

REVISIONS ED n°5

UE18 – Pharmacologie fondamentale

Professeurs

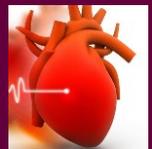
alain.gardier@universite-paris-saclay.fr
denis.david@universite-paris-saclay.fr
yann.pelloux@universite-paris-saclay.fr

veronique.leblais@universite-paris-saclay.fr

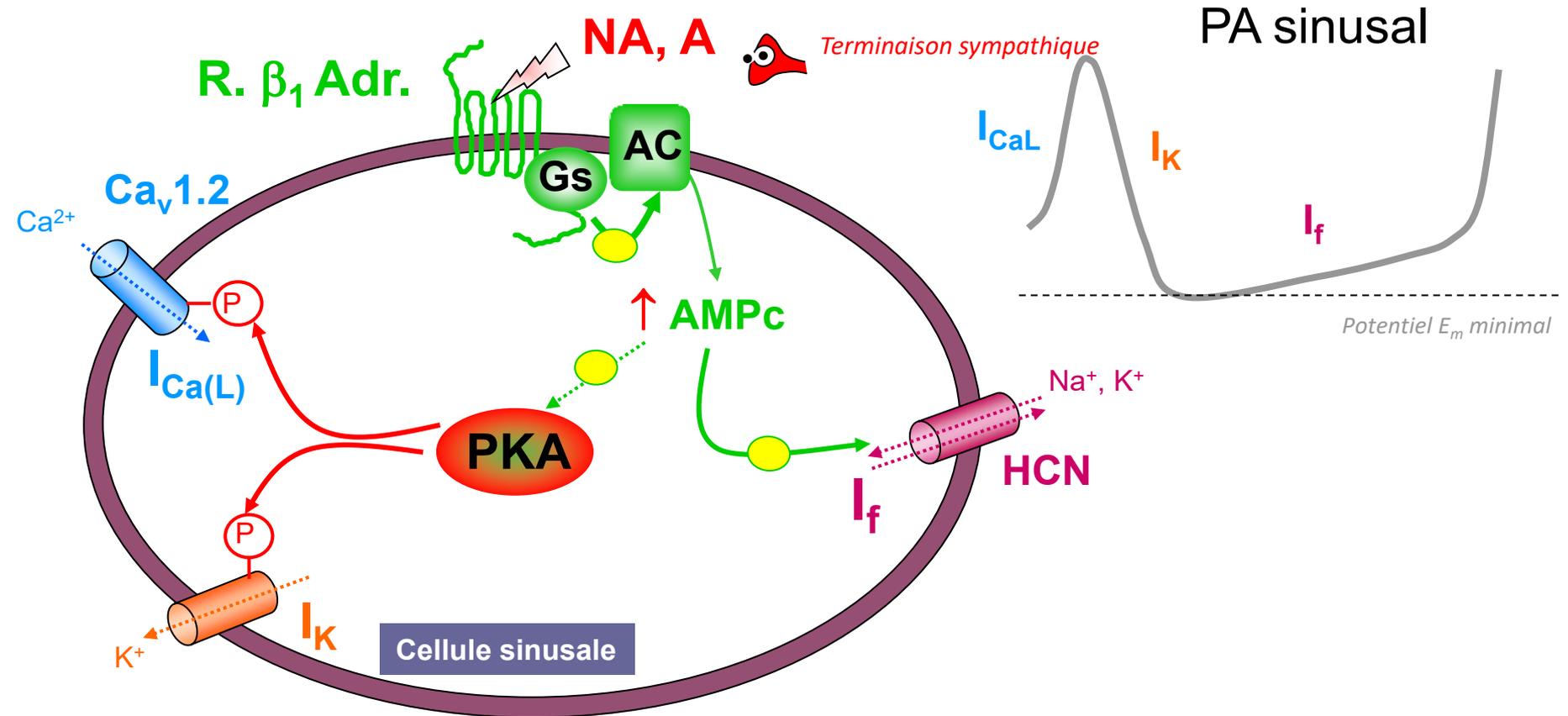
MCF

jean-philippe.guilloux@universite-paris-saclay.fr
laurent.tritschler@universite-paris-saclay.fr
sofia.cussotto@universite-paris-saclay.fr

boris.manoury@ universite-paris-saclay.fr
laetitia.pereira@ universite-paris-saclay.fr

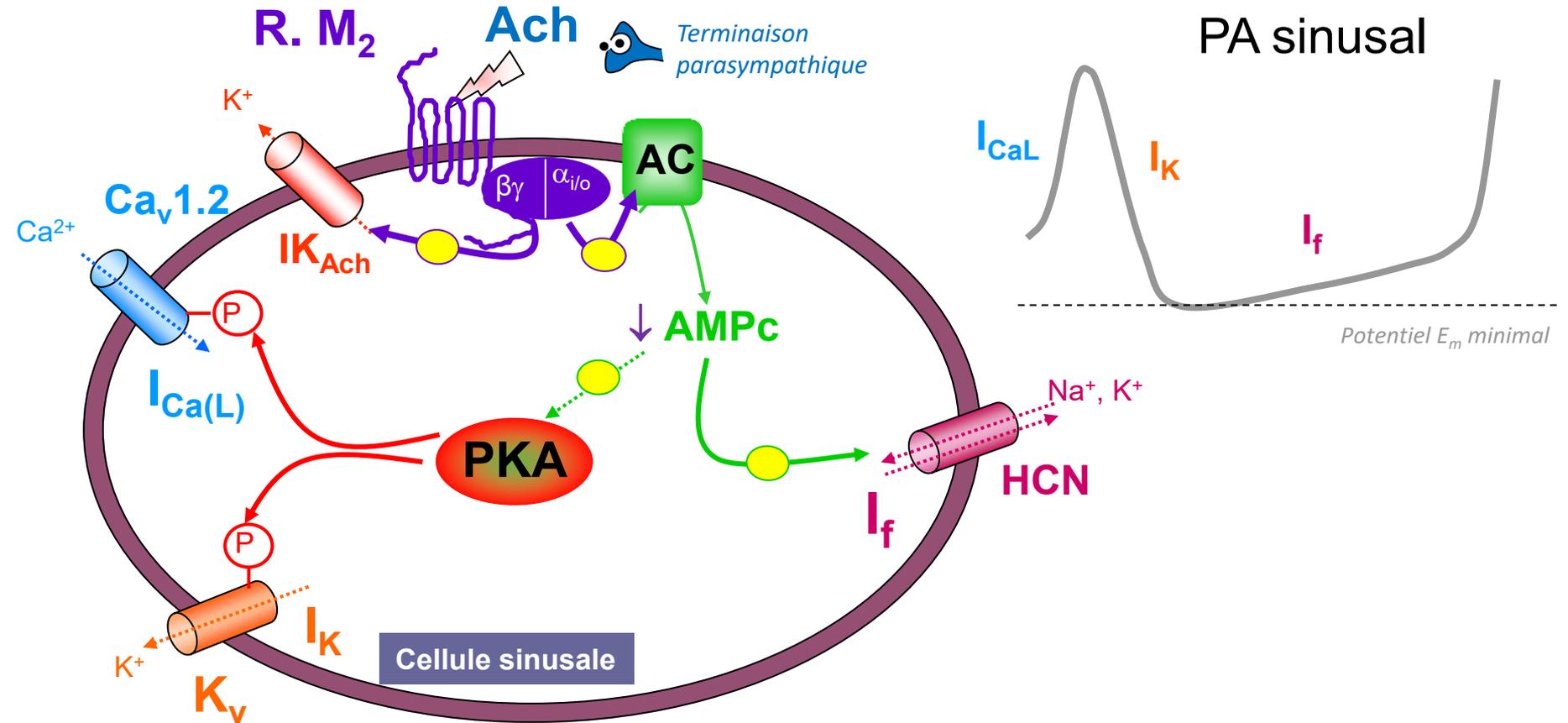


Contrôle de l'automatisme cardiaque par le système sympathique



Rappelez les effets d'une stimulation sympathique sur l'allure du PA dans le nœud sinusal.

Contrôle de l'automatisme cardiaque par le système parasympathique

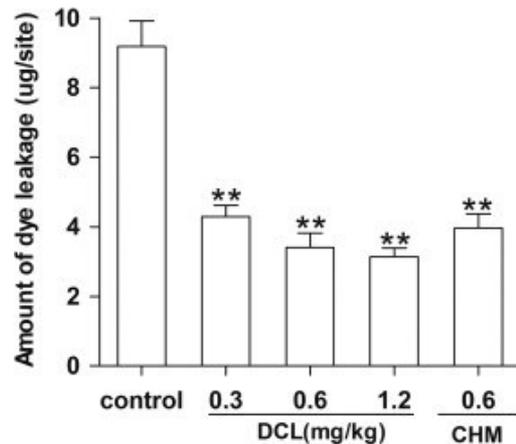


Rappelez les effets d'une stimulation parasympathique sur l'allure du PA dans le nœud sinusal.

Le système histaminergique : exemple expérimental (I)

Il est réalisé, chez le rat, des mesure de perméabilité capillaire. Le protocole consiste à mesurer la fuite capillaire d'un colorant (*dye*) bleu au niveau d'une papule (lésion cutanée) induite par l'injection i.v. d'histamine. Après sacrifice des animaux, on quantifie l'infiltration du colorant à la surface des papules.

En suivant ce protocole, on teste les effets du citrate de desloratadine (DCL), administré i.v. à plusieurs doses à différents groupes de rat, sur la perméabilité capillaire. Les effets sont comparés à ceux d'un antagoniste histaminergique : le maléate de chlorphénamine (CHM), administré à un autre groupe. Ces molécules sont administrées 5 min avant l'injection d'histamine.

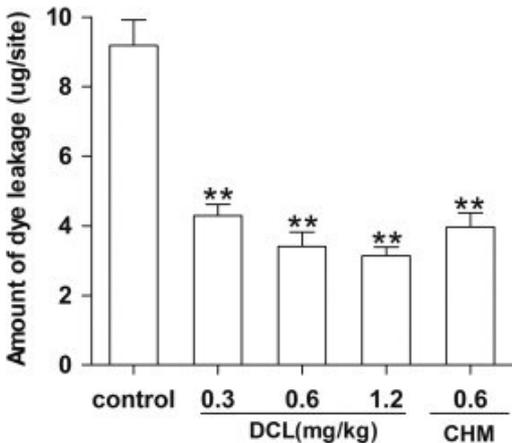
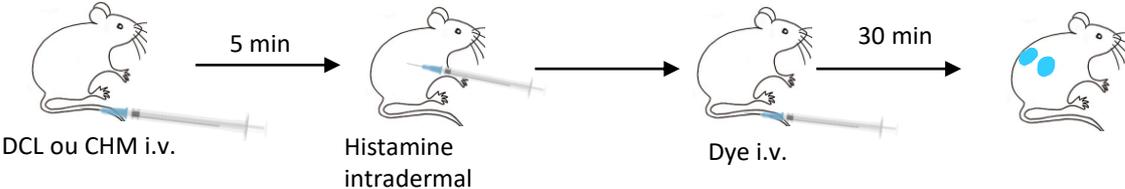


Effect of DLC on histamine-induced increased capillary permeability in rats. The animals were administered DLC (0.3 mg/kg, 0.6 mg/kg and 1.2 mg/kg) and CHM (0.6 mg/kg) intravenously. 5 min later, rats were injected with histamine (10 μ g/site) via the tail vein.**: $P < 0.01$ vs control group.

- Au regard du protocole expérimental utilisé, quel semble être le mécanisme d'action du DCL?
- Quel est l'intérêt du groupe de rats traités au CHM (maléate de chlorphénamine) ?
- Quel est selon vous le traitement réservé aux animaux du groupe « control » ?

Jie et al., *Eur. J. Pharmacol* 2015

Le système histaminergique : exemple expérimental (I)



- Au regard du protocole expérimental utilisé, quel semble être le mécanisme d'action du DCL?
- Quel est l'intérêt du groupe de rats traités au CHM (maléate de chlorphénamine) ?
- Quel est selon vous le traitement réservé aux animaux du groupe « control » ?

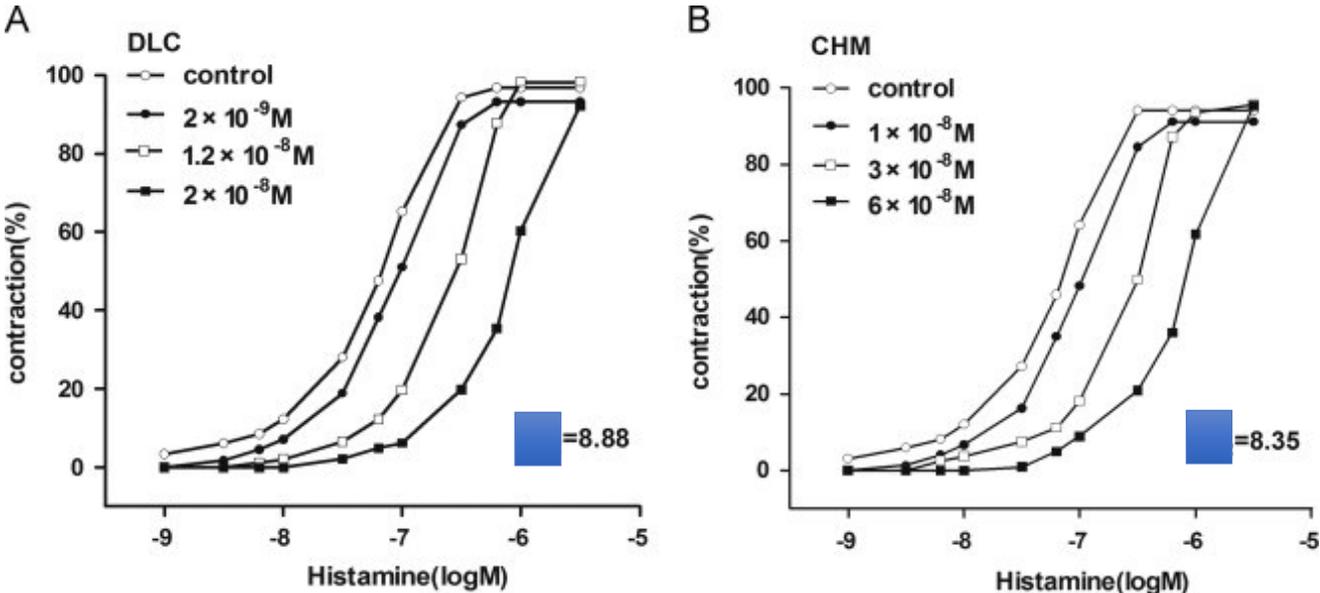
Effect of DLC on histamine-induced increased capillary permeability in rats. The animals were administered DLC (0.3 mg/kg, 0.6 mg/kg and 1.2 mg/kg) and CHM (0.6 mg/kg) intravenously. 5 min later, rats were injected with histamine (10 µg/site) via the tail vein.**: P < 0.01 vs control group.

Jie et al., *Eur. J. Pharmacol* 2015

Le système histaminergique : exemple expérimental (II)

On teste les effets de l'histamine sur la contraction de l'iléon isolé de cobaye administrée seule ou en présence de concentrations croissantes de DLC ou de CHM.

Jie et al., Eur. J. Pharmacol 2015



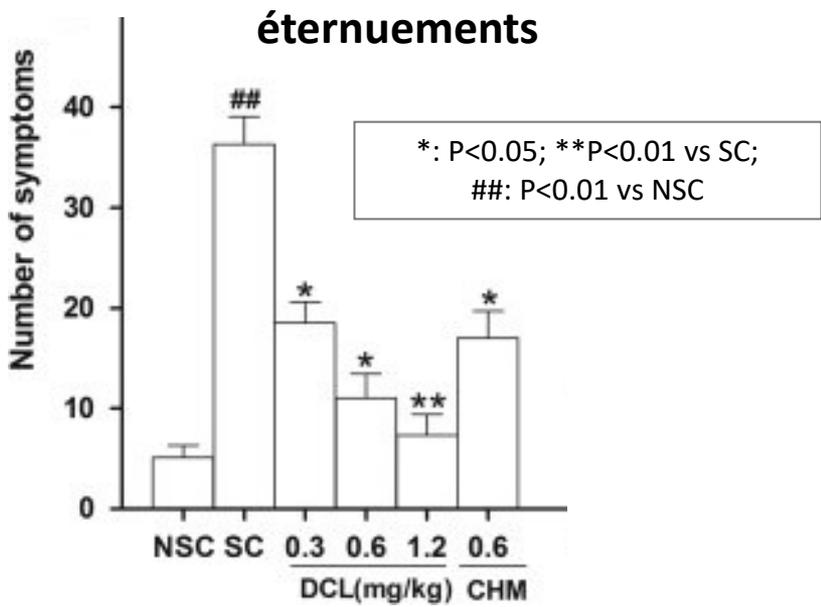
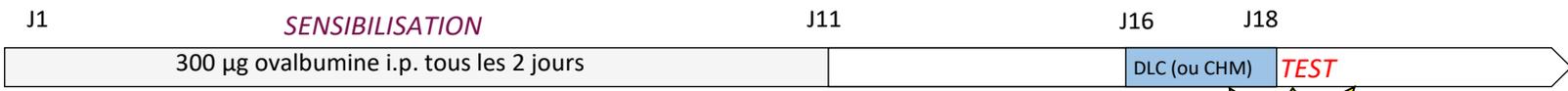
Effect of (A) desloratadine citrate disodium injection (DLC, ● 2×10⁻⁹ M, □ 1.2×10⁻⁸ M, ■ 2×10⁻⁸ M) and (B) chlorphenamine maleate injection (CHM, ● 1×10⁻⁸ M, □ 3×10⁻⁸ M, ■ 6×10⁻⁸ M) on histamine-induced contraction (○ control) on guinea pig isolated ileum.

- Quel est le paramètre masqué par les carrés bleus ?
- Que représente t-il ?
- Comment est-il calculé ?
- Que pouvez vous déduire de la valeur obtenue avec le DCL vis-à-vis du CHM ?

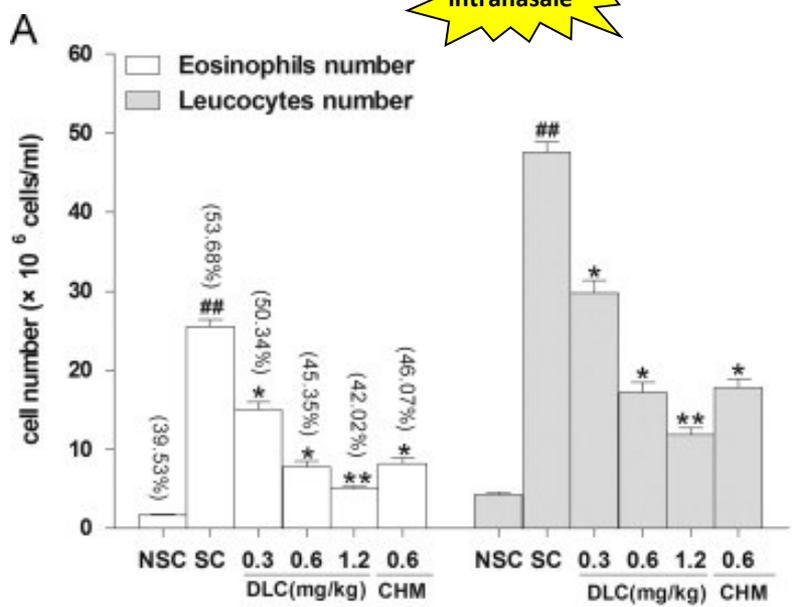
Le système Histaminergique : exemple expérimental (III)

Modèle experimental d'induction d'une allergie à l'ovalbumine

Jie et al., Eur. J. Pharmacol 2015



Effect of DLC on ovalbumin-induced sneezing in rats. NSC= non-sensitized ovalbumin challenged control. SC= ovalbumin-sensitized and challenged control.



Effect of DLC on inflammatory cellular infiltration in nasal lavage fluid. NSC=nonsensitized ovalbumin challenged control. SC=ovalbumin-sensitized and challenged control.

- Commentez ces résultats.
- Quel récepteur semble être la cible du DLC ?

Type de cible	Exemple de molécule	Mecanisme d'action	Application
MAO _A			
	Sélégiline		
SERT			
	Tolcapone		
R. M ₃		agoniste	
	Atenolol		
	Sétrons		
DAT			Hyperactivité infantile
	Imipramine		
	Réserpine		
R. 5-HT _{1B}			Migraine
R. α ₂ adrénergique			Glaucome
	Olanzapine		

Entraînement à partir d'annales...

Question 1

- Citez les principales enzymes nécessaires à la synthèse et la dégradation de la sérotonine. Précisez leur localisation cellulaire. Citez un exemple de médicament agissant sur une de ces étapes et son indication thérapeutique.

Question 2

- Citez 2 molécules présentant un effet anti-émétique sur des cibles distinctes (que vous mentionnerez) et leur mécanisme d'action.

Question 3

- Depuis 2018, on observe des tensions d'approvisionnement de SINEMET®. Que contient ce médicament ? Citez son mécanisme d'action et son indication thérapeutique. Quelle est la stratégie de remplacement proposée par l'ANSM pour pallier ce problème ?

Question 4

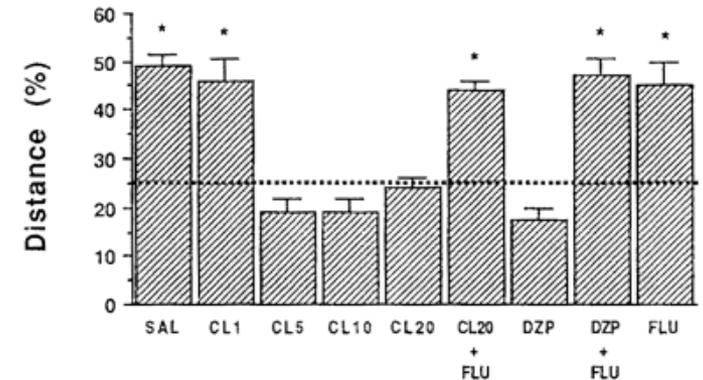
- A l'aide d'un schéma présentez les effets d'un antipsychotique typique ou atypique sur la prolactinémie.

Question 5

- Citez deux règles de prescription édictées par l'ANSM en Mai 2021 pour lutter contre le mésusage de la prégabaline LYRICA® et les cas d'addiction rapportés par les centres d'addicto-vigilance ? **(1 pt)**

Question 6

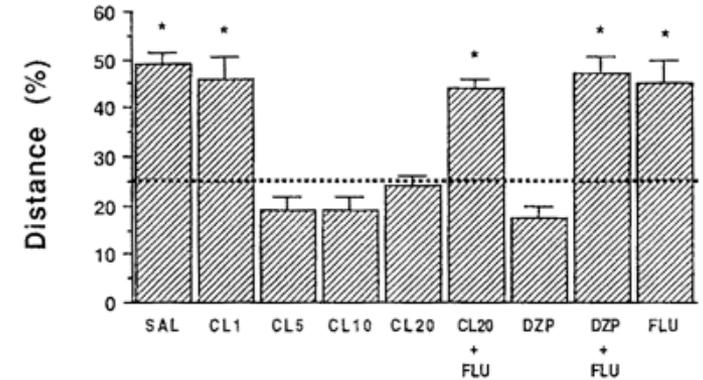
- La figure suivante représente des données issues du test de la Piscine de Morris. Pour analyser les données, la piscine est divisée en 4 quadrants. Le quadrant dans lequel est situé la plateforme est défini comme le quadrant correct.
- Après plusieurs sessions d'apprentissage, des rats sont traités avec du Diazepam (DZ) une molécule en développement le CL 218,812 (CL) à 4 doses (de 1 à 20 mg/Kg) et du Flumazenil (FLU).
- Après ce traitement les animaux sont testés dans la piscine de Morris et la proportion de la distance parcourue par les rats dans le quadrant correct est mesurée.
- **6a)** Que permet d'évaluer le test de la piscine de Morris ?
(0.5 pt)



* $p < 0,05$ vis à vis du hasard (25% de la distance totale passé dans le quadrant correct, qui est représenté par la ligne pointillée)

Question 6

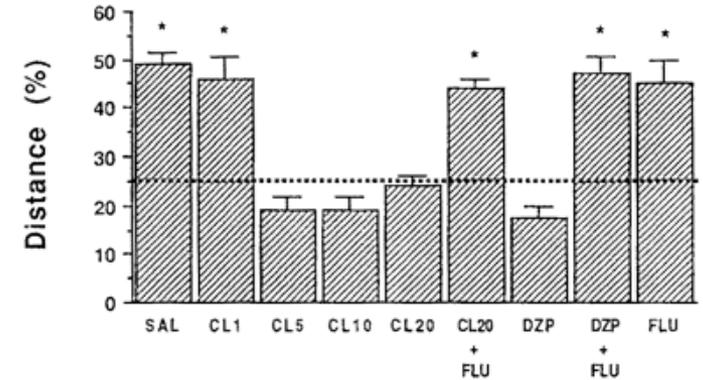
- **6b)** D'après vos observations quels sont les effets, la cible et la propriété pharmacologique du CL 218,812 ? A quelle classe médicamenteuse appartient la molécule CL 218,812 ? Justifiez votre réponse à partir des données expérimentales ci-dessus.



* $p < 0,05$ vis à vis du hasard (25% de la distance totale passé dans le quadrant correct, qui est représenté par la ligne pointillée)

Question 6

- **6c)** Proposez une autre expérience qui pourrait mettre en évidence un autre effet du CL 218,812. Comme vous avez identifié la classe à laquelle appartient cette molécule quels résultats comptez-vous obtenir dans cette nouvelle expérience ? **(0.5 pt)**



* $p < 0,05$ vis à vis du hasard (25% de la distance totale passé dans le quadrant correct, qui est représenté par la ligne pointillée)

Question 7

- Citez le principal effet indésirable récemment mis en évidence pour un coxib. A quelle famille de médicament appartient-il ? Citez un exemple de médicament. Citez un autre médicament ayant la même indication thérapeutique et pour lequel ce risque a également été observé. **(1.5 pt)**

Question 8

- Citez les propriétés pharmacologiques de l'aspirine les doses croissantes correspondantes.
(2.5 pt)

Question 9

- Citez les adaptations alimentaires liées à la prescription d'un glucocorticoïde ? Quels sont les quatre paramètres biologiques faut-il surveiller ? Citez un exemple de médicament. **(1.5 pt)**

Question 10

- Citez les principales contre-indications 1-absolues et 2-relatives des anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) **(1 pt)**

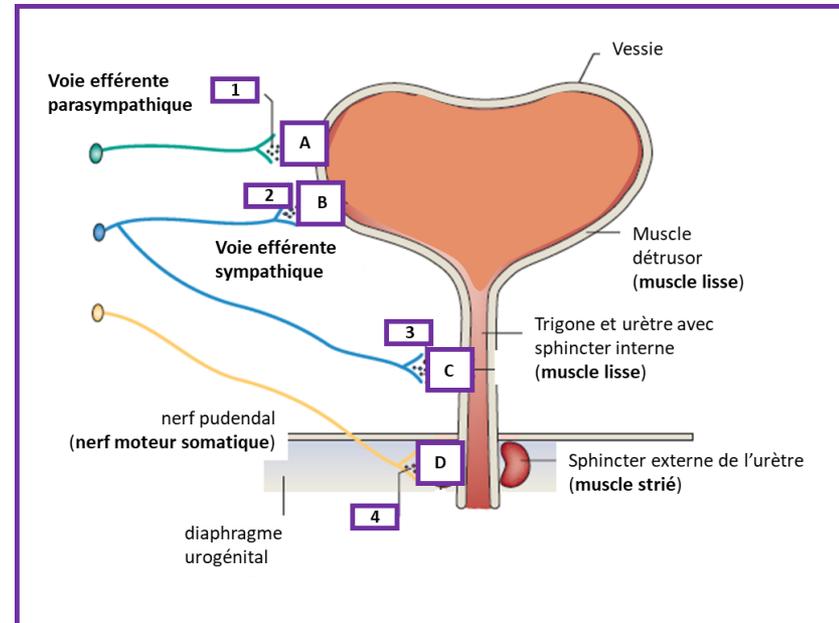
Question 11

- Complétez le tableau ci-dessous : **(1.5 pt : 0.5pt par colonne complète)**

	alimémazine THERALENE®	cétirizine ZYRTEC®	ranitidine AZANTAC®
Cible			
1 ^{ère} ou 2 ^{ème} génération			
Indication ?			
Traitement associé ? Si oui, préciser			
Passage de la BHE Oui ou Non ?			

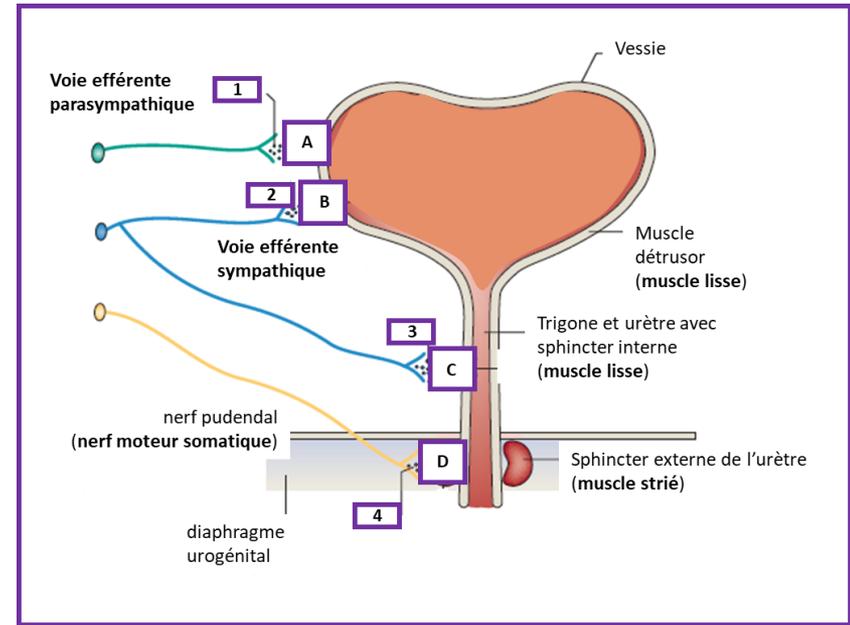
Question 12

- **Pharmacologie de la miction** : La figure suivante représente de manière schématique l'appareil urinaire inférieur féminin. Les muscles de la vessie et de l'urètre sont indiqués, ainsi que leur innervation par des fibres nerveuses efférentes. Les transmissions pharmacologiques impliquées sont codées de la manière suivante :
 - les **numéros 1 à 4** désignent les terminaisons axonales ;
 - les **lettres A-D** représentent les récepteurs post-synaptiques



Question 12

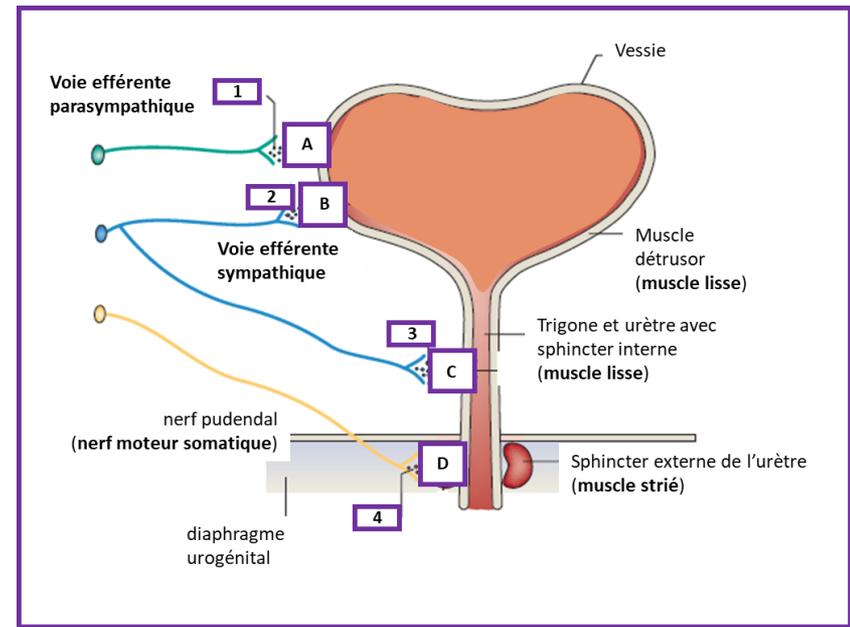
- Question 12a) Complétez le tableau suivant. (4 pt : 0.25pt par case)



Fibre nerveuse	Terminaison	Méiateur libéré	Récepteur	Type de muscle	Effet sur le muscle	Effet sur la miction (+ ou -)
parasympathique						
sympathique						
sympathique						
somatique						

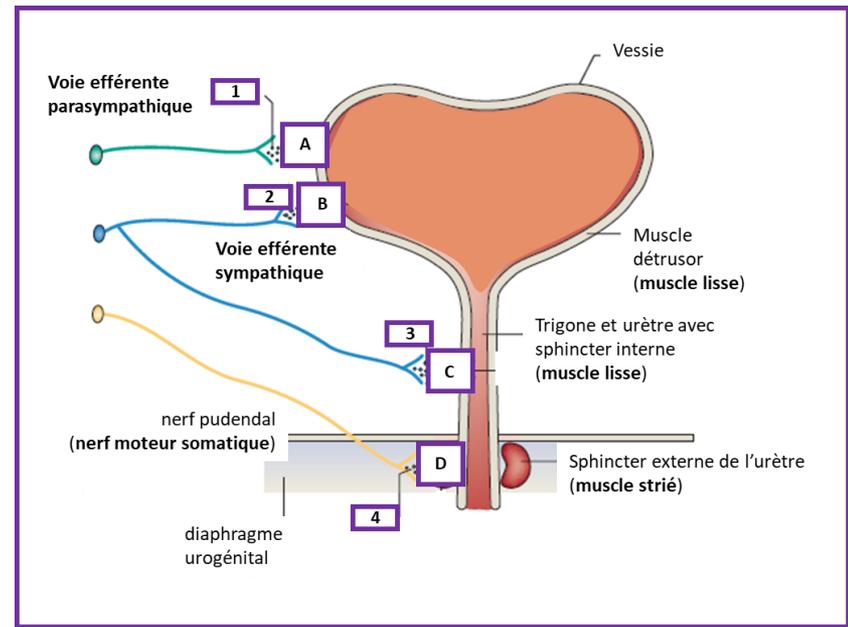
Question 12

- **Question 12b)** A partir des transmissions présentées, proposez deux moyens pharmacologiques pour stimuler la miction. Pour chacun, nommez une molécule pouvant produire cet effet. **(2 pt)**



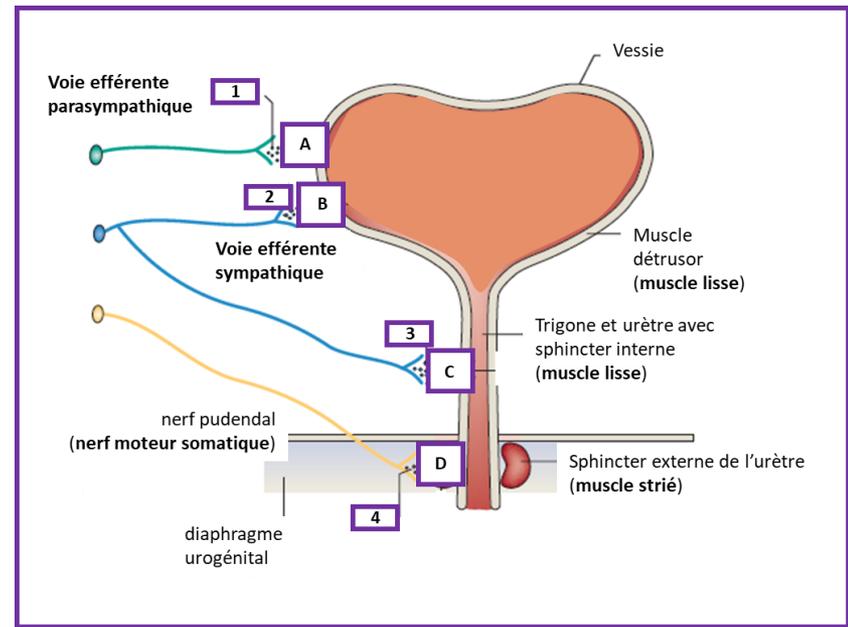
Question 12

- L'imipramine, un antidépresseur tricyclique est susceptible d'induire une rétention urinaire à cause de ses propriétés « atropiniques ».
- **Question 12c)** Rappelez les propriétés pharmacologiques primaires de l'imipramine responsables de ses effets antidépresseurs. **(1 pt)**



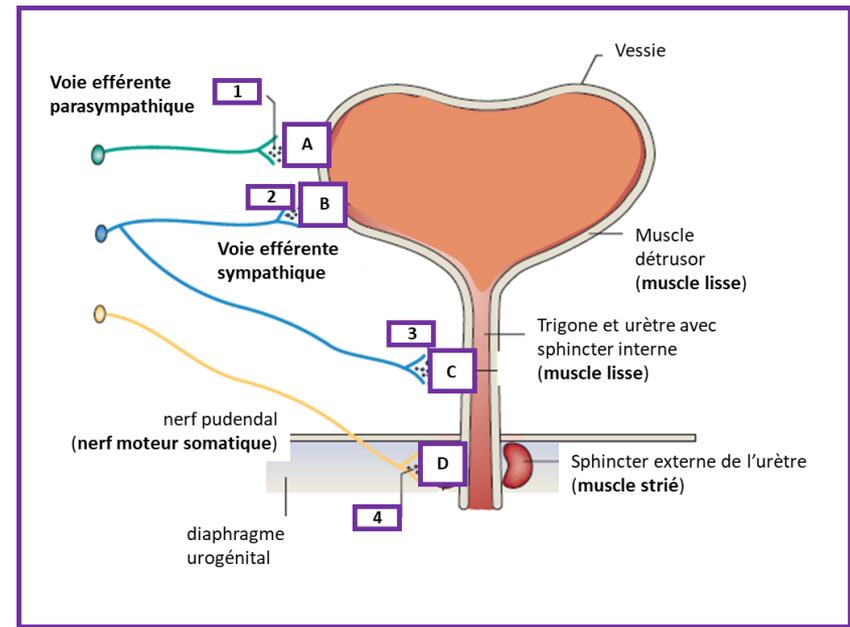
Question 12

- **Question 12d)** Expliquez comment les propriétés « atropiniques » de l'imipramine pourraient inhiber la miction. **(1 pt)**



Question 12

- Question 12^e) Mentionner deux autres effets périphériques que les propriétés « atropiniques » de l'imipramine pourraient produire sur l'organisme. (1 pt)



Question 13

- **Question 13a)** Complétez le tableau suivant, décrivant la voie de signalisation impliquée dans l'effet du tonus sympathique sur le tonus contractile d'un cardiomyocyte ventriculaire. (2 pt)

Méiateur	
Récepteur	
Couplage/Effecteur/2 nd messenger	
Canal calcique cible et effet observé sur l'activité de ce canal	
Effet sur le tonus contractile du cardiomyocyte	

Question 13

- **Question 13b)** Citez le nom d'un médicament agissant sur le canal calcique impliqué ci-dessus en détaillant son mécanisme d'action pharmacologique. Précisez son effet sur le tonus contractile du cardiomyocyte et indiquez une utilisation thérapeutique de ce médicament. (2 pt)

Question 14

- L'article ci-dessous concernant le lévétiracétam, un antiépileptique de 2nde génération, a été publié le 3/08/2020 sur le site de l'ANSM. (*PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*).

Suite à une première analyse dans le cadre de l'évaluation des rapports périodiques de sécurité (PSUSA), une revue des arythmies cardiaques, des torsades de pointe (troubles du rythme cardiaque pouvant conduire à des morts subites) et des allongements de l'intervalle QT (anomalie de l'ECG pouvant causer des arythmies cardiaques) avait été demandée par le PRAC en 2019.

Lors de sa réunion du mois de juillet 2020, le PRAC a conclu que le lévétiracétam peut entraîner un allongement de l'intervalle QT.

Nous recommandons aux professionnels de santé d'être prudents lors de la prescription de lévétiracétam chez les patients présentant un allongement de l'intervalle QT, en cas de prise concomitante de médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT, et de pathologies cardiaques à risque ou de perturbations électrolytiques.

Les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) et les notices seront mis à jour en conséquence.

Question 14

- **Question 14a)** D'après les cibles pharmacologiques étudiées cette année, précisez le mécanisme d'action pharmacologique (depuis la cible moléculaire à l'échelle cellulaire) pouvant expliquer l'effet du lévétiracétam sur l'intervalle QT. **(2 pt)**

Question 14

- **Question 14b)** Un patient traité par lévétiracétam vous informe qu'il prend également des médicaments laxatifs responsables d'une hypokaliémie. Quelle serait la conduite à tenir ? Justifiez votre réponse. (2 pt)

