquement proposé dès qu'une interaction médicamenteuse est suspectée.
- b) Concerne essentiellement les médicaments à marge thérapeutique étroite.
- c) Repose sur l'existence d'une relation concentration/effet.
- d) A pour but d'optimisation de la posologie d'un traitement.
- e) Peut permettre dans certains cas de s'assurer de l'observance du traitement.

PARTIE II : Pharmacocinétique.

CALCULATRICE AUTORISÉE

Un médicament est administré par voie orale à la dose de 2000 mg. L'équation traduisant les variations de concentrations plasmatiques (mg/L) en fonction du temps (h) est :

$$C(t) = 50e^{-0,08t} - 50e^{-0,14t}$$

Question 1 : A quel modèle compartimental obéit ce médicament ?

Question 2 : Calculer les demi-vies d'absorption et d'élimination.

Le même médicament est administré par voie intraveineuse à la dose de 500 mg donne des variations de concentrations plasmatiques (mg/L) en fonction du temps (h) répondant à l'équation :

$$C(t) = 10e^{-0,08t}$$

Question 3 : Calculer le volume initial de distribution.

Question 4 : Calculer la clairance totale.

Question 5 : Calculer la biodisponibilité absolue de la forme orale.

PARTIE III : Pharmacie Clinique.

Donner les caractéristiques, les origines et les conditions d'apparitions des effets indésirables liés aux effets pharmacologiques. (20 lignes)

SPH module 1

Première session mai 2015

Exercice 1 : canaux calciques voltage dépendants Ca_v

- Cycle d'activation en 5 lignes maximum (schéma recommandé)
- $Ca_v 1.2$: leur localisation et leur action (ce qu'ils induisent dans la cel) leurs effets
- Citer 2 médicaments qui agissent sur la sous-unité alpha des Ca_v , leurs effets et indications thérapeutiques
Verapamil (famille des phénylalkylamines), nifédipine

Exercice 2 : pharmacométrie

Tableau avec 3 molécules A B C et leurs K_i pour des récepteurs béta-adrénérique, sérotoninergique et muscarinique à l'Ach

- Définir le K_i et comment on le détermine.
- Citer une molécule de référence pour les récepteurs HT3 à la sérotonine et une molécule de référence pour les récepteurs muscariniques à l'Ach.
- On souhaite développer un médicament bétabloquant (antagoniste des récepteurs béta adrénériques), déterminer quelle est la meilleure molécule à utiliser à partir des données du tableau.

Exercice 3 : récepteur H2 à l'histamine

- 1) - Décrire d'un point de vue structural
 - à quels effecteurs ils sont couplés
 - voie de signalisation intra cellulaire
 - leur localisation dans l'organisme (précise et unique)
au niveau basal des cellules épithéliales de l'estomac
- 2) citer 2 antagonistes des récepteurs H2 à l'histamine (DCI) avec leurs effets et leurs indications thérapeutiques

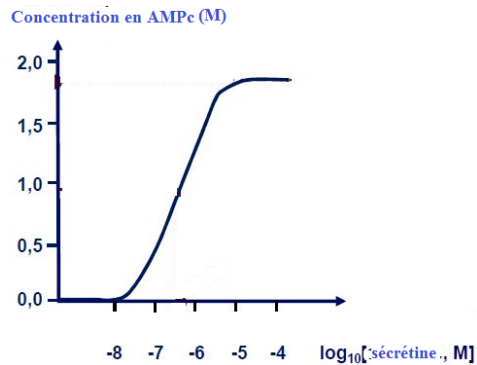
Le sujet a été ramassé. L'ACEPB n'est pas responsable de la formulation des phrases ou des possibles erreurs.

SPH 2016 session 1 – sujets ramassés

Pharmacologie module 1 (merci Inès 😊)

EXO1 (14pts)

1. Les récepteurs à la sécrétine sont des récepteurs à sept domaines transmembranaires. A quelle superfamille ces récepteurs décrits appartiennent ? (1pt)
2. Définir les paramètres pharmacologiques dans cette expérience et les indiquer sur les courbes, préciser les valeurs trouvées. (4pts)



3. Conclure à partir de cette expérience le couplage et justifier. (2pts)
4. Tracer les courbes effet-concentration en présence de l'antagoniste réversible en concentrations croissantes. Citer et définir le paramètre pour quantifier l'effet de cet antagoniste. (3pts)
5. AMPc augmente pendant un certain temps et puis diminue malgré la stimulation des récepteurs. La diminution implique la phosphorylation des récepteurs à la sécrétine induite par la sécrétine elle-même. Nommer et définir ce phénomène. (2pts)
6. La phosphorylation des récepteurs à la sécrétine est bloquée par une molécule H89. Cette molécule est un inhibiteur de PKA. Cet effet de composée est logique ? Justifier. (2pts)

EXO2 (6pts)

	DCI	Mécanisme	Utilisation thérapeutique
Récepteur D2-like			
Acétylcholinestérase			
Canal Ca ²⁺			
MAO			
Récepteur à sérotonine			
Transporteur membranaire			

Pharmacie clinique et Pharmacocinétique module 2

Il faut bosser aussi PACES en 2A.

1. Définir la biotransformation et ses étapes des médicaments et expliquer l'induction et l'inhibition enzymatique. (1 page)
2. PK : Modèle bicompartimental (IV), tracer les courbes et les schémas + exercices sur les formules
3. Marge thérapeutique : définition + tracer la courbe
4. Courbe efficacité-toxicité : tracer les courbes + expliquer chacune

2^{ème} année Pharmacie - session de Juin 2012

UE Sciences Pharmacologiques

MODULE I : PHARMACOLOGIE

Durée de l'épreuve : 40 min

2 pages

Répondez sur une copie différente pour chaque module.

EXERCICE 1 (10 points)

Le tableau ci-dessous résume les valeurs de pA_2 obtenues avec différents antagonistes compétitifs des récepteurs β -adrénergiques (récepteurs β_1 et récepteurs β_2). Les expériences ont été réalisées sur des cœurs et des segments de bronches isolées de rat. L'effet étudié est soit une augmentation de la force de contraction du cœur (effet dû à la stimulation des récepteurs β_1 -adrénergiques) soit la dilatation des bronches (effet dû à la stimulation des récepteurs β_2 -adrénergiques).

	pA_2 cœur (β_1)	pA_2 bronches (β_2)
Propranolol	8,5	8,9
C	10,4	9,7
D	7,9	4,1

Question 1 : *Nommer l'effet induit par l'activation des récepteurs β_1 -adrénergiques conduisant à une augmentation de la force de contraction du cœur. Précisez quelles cellules cardiaques sont impliquées dans cet effet. Dessinez la voie de signalisation activée par les récepteurs β_1 -adrénergiques dans ces cellules conduisant à cet effet. (5 points)*

Question 2 : *Discuter la puissance et la sélectivité des antagonistes étudiés. (3 points)*

Question 3 : *Quelle(s) molécule(s) choisiriez-vous pour développer un médicament s'opposant à une stimulation excessive du cœur ? Justifiez. (2 points)*

EXERCICE 2 (5 points)

Expliquez, en 15 lignes maximum, le mécanisme général du fonctionnement d'un récepteur nucléaire de classe III (récepteurs aux hormones stéroïdes).

EXERCICE 3 (5 points)

Citez le nom (DCI) et une utilisation thérapeutique d'un :

- antagoniste des récepteurs nicotiques musculaires ;
- antagoniste sélectif des récepteurs α_1 -adrénergiques ;
- agoniste des récepteurs EP₃ des prostanoides ;
- inhibiteur non sélectif des cyclo-oxygénases ;
- antagoniste sélectif des récepteurs H₁ de première génération.

2^{ème} année Pharmacie - session de Juin 2012

UE Sciences Pharmacologiques

MODULE II : PHARMACIE CLINIQUE ET PHARMACOCINETIQUE

Durée de l'épreuve : 40 min

1 page.

Répondez sur une copie différente pour chaque module.

EXERCICE 1 : Pharmacie Clinique

1. **Avantages et inconvénients de la voie orale pour l'administration de médicaments.**
2. **Définir la tolérance pharmacologique et donner ses caractéristiques.**

EXERCICE 2 : Pharmacocinétique

1. **Définir ce que l'on appelle une « pharmacocinétique linéaire ».**
Comment s'assure-t-on que la pharmacocinétique d'un médicament est linéaire ?
2. Un médicament est administré par voie intraveineuse à la dose de 100 mg en 1 fois.
La surface sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps est de 350 mg/l h⁻¹.
Quelques jours après l'administration par voie intraveineuse, le même médicament est administré par voie orale à la dose de 400 mg en 1 fois. La surface sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps est de 540 mg/l h⁻¹.
Calculer la biodisponibilité de la forme orale et interpréter cette valeur.
3. Un médicament présente une demi-vie de 3 heures et une clairance totale de 7,5 l/h.
Quelle est la dose à administrer par voie intra-veineuse directe pour obtenir d'emblée une concentration de 25 mg/l ?
Ce même médicament doit être administré en perfusion à débit constant et on veut obtenir une concentration à l'équilibre à 25 mg/l.
Quel doit être le débit de perfusion de ce médicament ?

2^{ème} année Pharmacie - session de Juin 2012

UE Sciences Pharmacologiques

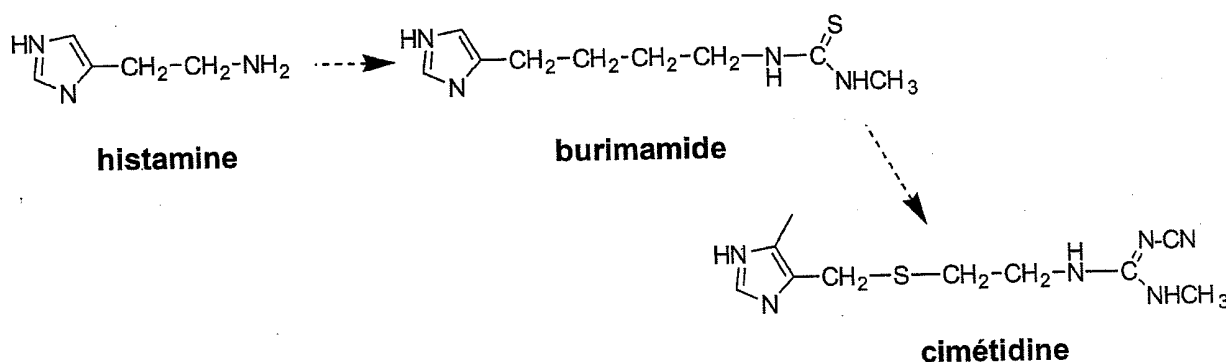
MODULE III : CHIMIE THERAPEUTIQUE

Durée de l'épreuve : 15 min

1 page

Répondez sur une copie différente pour chaque module.

La découverte de la cimétidine, chef de file des anti-histaminiques H₂ (antagonistes du récepteur histaminique H₂), s'est faite selon une démarche rationnelle.



1. A partir de l'histamine, quels grands types d'optimisation de structure ont été effectués pour arriver au burimamide puis à la cimétidine ?
2. Sachant que le burimamide et la cimétidine ont une bonne affinité pour les récepteurs H₂, quels groupes chimiques semblent importants pour préserver cette bonne affinité (vous pouvez les entourer sur le schéma) ?