

# REVISIONS

## ED n°5

### UE18 – Pharmacologie fondamentale

#### Professeurs

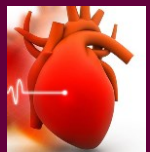
alain.gardier@universite-paris-saclay.fr  
denis.david@universite-paris-saclay.fr  
yann.pelloux@universite-paris-saclay.fr

#### MCF

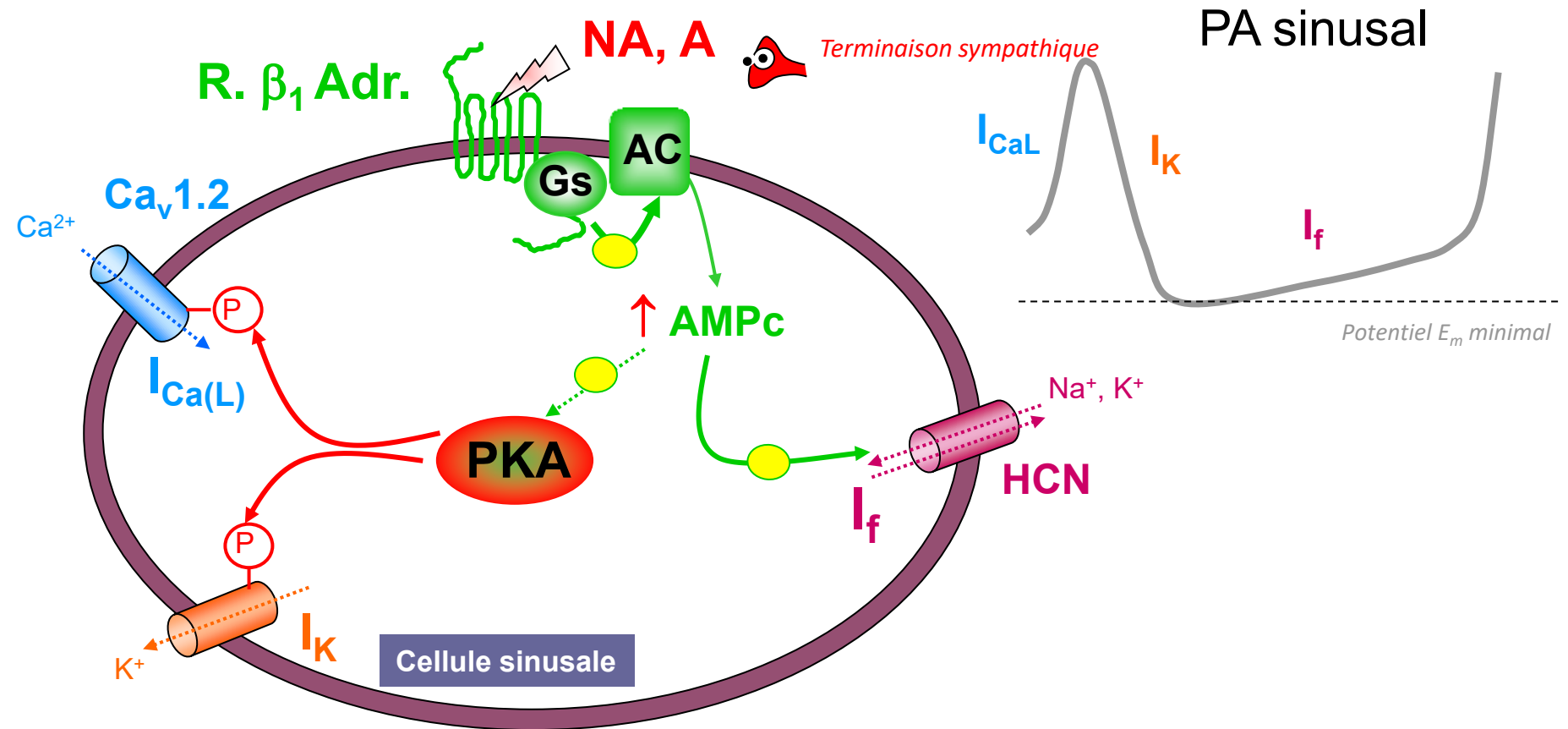
jean-philippe.guilloux@universite-paris-saclay.fr  
laurent.tritschler@universite-paris-saclay.fr  
sofia.cussotto@universite-paris-saclay.fr

veronique.leblais@universite-paris-saclay.fr

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

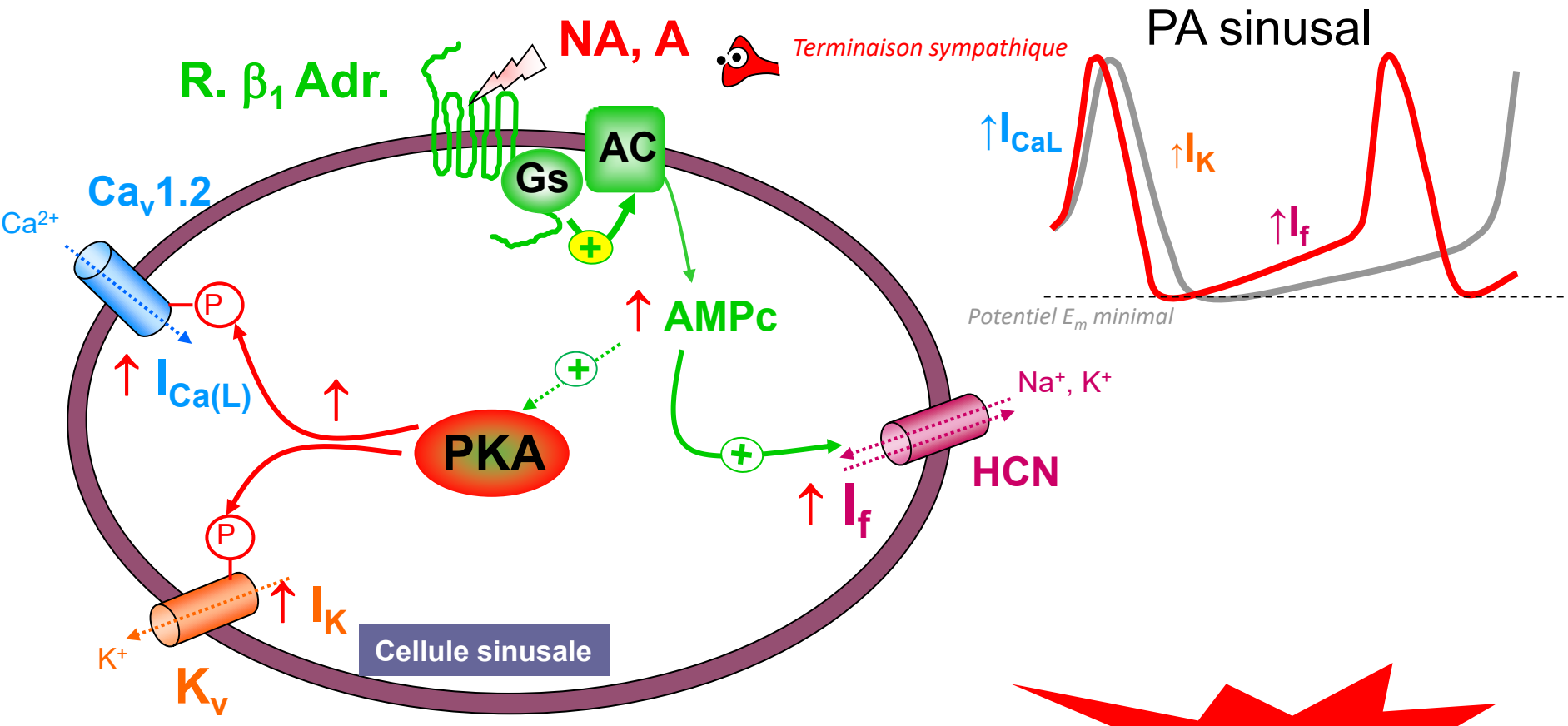


# Contrôle de l'automatisme cardiaque par le système sympathique



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

# Contrôle de l'automatisme cardiaque par le système sympathique



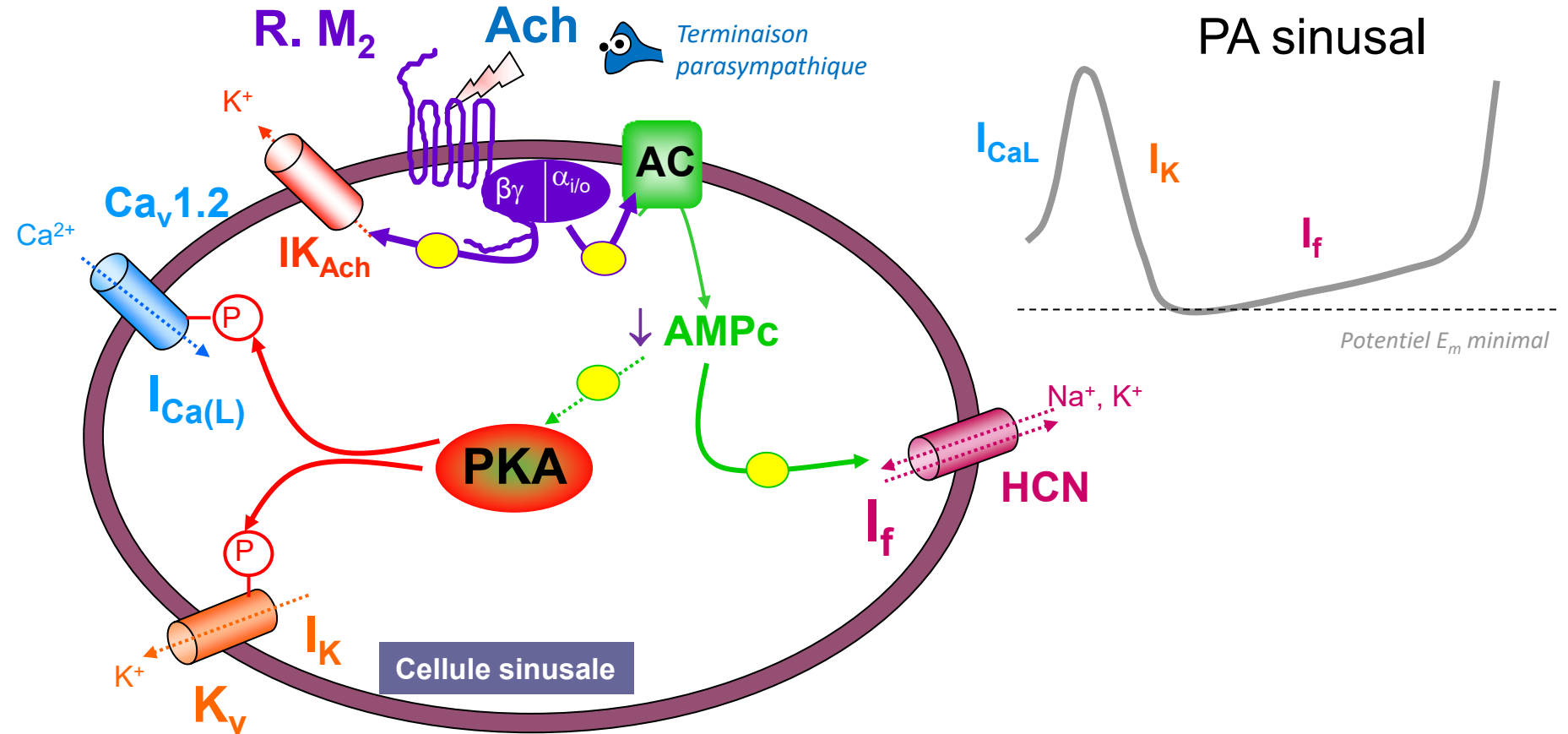
**accélération du rythme sinusal**

effets de la stimulation  $\beta$ -adrénergique :

- accélération de la pente de dépolarisation diastolique
- accélération de la phase ascendante
- accélération de la repolarisation

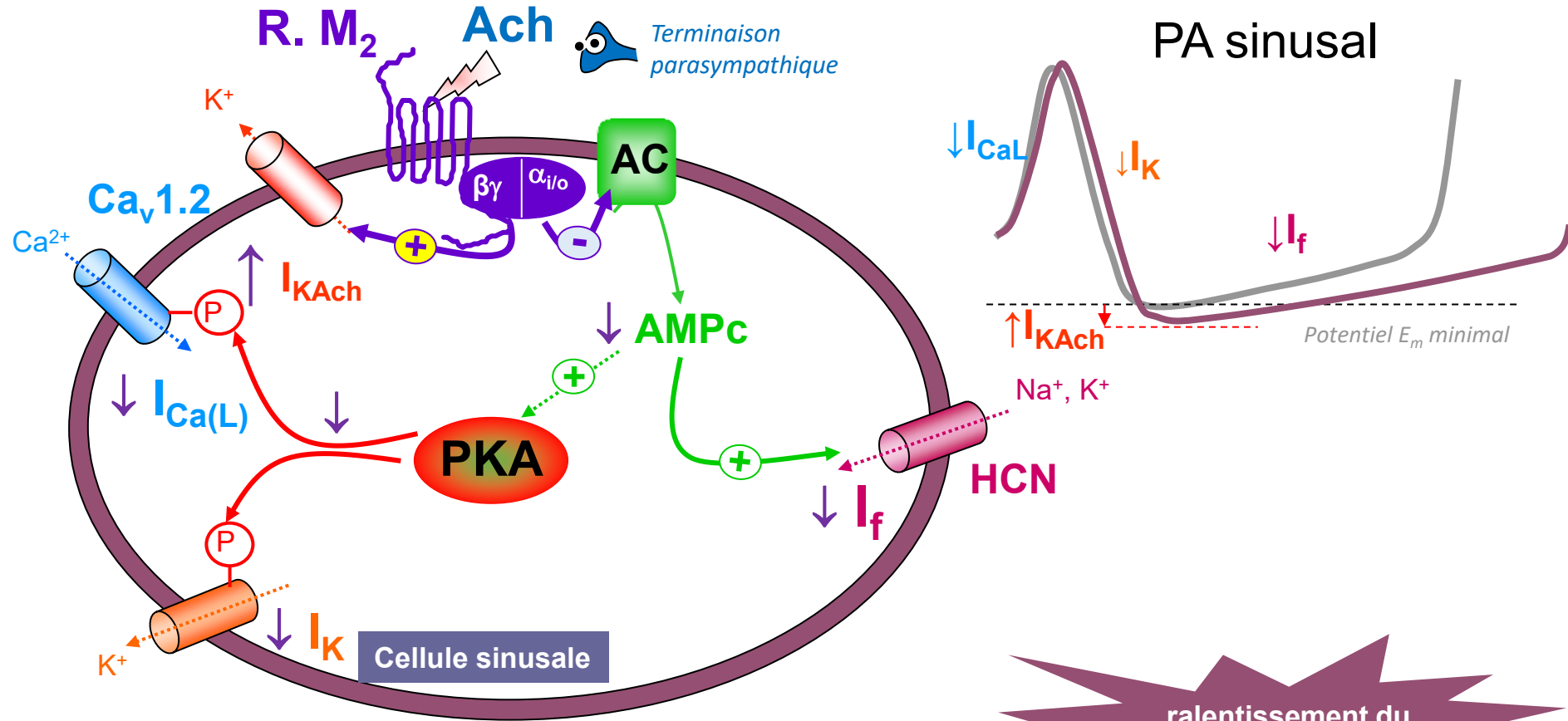
HCN Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel

# 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.

# Contrôle de l'automatisme cardiaque par le système parasympathique



**ralentissement du rythme sinusal**

effets de la stimulation muscarinique :

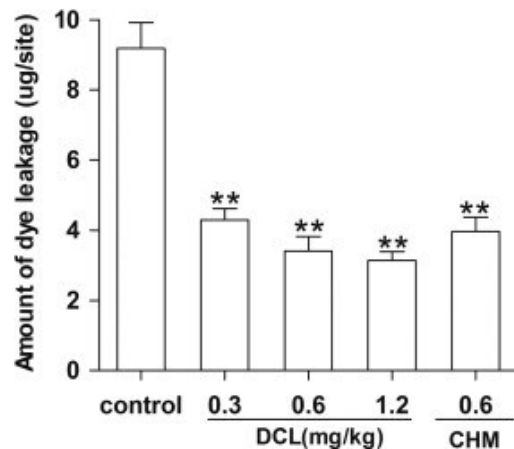
- hyperpolarisation membranaire
- ralentissement de la pente de dépolarisation diastolique
- ralentissement de la phase ascendante
- ralentissement de la repolarisation

HCN Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel

# 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.

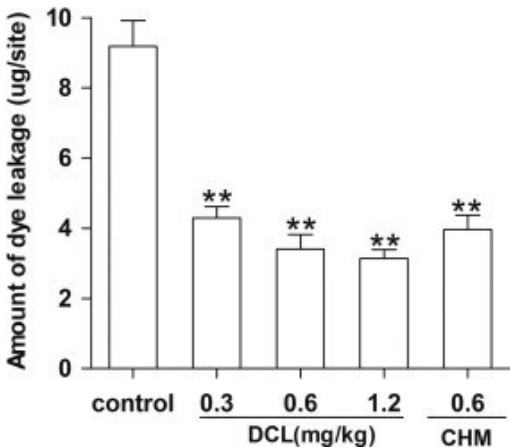
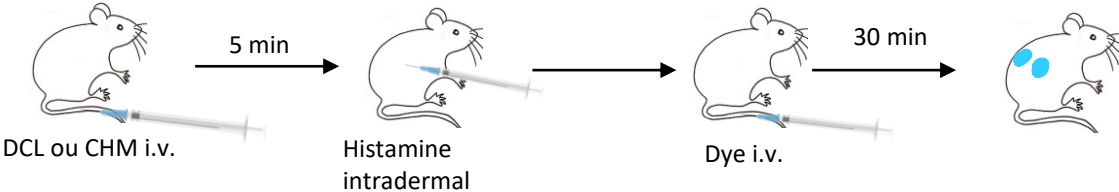


**Effect of DLC on histamine-induced increased capillary permeability in rats.** The animals were administered DLC (0.3 mg/kg, 0.6 mg/kg and 1.2 mg/kg) and CHM (0.6 mg/kg) intravenously. 5 min later, rats were injected with histamine (10  $\mu$ g/site) via the tail vein.\*\*:  $P < 0.01$  vs control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

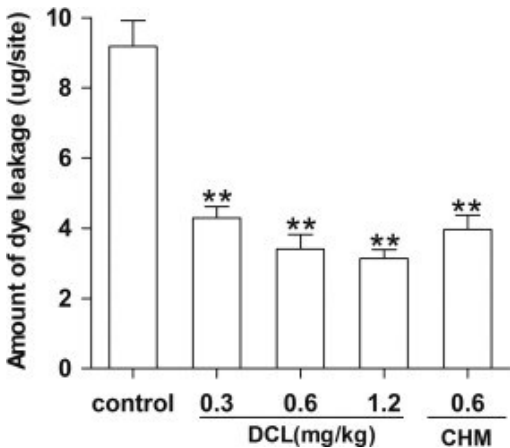
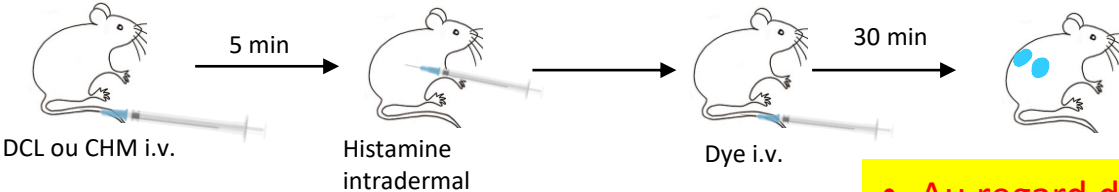


- Au regard du protocole expérimental utilisé, quel semble être le mécanisme d'action du DCL?
- Quel est l'intérêt du groupe de rats traités au CHM (maléate de chlorphénamine) ?
- Quel est selon vous le traitement réservé aux animaux du groupe « control » ?

**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 (I)



**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.

- Au regard du protocole expérimental utilisé, quel semble être le mécanisme d'action du DCL?
- Le DCL semble bloquer les effets de l'histamine sur la perméabilité capillaire. On peut supposer un effet antagoniste. Ses effets lors de son administration seule n'ont pas été testés
- Quel est l'intérêt du groupe de rats traités au CHM (maléate de chlorphénamine) ?
- CHM : control "positif" : c'est un antagoniste de référence
- Quel est selon vous le traitement réservé aux animaux du groupe « control » ?
- Control: control "négatif" : groupe traité seulement avec histamine et une solution saline à la place du DCL (= "véhicule")

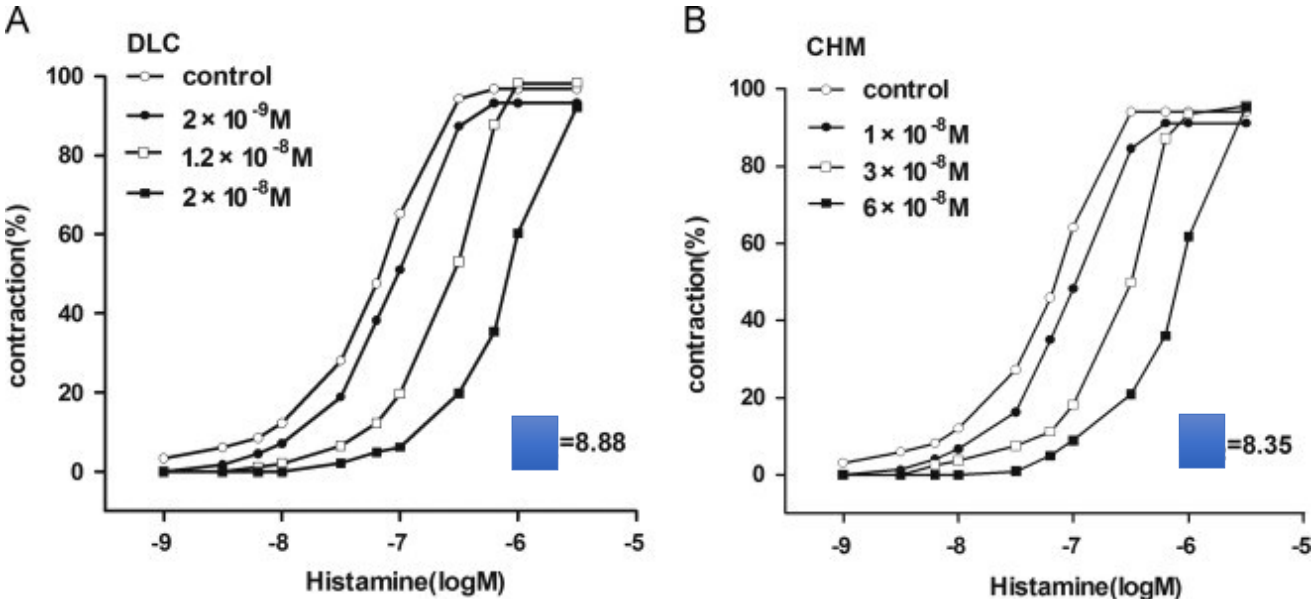
Jie et al., *Eur. J. Pharmacol* 2015



# 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



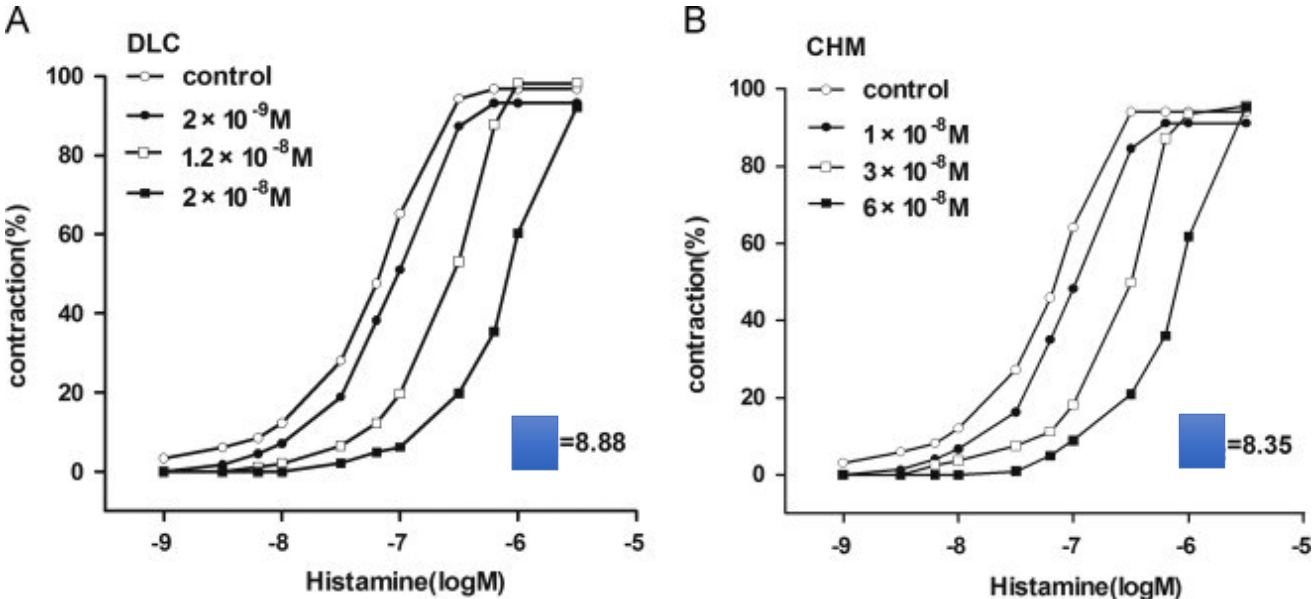
Effect of (A) desloratadine citrate disodium injection (DLC, ●  $2 \times 10^{-9} \text{ M}$ , □  $1.2 \times 10^{-8} \text{ M}$ , ■  $2 \times 10^{-8} \text{ M}$ ) and (B) chlorphenamine maleate injection (CHM, ●  $1 \times 10^{-8} \text{ M}$ , □  $3 \times 10^{-8} \text{ M}$ , ■  $6 \times 10^{-8} \text{ M}$ ) 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 (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



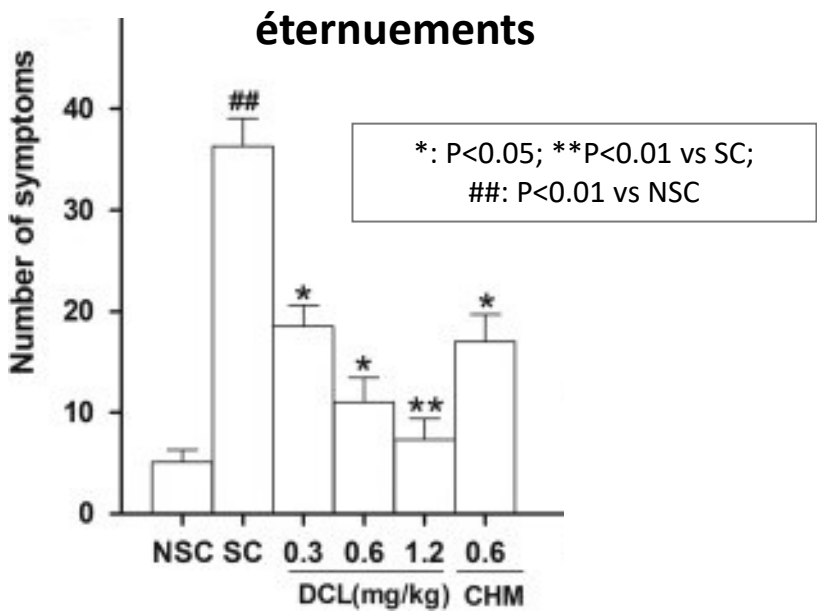
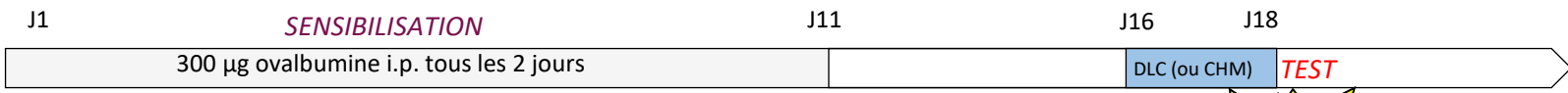
Effect of (A) desloratadine citrate disodium injection (DLC, ● 2×10<sup>-9</sup> M, □ 1.2×10<sup>-8</sup> M, ■ 2×10<sup>-8</sup> M) and (B) chlorphenamine maleate injection (CHM, ● 1×10<sup>-8</sup> M, □ 3×10<sup>-8</sup> M, ■ 6×10<sup>-8</sup> M) on histamine-induced contraction (○ control) on guinea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

- **Quel est le paramètre caché derrière les carrés bleus ?** La pA<sub>2</sub>
- **Que représente t-il ?** La puissance d’un antagoniste : -Log de la concentration en antagoniste pour laquelle il faut doubler la concentration en agoniste pour avoir le même effet que si on applique l’agoniste seul.
- **Comment est-il calculé ?** La droite de Schild : log (DOSE RATIO - 1) = f (log [antagoniste])
- **Que pouvez vous déduire de la valeur obtenue avec le DLC vis-à-vis du CHM ?** pA<sub>2</sub> DLC est supérieure à celle du CHM donc il s’agit d’un antagoniste plus puissant.

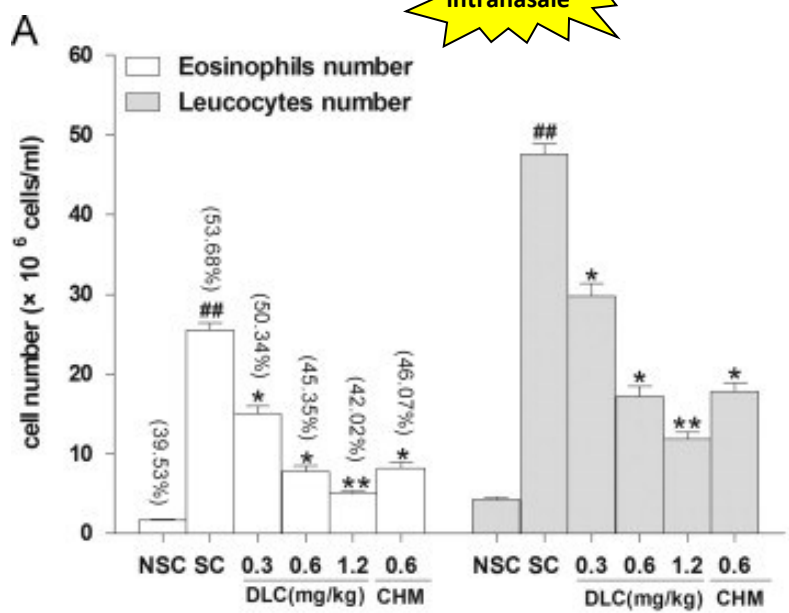
# Le système Histaminergique : exemple expérimental (III)

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.



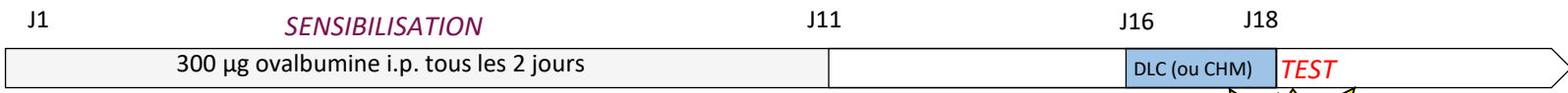
Effect of DLC on inflammatory cellular infiltration in nasal lavage fluid. NSC=nonsensitized ovalbumin challenged control. SC=ovalbumin-sensitized and challenged control.

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

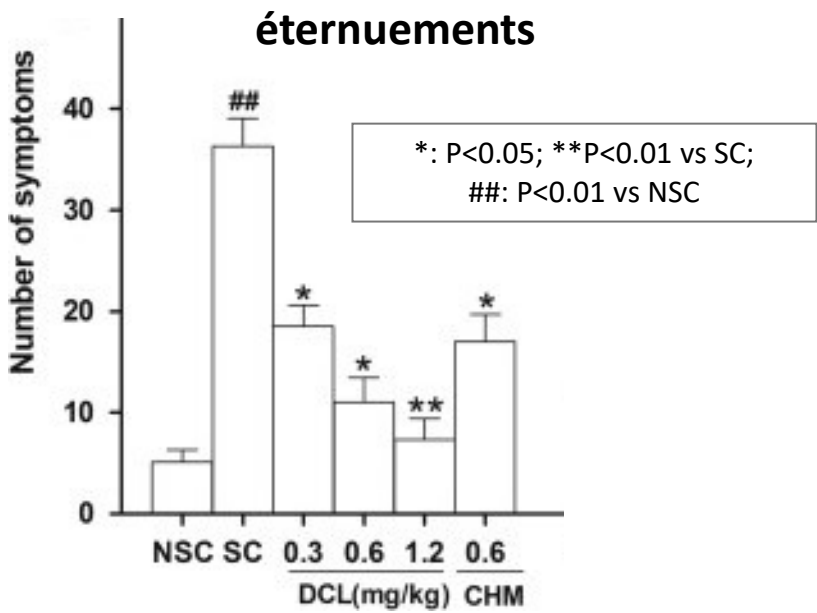
# Le système Histaminergique : exemple expérimental (III)

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

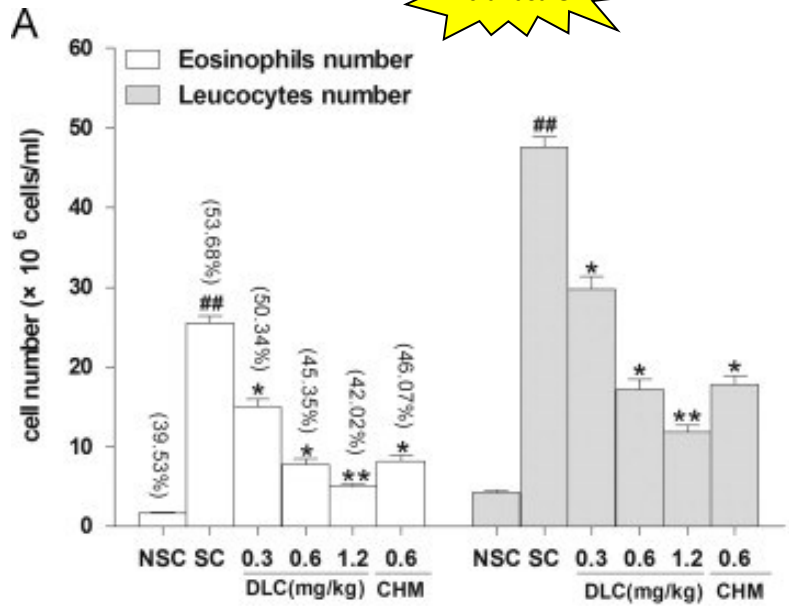
Jie et al., Eur. J. Pharmacol 2015



Ovalbumine intranasale



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.** DLC a un effet antiallergique (dose dépendant); tt symptomatique des rhinites allergiques...
- **Quel récepteur semble être la cible du DLC ?** Antiallergique : récepteur H1 périphérique (DLC ne passe pas la BHE, au contraire de la chlorphénamine (effets sédatifs) + effets anticholinergiques indésirables

# Résumé: Les récepteurs de l'histamine

Type	Protéine G	Localisation	Rôles de l'histamine	Médicaments & indications
<b>H1</b>	Gq/11	<ul style="list-style-type: none"> <li>- muscles lisses</li> <li>- endothelium vasc.</li> <li>- SNC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- contraction</li> <li>- broncho constriction</li> <li>- Vasodilatation</li> <li>- favorise l'éveil</li> </ul>	<p><b>Anti-H1:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. <i>anti-allergiques;</i></li> <li>. <i>ttmt de l'insomnie: 1ère génération</i></li> <li>- <u>1ère génération:</u> promethazine/ alimémazine</li> <li>- <u>2ème génération:</u> cétirizine / loratadine</li> </ul>
<b>H2</b>	Gs	<ul style="list-style-type: none"> <li>- paroi de l'estomac</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- sécrétion acide</li> </ul>	<p><b>Anti-H2:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- cimétidine</li> <li>- ranitidine</li> <li>(<i>anti-ulcéreux</i>)</li> </ul>
<b>H3</b>	Gi/o	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>autorécepteur</b> sur les neurones</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Qd activé: inhibe la libération d'histamine</li> </ul>	<p><b>Anti-H3:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pitolisant WAKIX®</li> <li>(<i>ttmt de narcolepsie</i>)</li> </ul>
<b>H4</b>	Gi/o	<ul style="list-style-type: none"> <li>- cellules hématopoïétiques et moelle osseuse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Libération d'IL-16 par les lymphocytes T CD8?</li> </ul>	?

Type de cible	Exemple de molécule	Mecanisme d'action	Application
MAO <sub>A</sub>			
	Sélégiline		
SERT			
	Tolcapone		
R. M <sub>3</sub>		agoniste	
	Atenolol		
	Sétrons		
DAT			Hyperactivité infantile
	Imipramine		
	Résérpine		
R. 5-HT <sub>1B</sub>			Migraine
R. α <sub>2</sub> adrénergique			Glaucome
	Olanzapine		

# Rappels du système monoaminergique

	Type de cible	Exemple de molécule	Mecanisme d'action	Application
MAO <sub>A</sub>	enzyme	Moclobemide	inhibiteur	antidépresseur
MAO <sub>B</sub>	enzyme	Sélagiline	inhibiteur	Parkinson
SERT	transporteur	Fluoxétine	inhibiteur	antidépresseur
COMT	transporteur	Tolcapone	inhibiteur	Parkinson
M <sub>3</sub>	récepteur	Pilocarpine	agoniste	glaucome
β <sub>1</sub>	récepteur	Atenolol	antagoniste	Chronotrope - Inotrope -
5-HT <sub>3</sub>	récepteur	Sétrons	antagoniste	Anti-émétique
DAT	transporteur	Methylphenidate	inhibiteur	Hyperactivité infantile
NET	transporteur	Imipramine	inhibiteur	antidépresseur
VMAT	transporteur	Réserpine	inhibiteur	
5-HT <sub>1B</sub>	récepteur	Zolmitriptan	agoniste	migraine
α <sub>2</sub>	récepteur	Apraclonidine	agoniste	glaucome
5-HT <sub>2A</sub> et D <sub>2</sub>	récepteur	Olanzapine	Antagoniste	antipsychotique

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 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.

## Synthèse (1 pt) :

- Tryptophane Hydroxylase (TPH1,2), Enzyme de l'étape limitante, non saturée par son substrat
- Décarboxylase des acides aminés aromatiques, ou 5-HTP décarboxylase

## Dégradation (0,5 pt) :

- Monoamine oxydase de type A (MAO A), enzymes neuronales cytosoliques (0,25 pt)

## Médicament (0,75 pt) :

Oxitriptan (Levotonine<sup>®</sup>, traitement des myoclonies) : 5-HTP, précurseur

Moclobemide (Moclamine<sup>®</sup>, antidépresseur, inhibiteur MAO (A)

Iproniazide (Marsilid<sup>®</sup>, antidépresseur) : inhibiteur MAO (A&B)

# Question 2

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

# Question 2

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

(2 pts : 2x 0.5 pt/mécanisme ; 0.5 pt/molécule)

- Classe des sétrons : **Antagonistes du R5-HT3** : Ondansétron (Zophren®), Granisétron (Kytril®), Palonosétron (Akynzeo®), Tropisétron (Navoban®, retiré du marché), Dolasétron (Anzemet®, retiré du marché)

- **Antagonistes RD2** : Dompéridone (Motilium®), Metoclopramide (Primperan®), Metopimazine (Vogalene®)

- **Antagoniste des R muscariniques** : scopolamine

Plus rare mais vrai :

- **Antagonistes des récepteurs NK1** de la Substance P : Aprepitant (Emend®), Rolapitant (Varuby®)

- **Agoniste CB1/2** : Dronabinol (Marinol®)

# 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 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 ?

SINEMET® = Levodopa (0.25 pt) : substrat de la décarboxylase des AA (0.25 pt)

- + carbidopa Monohydrate (0.25 pt) : Inhibiteur de la décarboxylase périphérique (0.25 pt)

Stratégie de remplacement : MODOPAR® : Levodopa + bensérazide (0.5 pt)

# Question 4

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

# Question 4

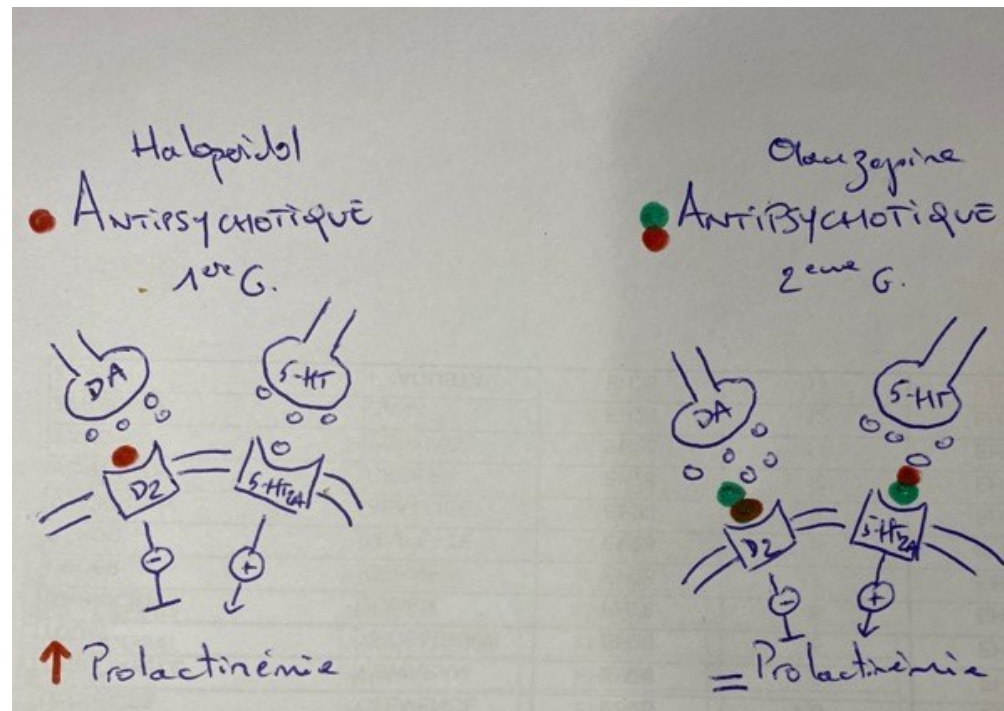
- A l'aide d'un schéma présentez les effets d'un antipsychotique typique ou atypique sur la prolactinémie.

Antipsychotique typique ou 1<sup>ère</sup> génération : antagoniste RD2 (0.5 pt)

Antipsychotique atypique ou 2<sup>ème</sup> génération : antagoniste RD2 et R5-HT2A (0.5 pt)

Action au niveau de la voie tubéro-infundibulaire (0.5 pt) : ↗ sécrétion prolactine (0.5 pt)

Schéma correct (0.5 pt)





# 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 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)

## Règles

1) - durée de prescription des médicaments à base de prégabaline (LYRICA® et génériques) limitée à 6 mois

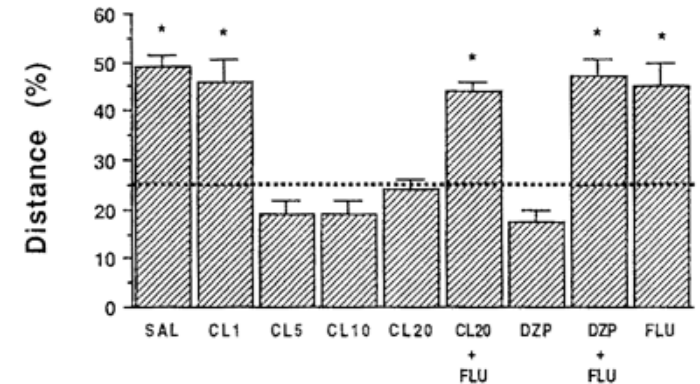
- nécessite une ordonnance sécurisée

ou

2) - renouvelée en Pharmacie seulement 5 fois sur mention du prescripteur

# Question 6

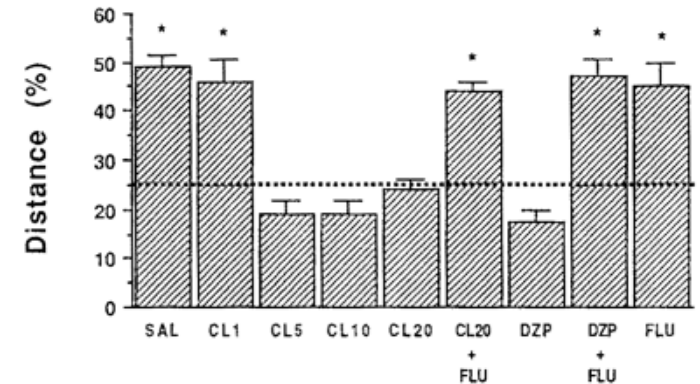
- La figure suivante représente des données issues du test de la Piscine de Morris. Pour analyser les données, la piscine est divisée en 4 quadrants. Le quadrant dans lequel est situé la plateforme est défini comme le quadrant correct.
- Après plusieurs sessions d'apprentissage, des rats sont traités 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

- 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 située 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)

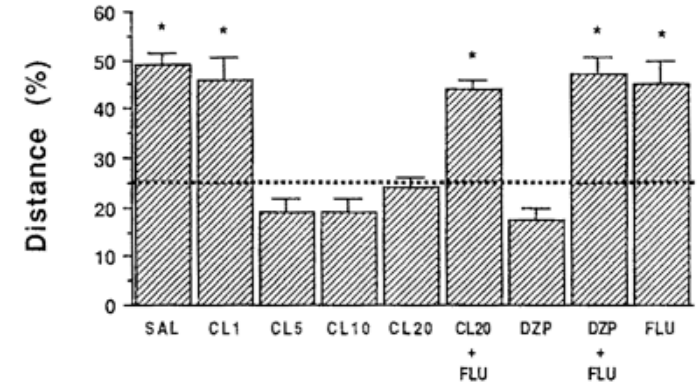


\*  $p < 0,05$  vis à vis du hasard (25% de la distance totale passé dans le quadrant correct, qui est représenté par la ligne pointillée)

**Ce test permet d'évaluer à la fois l'apprentissage et la mémoire spatiale chez l'animal.**

# Question 6

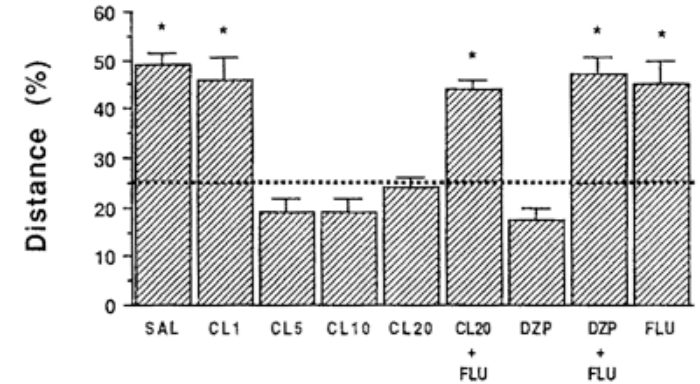
- **6b)** D'après vos observations quels sont les effets, la cible et la propriété pharmacologique du CL 218,812 ? A quelle classe médicamenteuse appartient la molécule CL 218,812 ? Justifiez votre réponse à partir des données expérimentales ci-dessus.



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

# Question 6

- **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)

On mesure la distance parcourue dans le quadrant où se trouvait la plateforme, les animaux ayant appris où se trouve la plateforme (0.5 pt) .

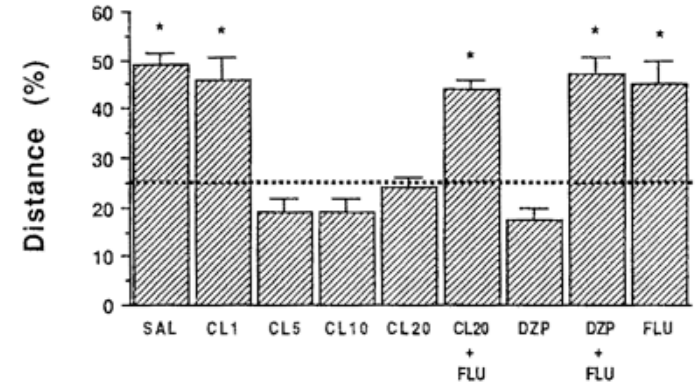
On mesure donc les effets amnésiants du CL 218,812, qui provoque une diminution de ce paramètre pour les doses de 5 à 20 mg/kg (0.5 pt).

Les effets sont similaires à ceux du diazepam et sont bloqués par le flumazenil qui est un antagoniste du site des BZDs. On peut donc émettre l'hypothèse que le CL 218,812 est un modulateur allostérique positif du site des BZDs.

(0.5 pt)

# Question 6

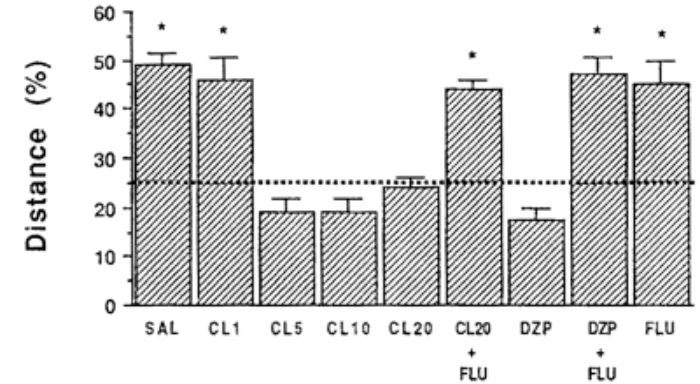
- **6c)** Proposez une autre expérience qui pourrait mettre en évidence un autre effet du CL 218,812. Comme vous avez identifié la classe à laquelle appartient cette molécule quels résultats comptez-vous obtenir dans cette nouvelle expérience ? **(0.5 pt)**



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

# Question 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)

## Au choix :

- **Labyrinthe en croix surélevée : effet anxiolytique**
- **PTZ test : effet anticonvulsivant**
- **Rotarod : effet myorelaxant**
- **Cage crossing : effet hypnotique/sédatif**



# 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 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)**

Effet indésirable (0.5 pt) :

- rétention hydro-sodée (risque d'HTA)
- risques cardiovasculaires (thrombose artérielle, infarctus du myocarde, AVC) dose-dépendante ou cardiotoxicité

Famille de médicament (0.25 pt) : AINS

exemple (0.25 pt): célécoxib CELEBREX<sup>®</sup> , parécoxib DYNASTAT<sup>®</sup> , etoricoxib ARCOXIA<sup>®</sup>

Autre médicament (0.5 pt) :

- ibuprofène à Fortes Dose (>2400 mg/jour)
- diclofénac qui a un effet inhibiteur important de la COX-2 augmenterait aussi le risque cardiovasculaire

# Question 8

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

# Question 8

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

Faible dose : inhibiteur sélectif COX1, Forte dose : inhibiteur non-sélectif COX1/COX2 (1pt)

< 250 mg/jour : anti-agrégant plaquettaire (0.5 pt)

0,5 à 3 g/jour : antalgique/anti-pyrétique (0.5 pt)

4 à 6 g/jour : anti-inflammatoire (0.5 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 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)**

1) **(0.5 pt)** Adapter le régime alimentaire : pauvre en glucides, en lipides, en Na<sup>+</sup> et riche en protides et en K<sup>+</sup> (effet minéralocorticoïde)

1) **(0.5 pt si au moins 2)** Surveiller :

- la tension artérielle,
- le poids,
- la glycémie
- le ionogramme sanguin

**(0.5 pt)** Exemple : budésonide, béclométhasone, ciclesonide, cortisone, cortivazol, flunisolide, fluticasone, mométasone, prednisone, rimexolone

# Question 10

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

# Question 10

- Citez les principales contre-indications 1-absolues et 2-relatives des anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) **(1 pt)**
  - **(0.5 pt)** Absolues :
    - Infections (bactériennes, virales, fongiques, parasitaires)
    - vaccinations par des virus vivants atténués (variole)
    - troubles neurologiques (psychoses, convulsions)
    - glaucome par fermeture de l'angle (forme aiguë).
  - **(0.5 pt)** Relatives : Diabète acido-cétosique, hypertension artérielle, Insuffisance rénale, hyperlipémie, athérome



# Question 11

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

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

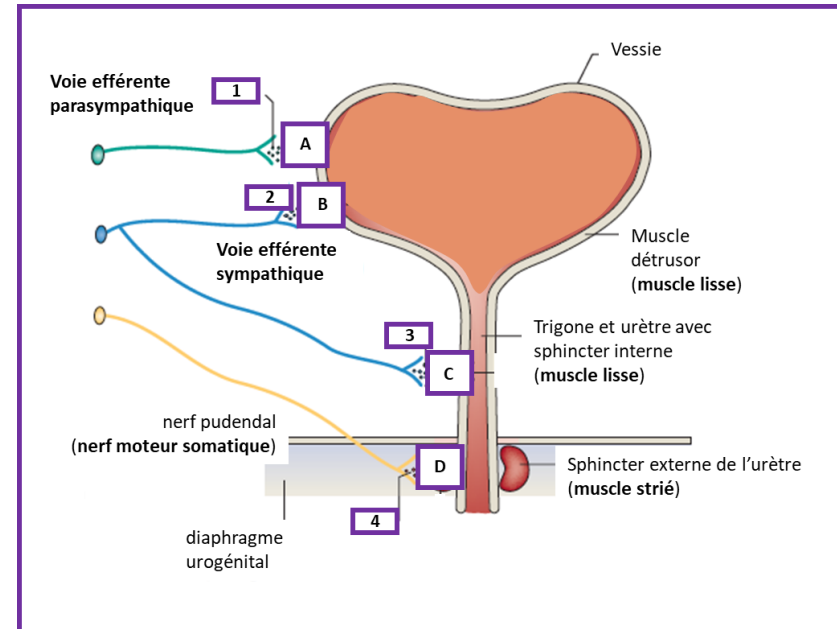
# Question 11

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

	alimémazine THERALENE®	cétirizine ZYRTEC®	ranitidine AZANTAC®
Cible	Antihistaminique H1	Antihistaminique H1	Antihistaminique H2
1 <sup>ère</sup> ou 2 <sup>ème</sup> génération	1	2	Pas applicable
Indication ?	Insomnie	rhinites allergiques	Ulcère gastroduodéal
Traitement associé ? Si oui, préciser	Non	En association possible avec la pseudoéphédrine	Antibiotique
Passage de la BHE Oui ou Non ?	Oui	Non	Non

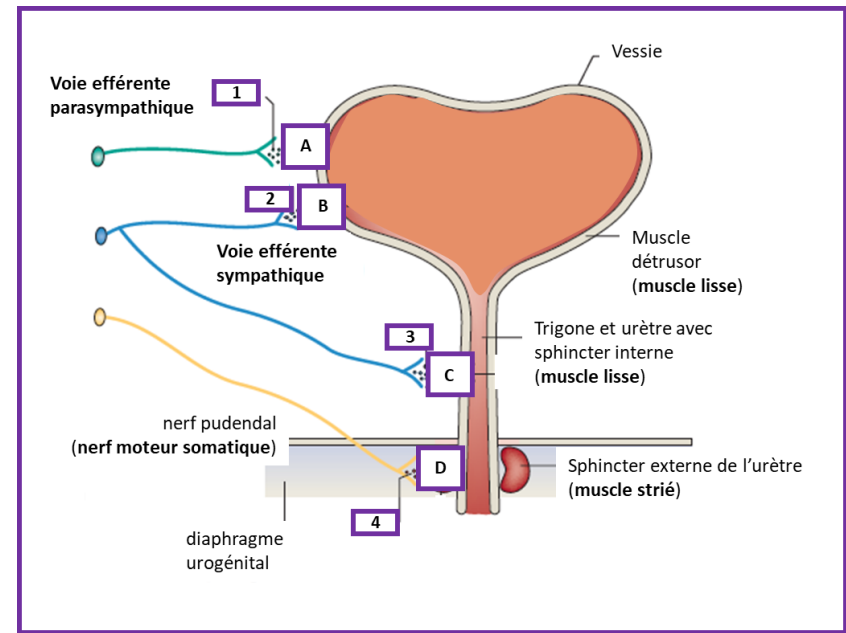
# Question 12

- **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

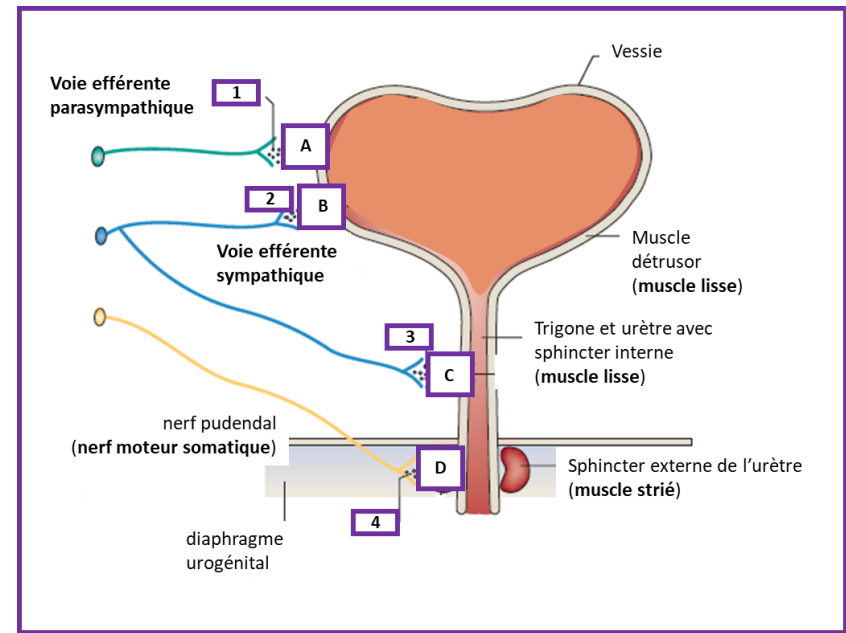
- Question 12a) Complétez le tableau suivant. (4 pt : 0.25pt par case)



Fibre nerveuse	Terminaison	Méiateur libéré	Récepteur	Type de muscle	Effet sur le muscle	Effet sur la miction (+ ou -)
parasympathique	1		A :	lisse		
sympathique	2		B :	lisse		
sympathique	3		C :	lisse		
somatique	4		D :	strié		

# Question 12

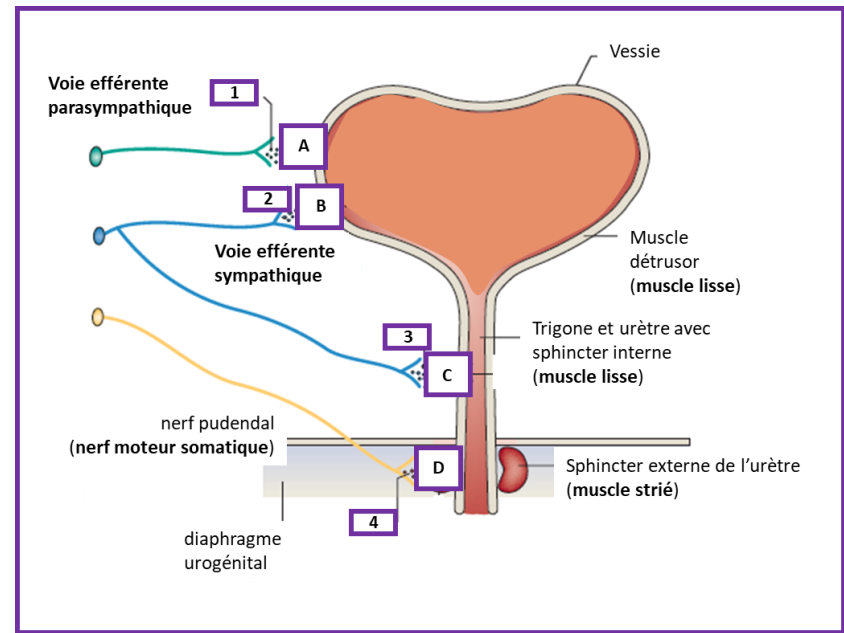
- Question 12a) Complétez le tableau suivant. (4 pt : 0.25pt par case)



Fibre nerveuse	Terminaison	Médiateur libéré	Récepteur	Type de muscle	Effet sur le muscle	Effet sur la miction (+ ou -)
parasympathique	1	ACh	A : M3	lisse	contraction	+
sympathique	2	NA	B : beta2 AR	lisse	relaxation	-
sympathique	3	NA	C : alpha1 AR	lisse	contraction	-
somatique	4	ACh	D : Nicotinique Musc.	strié	contraction	-

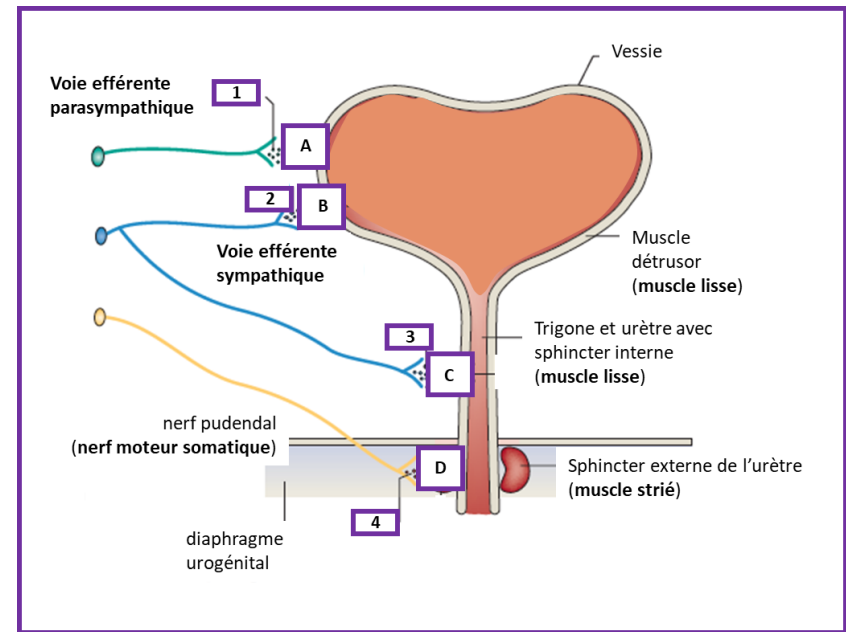
# Question 12

- **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

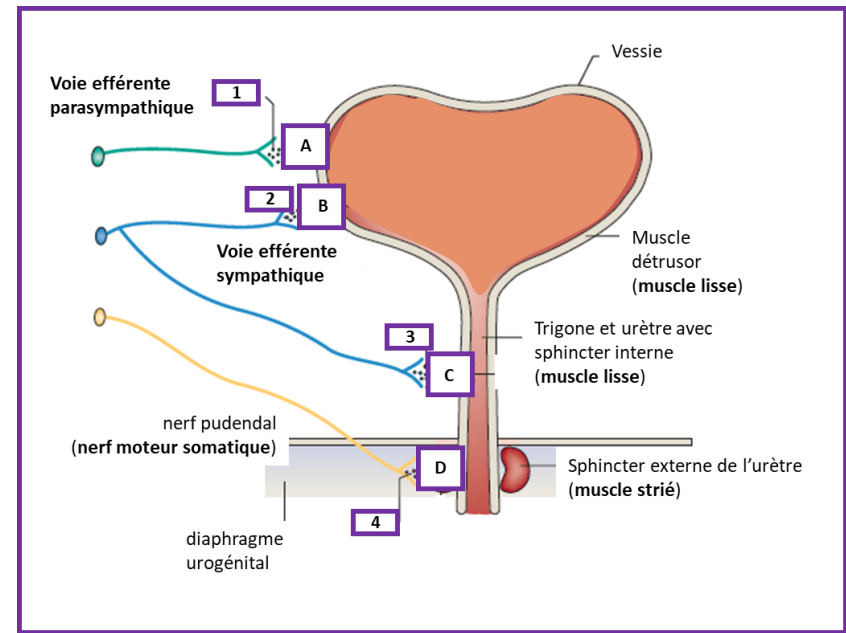
- **Question 12b)** A partir des transmissions présentées, proposez deux moyens pharmacologiques pour stimuler la miction. Pour chacun, nommez une molécule pouvant produire cet effet. **(2 pt)**



- antagoniste alpha-1 adrénergique (0,75) : prazosine, tamsulosine, alfuzocine (0,25)
- agoniste muscarinique M3 (0,75) : muscarine, carbachol, pilocarpine (0,25)
- antagoniste  $\beta$ -adrénergique (propranolol)
- (inhibiteur acétylcholine estérase périphérique (néostigmine))
- curare dépolarisant ou non dépolarisant

# Question 12

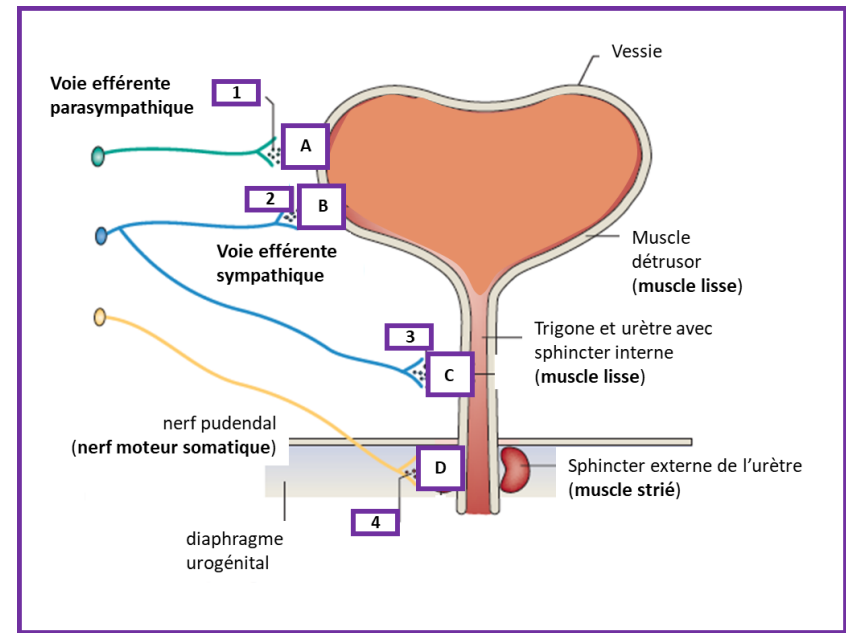
- L'imipramine, un antidépresseur tricyclique est susceptible d'induire une rétention urinaire à cause de ses propriétés « atropiniques ».
- **Question 12c)** Rappelez les propriétés pharmacologiques primaires de l'imipramine responsables de ses effets antidépresseurs. **(1 pt)**





# Question 12

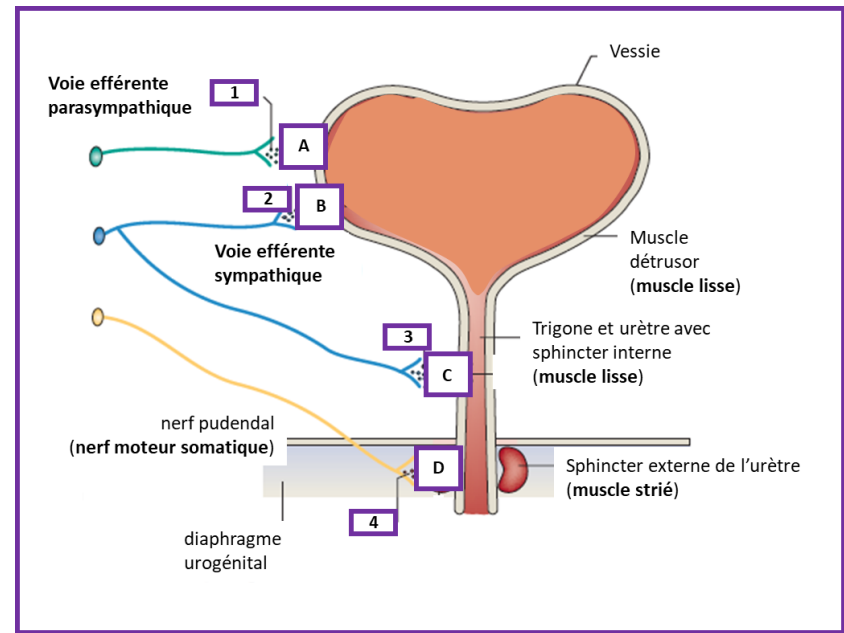
- L'imipramine, un antidépresseur tricyclique est susceptible d'induire une rétention urinaire à cause de ses propriétés « atropiniques ».
- **Question 12c)** Rappelez les propriétés pharmacologiques primaires de l'imipramine responsables de ses effets antidépresseurs. **(1 pt)**



inhibiteur de recapture non-sélectif des transporteurs de recapture de la NA (NET) et de la 5-HT (SERT) ; augmentation de la transmission de ces médiateurs.

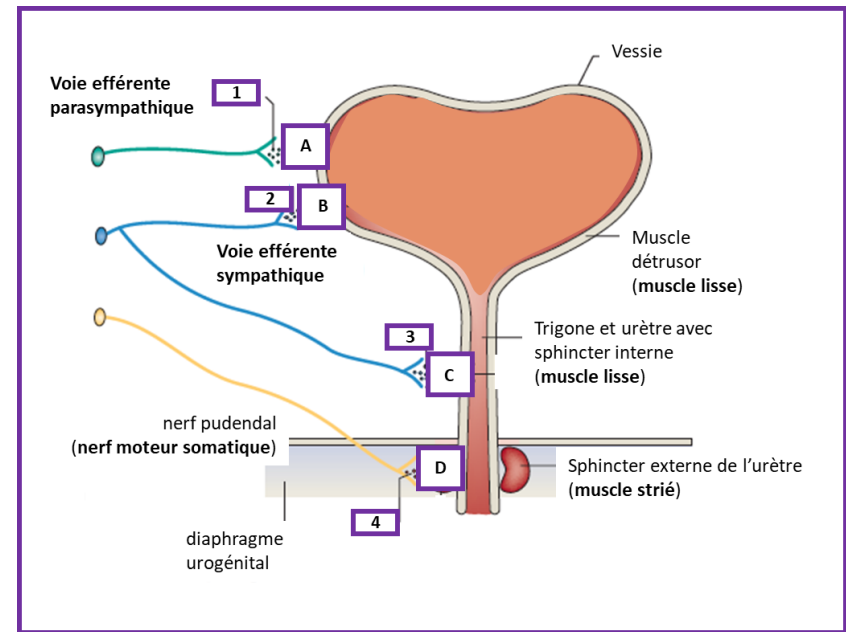
# Question 12

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



# Question 12

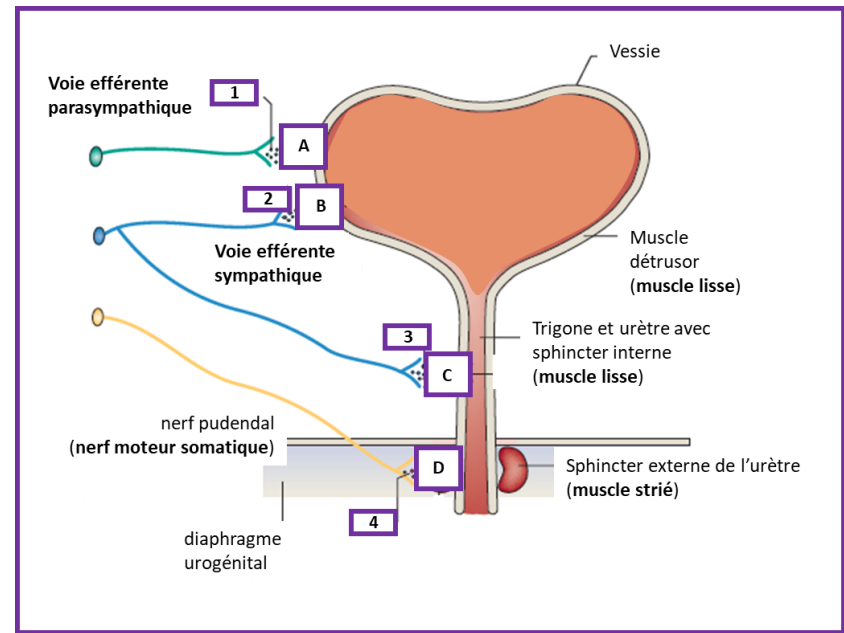
- **Question 12d)** Expliquez comment les propriétés « atropiniques » de l'imipramine pourraient inhiber la miction. **(1 pt)**



atropine = antagoniste muscarinique non-sélectif ; effet parasympatholytique sur le muscle detrusor : inhibition de la contraction de ce muscle et rétention urinaire

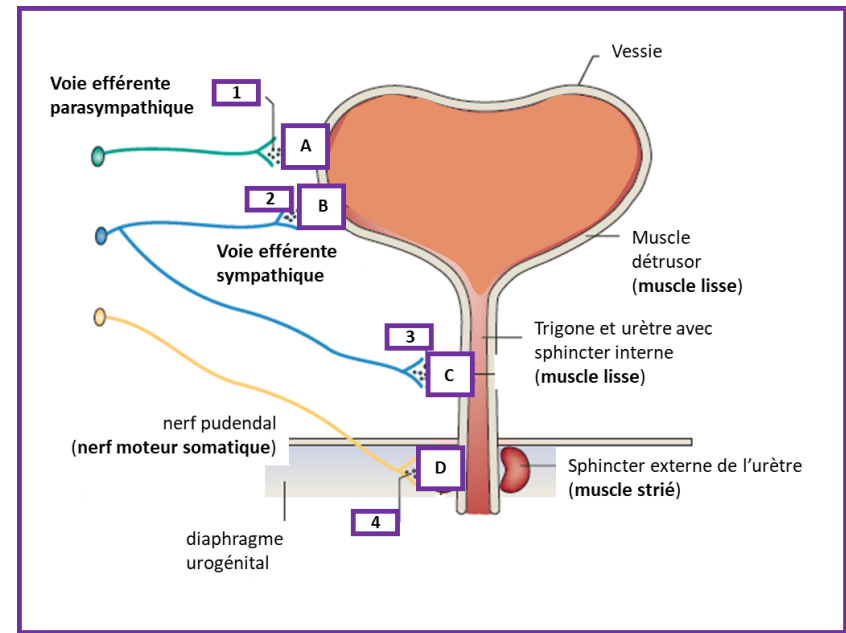
# Question 12

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



# Question 12

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



effets périphériques parasympatholytiques : tachycardie, palpitations, sécheresse buccale, diminution des sécrétions lacrymales, épaissement sécrétions bronchiques, troubles de l'accommodation, risque de glaucome, bronchodilatation, constipation

# 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 <sup>nd</sup> messenger	
Canal calcique cible et effet observé sur l'activité de ce canal	
Effet sur le tonus contractile du cardiomyocyte	

# 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	Noradrénaline (0,25)
Récepteur	R. beta1-adrénergique (0,25)
Couplage/Effecteur/2 <sup>nd</sup> messenger	Gs / AC / AMPc (0,75)
Canal calcique cible et effet observé sur l'activité de ce canal	Cav1.2 (canal calcique voltage dépendant de type L) : ↗ de l'activité (0,5)
Effet sur le tonus contractile du cardiomyocyte	↗ de contraction (0,25)

# 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 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)

- Vérapamil ou diltiazem (0,5)

- bloqueurs du canal Cav1.2 à l'état activé (0,5)

- diminution tonus contractile (ou amplitude de contraction) (0,5)

- indication : HTA, trouble du rythme, insuffisance coronarienne, infarctus myocarde (0,5)

Si réponse : dihydropyridine : FAUX. Bloqueur du canal à l'état inactivé, pas d'effet direct sur le tonus contractile du cardiomyocyte

# Question 14

- L'article ci-dessous concernant le lévétiracétam, un antiépileptique de 2<sup>nd</sup>e 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 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)

Effet bloqueur du canal hERG (0,5) : canal K<sup>+</sup> (0,5) impliqué dans la phase de repolarisation du PA cardiaque, notamment ventriculaire

⇒ prolongation de la phase de repolarisation (0,5) ⇒ allongement de durée du PA cardiaque (0,5)

⇒ allongement espace QT au niveau de l'ECG

# 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)

# 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)

Hypokaliémie provoque une diminution de l'activité du canal hERG (1)

⇒ Risque accru d'allongement de l'espace QT avec risque de torsade de pointe (0,5)

Conduite à tenir : association contre-indiquée (0,5)



# Question 1)

1a) Nommez les différents récepteurs GABAergiques et indiquez leurs structures et leurs voies de couplage.

1b) Donnez un exemple de ligand sélectif de ces récepteurs GABA, autre que le neurotransmetteur endogène. Précisez son activité pharmacologique. Proposez une indication thérapeutique, en expliquant son mécanisme d'action cellulaire.

1c) Quels sont la cible et le mécanisme d'action du flumazénil ? Quel est son intérêt thérapeutique ?

1d) Une molécule, la DEPAKINE® (Valproate de sodium) a fait l'objet de nouvelles conditions de prescription et de délivrance depuis mai 2015 du fait des risques liés à son utilisation pendant la grossesse. Précisez son mécanisme d'action, son indication et proposez une molécule alternative pour cette indication en précisant son mécanisme d'action.



# Question 1)

1a) Nommez les différents récepteurs GABAergiques et indiquez leurs structures et leurs voies de couplage.

GABA<sub>A/C</sub> : hétéro-pentamère, récepteur ionotropique avec perméabilité à l'ion chlore (Cl<sup>-</sup>)

GABA<sub>B</sub> : Récepteur à 7 domaines transmembranaires couplé à une protéine Gi : inhibition de l'adénylate cyclase et diminution du taux intracellulaire d'AMP<sub>c</sub>.

1b) Donnez un exemple de ligand sélectif de ces récepteurs GABA, autre que le neurotransmetteur endogène. Précisez son activité pharmacologique. Proposez une indication thérapeutique, en expliquant son mécanisme d'action cellulaire.

GABA<sub>A</sub> : ex : diazepam (benzodiazépine), **modulateur allostérique positif** qui augmente la fréquence d'ouverture du canal chlore en présence de GABA : effets anxiolytique, anti-convulsivant, myorelaxant, sédatif, hypnotique ; EI : amnésie antérograde, pharmaco-dépendance.

GABA<sub>B</sub> : baclofène, **agoniste** qui induit une inhibition de l'AC : myorelaxant, sevrage alcoolique.

1c) Quels sont la cible et le mécanisme d'action du flumazénil ? Quel est son intérêt thérapeutique ?

Antagoniste du site de liaison des BZD utilisé pour les intoxications aux BZD.

1d) Une molécule, la DEPAKINE® (valproate de sodium) a fait l'objet de nouvelles conditions de prescription et de délivrance depuis mai 2015 du fait des risques liés à son utilisation pendant la grossesse. Précisez son mécanisme d'action, son indication et proposez une molécule alternative pour cette indication en précisant son mécanisme d'action.

Activateur de la GAD (*glutamic acid décarboxylase*) et inhibiteur de GABAT (GABA-transaminase), bloqueur de canaux Na<sub>v</sub> ; utilisé comme antiépileptique.

Alternatives : lamotrigine, carbamazépine.

## Question 2)

2a) Le récepteur 5-HT<sub>1B</sub> de la sérotonine : indiquez la structure ainsi que le couplage de ce récepteur.

2b) Indiquez une classe de médicaments ciblant sélectivement ce récepteur 5-HT<sub>1B</sub>. Vous indiquerez les propriétés pharmacologiques de ces molécules ainsi que leur indication thérapeutique.

2c) Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) sont des antidépresseurs qui présentent un long délai d'action. Quels sont les mécanismes responsables de ce délai ?

2d) Les ISRS inhibent la recapture de la sérotonine augmentant ainsi la transmission sérotoninergique. Indiquez deux autres cibles qui permettraient d'augmenter globalement la transmission sérotoninergique. Vous donnerez un exemple de molécule pour chaque cible, en spécifiant leur mécanisme d'action sur cette cible ainsi que leurs indications thérapeutiques.

## Question 2)

2a) Le récepteur 5-HT<sub>1B</sub> de la sérotonine : indiquez la structure ainsi que le couplage de ce récepteur.

Récepteur à 7 domaines transmembranaires couplé à une protéine G<sub>i</sub>

2b) Indiquez une classe de médicaments ciblant sélectivement ce récepteur 5-HT<sub>1B</sub>. Vous indiquerez les propriétés pharmacologiques de ces molécules ainsi que leur indication thérapeutique.

Classe des triptans (sumatriptan...). Ce sont des agonistes du récepteur 5-HT<sub>1B/D</sub> ; antimigraineux.

2c) Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) sont des antidépresseurs qui présentent un long délai d'action. Quels sont les mécanismes responsables ce délai ?

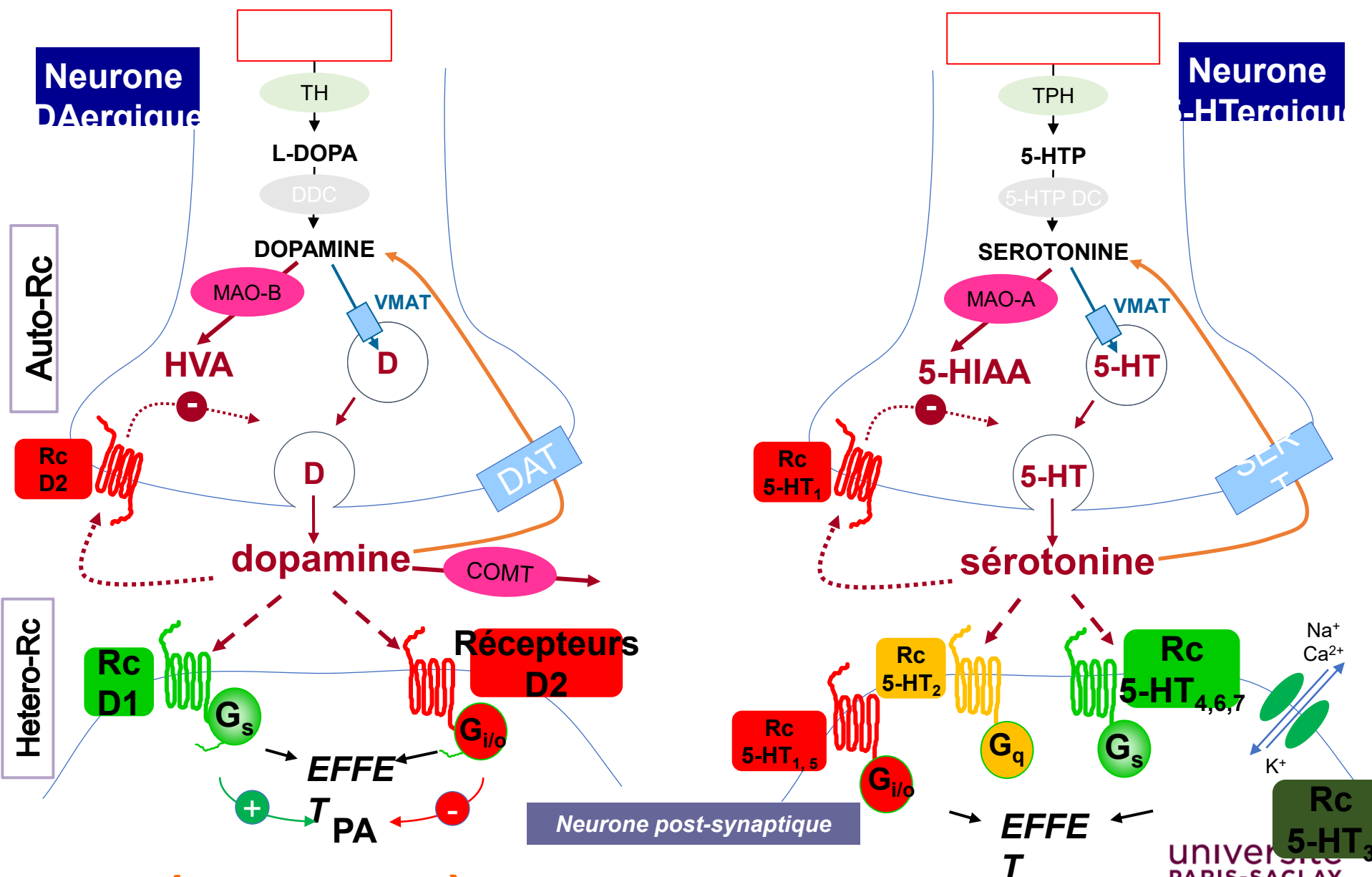
Les autorécepteurs notamment 5-HT<sub>1A</sub> (et 5-HT<sub>1B</sub>) s'opposent à l'effet du blocage de SERT. C'est la désensibilisation de ces récepteurs qui permet une augmentation importante de la transmission sérotoninergique. Le délai nécessaire à la désensibilisation correspond au délai d'action observé avec les ISRS.

2d) Les ISRS inhibent la recapture de la sérotonine augmentant ainsi la transmission sérotoninergique. Indiquez deux autres cibles qui permettraient d'augmenter globalement la transmission sérotoninergique. Vous donnerez un exemple de molécule pour chaque cible, en spécifiant leur mécanisme d'action sur cette cible ainsi que leurs indications thérapeutiques.

Antagoniste du récepteur 5-HT<sub>1A</sub> (pindolol) associé avec un antidépresseur

Inhibiteur de la monoamine oxidase **A** (IMAO-A) : sélectifs (moclobémide, toloxatone) ou non sélectif (iproniazide) ; antidépresseur

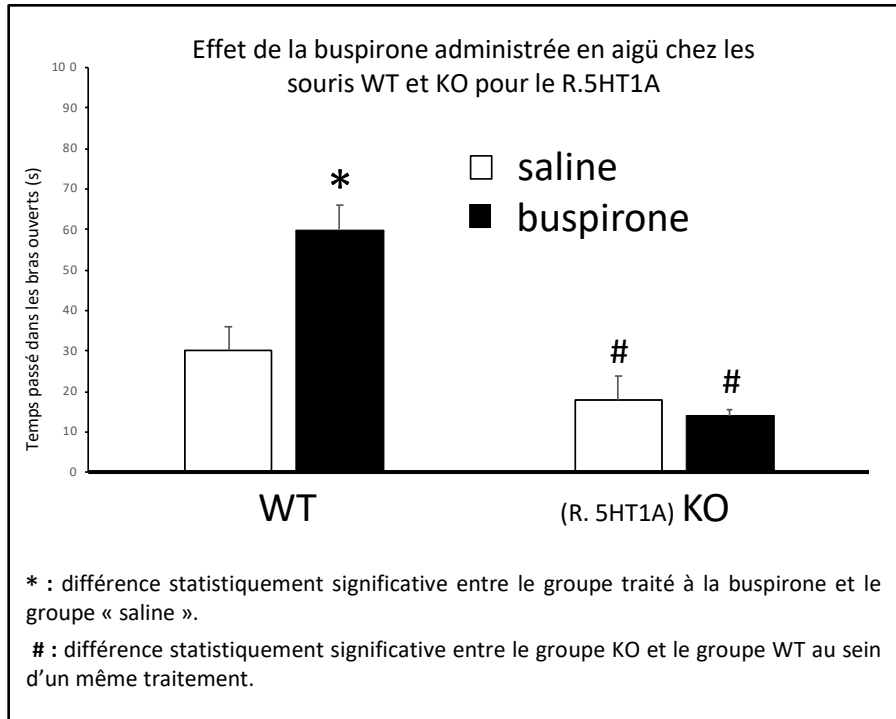
Précurseur de la 5-HT : oxitriptan = 5HTP (5-hydroxy-tryptophane) ; traitement des myoclonies consécutives à une anoxie cérébrale.



**Rappel ED# 1 : systèmes 5-HT et DA**

## Question 2) suite...

2e) Les effets de la buspirone ont été testés après administration aigüe (5 mg/kg) chez des souris contrôles (WT) et des souris knock-out (KO) pour le gène codant pour le récepteur 5-HT<sub>1A</sub>. Les résultats sont présentés dans la figure ci-dessous.



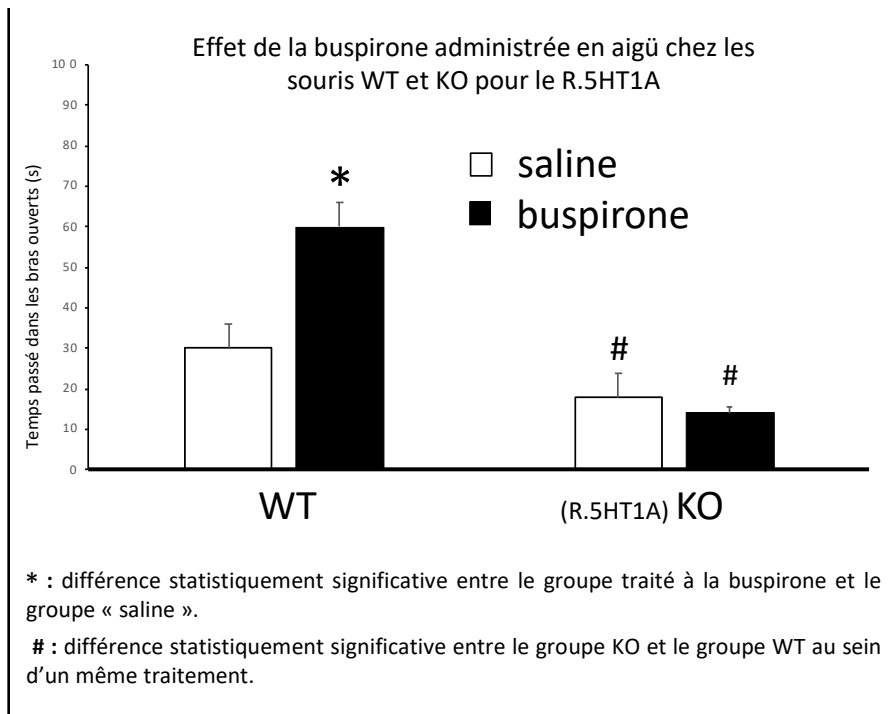
Expliquez le principe de ce test comportemental.

Décrivez les résultats obtenus, les effets observés et proposez une conclusion.

Quel paramètre complémentaire est-il nécessaire de mesurer pour valider cette conclusion ?

## Question 2) suite...

2e) Les effets de la buspirone ont été testés après administration aigüe (5 mg/kg) chez des souris contrôles (WT) et des souris knock-out (KO) pour le gène codant pour le récepteur 5-HT<sub>1A</sub>. Les résultats sont présentés dans la figure ci-dessous.



Expliquez le principe de ce test comportemental.

Il s'agit du labyrinthe en croix surélevée. Il présente deux bras ouverts et deux bras fermés dans lesquels la souris peut évoluer librement. On mesure le temps passé dans chacun des type de bras. Une augmentation du temps passé dans les bras ouverts reflète une activité anxiolytique d'une molécule.

Décrivez les résultats obtenus, les effets observés et proposez une conclusion.

La buspirone a donc un effet anxiolytique chez les WT ; cet effet est perdu chez les souris KO pour le 5-HT<sub>1A</sub>.

Le R. 5-HT<sub>1A</sub> est donc impliqué dans le mécanisme des effets anxiolytiques de la buspirone dans ce modèle.

On peut alors émettre l'hypothèse que la buspirone est un ligand de ce R.x

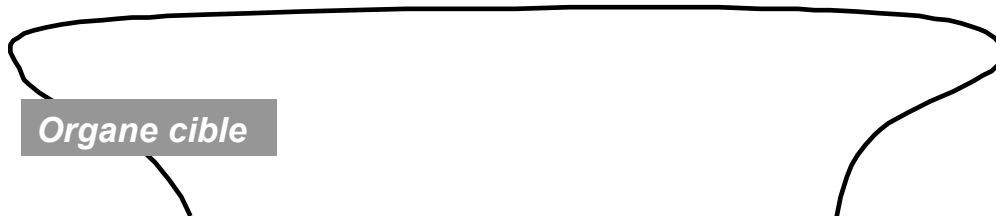
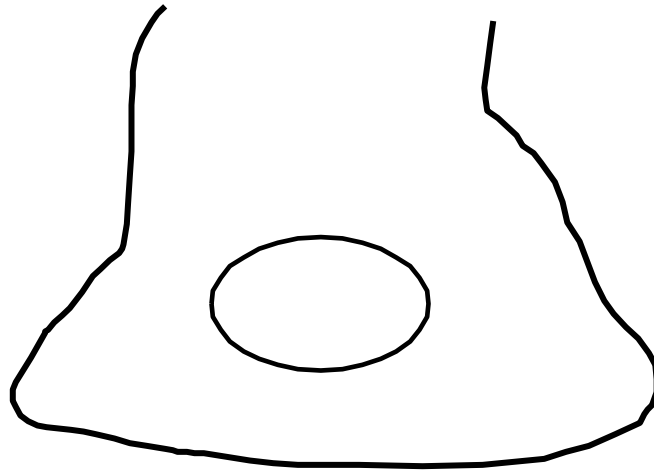
Quel paramètre complémentaire est-il nécessaire de mesurer pour valider cette conclusion ?

Il faut mesurer le nombre d'entrée qui évalue l'activité locomotrice des animaux; des variations de ce paramètre pourraient aussi influencer le temps passé dans les bras ouverts.

## Question 3)

3a) Représentez sur le schéma ci-dessous les étapes de la transmission adrénérgique.

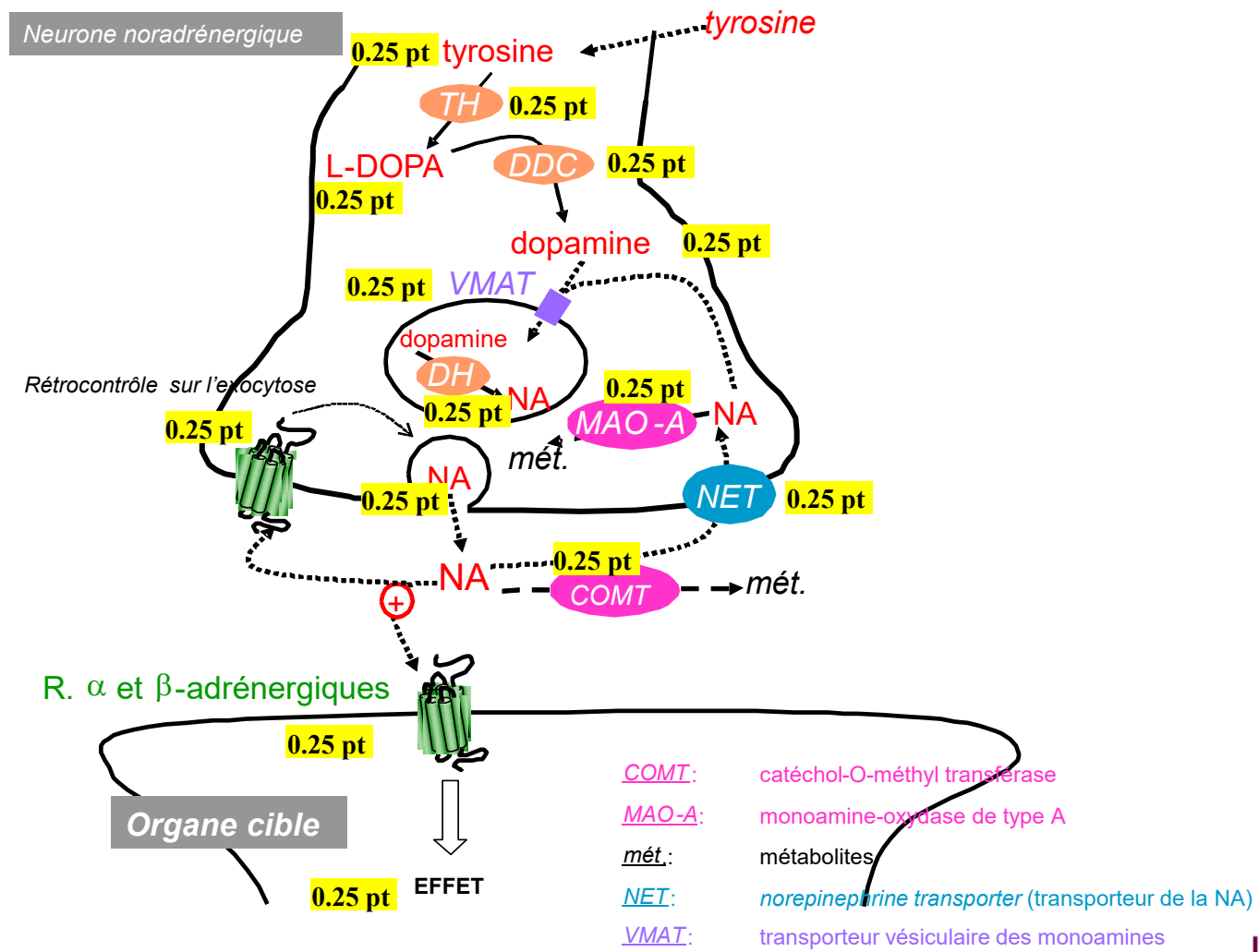
*Neurone noradrénergique*



*Organe cible*

# Question 3)

3a) Représentez sur le schéma ci-dessous les étapes de la transmission adrénergique.





## Question 3) suite...

3b) D'après ce schéma, proposez, pour chaque item ci-dessous, un moyen pharmacologique et un exemple de molécule, permettant :

- d'augmenter la transmission :

- de bloquer la transmission :

## Question 3) suite...

3b) D'après ce schéma, proposez, pour chaque item ci-dessous, un moyen pharmacologique et un exemple de molécule, permettant :

- d'augmenter la transmission :
  - agoniste des récepteurs alpha-adrénergique ou beta-adrénergique
  - inhibiteurs du transporteur de recapture NET (cocaine, imipramine, venlafaxine...)
  - IMAO (iproniazide, moclobémide, toloxatone)
  - inhibiteur de la COMT (caponés : tolcapone, entacapone)
- de bloquer la transmission :
  - antagoniste des récepteurs alpha- ou beta-adrénergique...
  - inhibiteur de la synthèse de NA (alpha-methyltyrosine)
  - inhibition du PA axonal (guanéthidine) : => inhibition de la libération
  - inhibition du stockage vésiculaire de NA (réserpine à long terme)

## Question 4)

4a) Citez un exemple de neuroleptique de première génération et un exemple de neuroleptique atypique. Quelles sont leurs propriétés pharmacologiques respectives ?

Qu'apportent les neuroleptiques atypiques d'un point de vue thérapeutique ?

4b) L'utilisation de neuroleptiques risque d'induire un syndrome particulier : le nommer et le décrire.

## Question 4)

4a) Citez un exemple de neuroleptique de première génération et un exemple de neuroleptique atypique. Quelles sont leurs propriétés pharmacologiques respectives ?

Première génération : halopéridol, chlorpromazine. Ce sont des antagonistes des R. D2

Deuxième génération : clozapine, olanzapine, rispéridone, sulpiride, amisulpride ;

il s'agit d'antagonistes des R. D2 et 5-HT<sub>2A</sub>

Qu'apportent les neuroleptiques atypiques d'un point de vue thérapeutique ?

Les atypiques traitent non seulement les symptômes positifs mais aussi les symptômes négatifs;

Il y a une réduction de risque d'effets indésirables « extrapyramidaux » : syndromes moteurs

(MAIS PAS du syndrome malin des neuroleptiques).

4b) L'utilisation de neuroleptiques risque d'induire un syndrome particulier : le nommer et le décrire.

syndrome extrapyramidal : -moteurs (voie A9) : tremblements au repos, dyskinesie, akinésie ;

syndrome malin des neuroleptiques

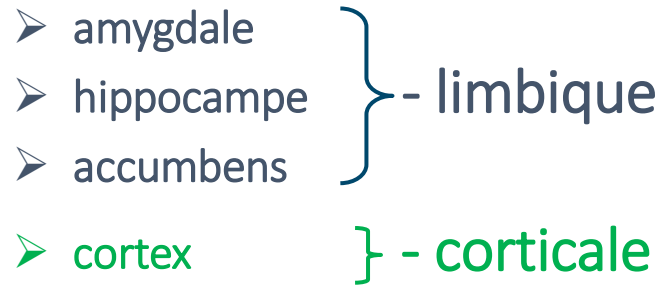
émoussement affectif (voie mésocorticale inhibée)

troubles hormonaux : hyperprolactinémie (voie A12 tubéro-infundibulaire)

# Rappel ED# 1 : neuroleptiques

## Voie Méso- (A10):

Aire Tegmentale Ventrale



- Rôles physiologiques

- Émotion, plaisir, intérêt, récompense
- Psychoaffectivité, cognition

- Rôles physiopathologiques

- Hyperactivité méso-limbique:

- Hallucinations auditives, délires, troubles de la pensée (*troubles productifs de la schizophrénie*)
- Dépendance

- Hypoactivité mésocorticale

- Perte de motivation, détachement émotionnel (*troubles déficitaires de la schizophrénie*)

# Rappel ED# 1 : neuroleptiques

## Bases pharmacologiques du traitement de la schizophrénie :

De la pharmacologie est née l'HYPOTHESE de l'origine de la schizophrénie: déséquilibre de la transmission DA-ergique corticale entre 2 voies :

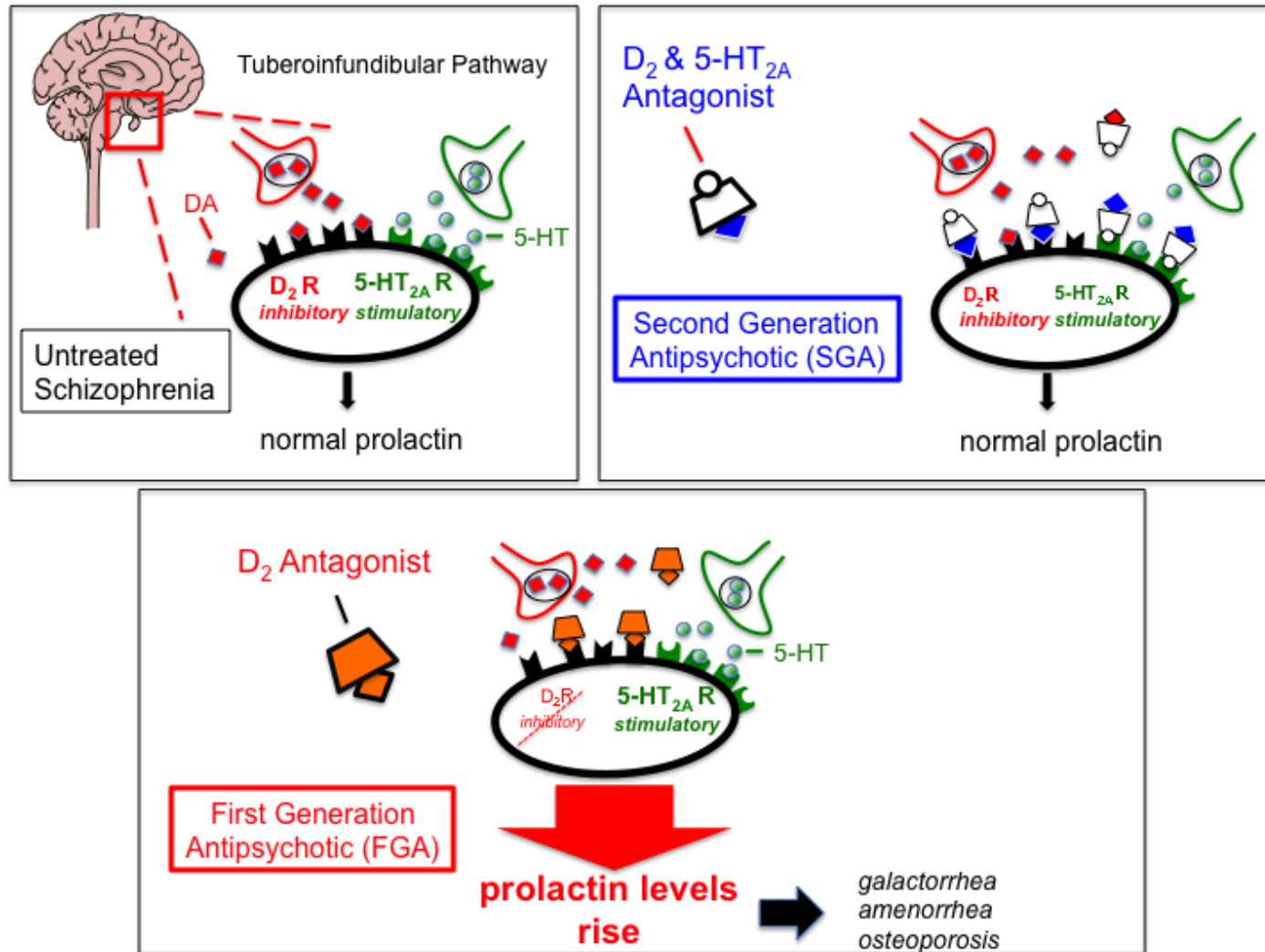
. **Hyperactivité méso-limbique A10 (↗)**: *hallucinations auditives, troubles de la pensée, délires, .....symptômes productifs (>0)*

**Donc : il faut ↘ DA dans ce circuit neuronal**, et donc utiliser un **antagoniste des R-D2 post-synaptiques** (= situés sur des neurones non DA-ergiques)

. **Hypoactivité méso-corticale A10 (↘)**: *perte de motivation, détachement émotionnel,..... symptômes déficitaires (<0)*

**Donc : il faut ↗ DA dans ce circuit neuronal**, et donc utiliser un **antagoniste des autoR-D2 présynaptiques** (= situés sur des neurones DA-ergiques)

## Hyperprolactinémie sous antipsychotiques : la voie A12



## Question 5)

5) L'association « bromure d'uméclidinium / vilantérol » (ANORO®) est une association fixe de deux molécules bronchodilatatrices indiquée en traitement bronchodilatateur dans la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

Ces deux molécules, uméclidinium et vilantérol, sont, respectivement, des ligands des récepteurs (R.) muscariniques et  $\beta$ -adrénergiques. Complétez le tableau ci-dessous comparant les propriétés pharmacologiques de ces deux molécules, permettant d'expliquer leur effet bronchodilatateur.

	uméclidinium	vilantérol
	ligand de R. muscariniques	ligand de R. $\beta$ -adrénergiques
Type cellulaire exprimant le R.		
Sous-type de R. impliqué		
Voie de couplage du R.		
2 <sup>nd</sup> messenger de cette voie		
Nature pharmacologique du ligand		
Effet thérapeutique	bronchodilatateur	bronchodilatateur



# Rappel ED# 2 : système nerveux autonome

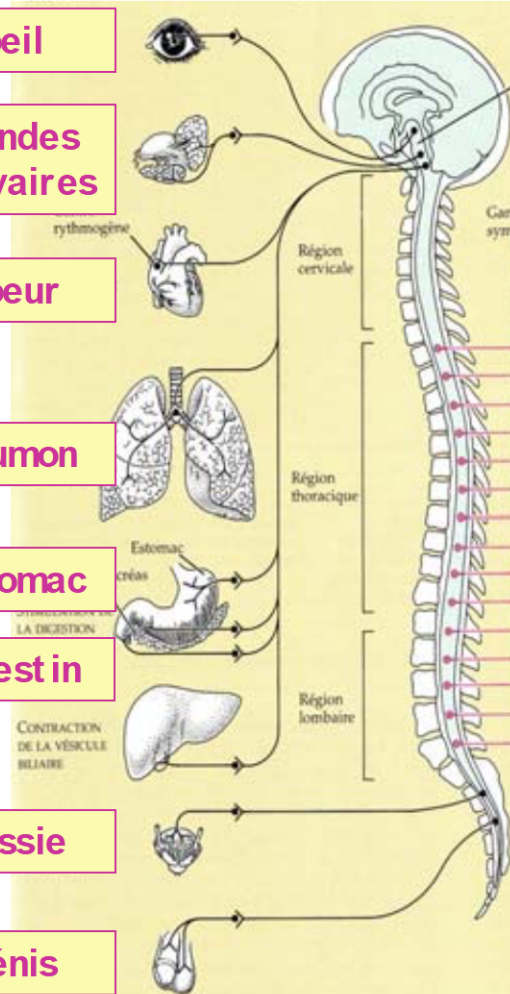
## Effets de la stimulation sympathique

	<u>localisation cellulaire</u>	<u>récepteur</u>	<u>effet</u>
oeil	ML radiaire	$\alpha_1$	contraction: mydriase
	corps ciliaires	$\alpha_2 < \beta_2$	sécrétion d'humeur aqueuse: ↓ par $\alpha_2$ , ↑ par $\beta_2$
g. salivaires		$\alpha, \beta$	salivation
poumon	ML bronchique	$\beta_2$	bronchodilatation
vaisseaux	ML vasculaire	$\alpha_1$	vasoconstriction
	endothélium/ML vasculaire	$\beta_2$	vasorelaxation
coeur	nœud sinusal	$\beta_1$	↑ fréquence cardiaque
	myocyte ventriculaire	$\beta_1$	effet inotrope +
pancréas	cellules $\beta$ de Langerhans	$\alpha_2$	↓ sécrétion d'insuline
	cellules $\alpha$ de Langerhans	$\beta_2$	sécrétion de glucagon
foie	hépatocyte	$\beta_2$	glycogénolyse
rein	cellules juxtaglomérulaires	$\beta_1$	sécrétion de rénine
vessie	ML trigone, sphincter	$\alpha_1$	contraction: rétention urinaire
	ML détrusor	$\beta_2$	relaxation: facilitation du remplissage
utérus	ML utérin	$\beta_2$	relaxation

# Rappel ED# 2 : système nerveux autonome

## Effets de la stimulation muscarinique périphérique

<u>effet</u>	<u>localisation cellulaire</u>	<u>récepteur</u>	
contraction: myosis contraction: accommodation	ML circulaire de l'iris ML ciliaire	M <sub>3</sub> M <sub>3</sub>	oeil
salivation		M <sub>3</sub>	glandes salivaires
↘ fréquence cardiaque effet inotrope -	nœud sinusal myocyte auriculaire	M <sub>2</sub> M <sub>2</sub>	coeur
bronchoconstriction	ML bronchique	M <sub>3</sub>	poumon
↗ sécrétion H <sup>+</sup> gastrique	C. entérochromaffine-like	M <sub>1</sub>	estomac
↗ motilité intestinale	CML intestinale	M <sub>3</sub>	intestin
vidange urinaire	ML détrusor	M <sub>3</sub>	vessie
dilatation des artères: érection	endothélium des artères caverneuses	M <sub>1</sub>	pénis



## Question 5)

5) L'association « bromure d'uméclidinium / vilantérol » (ANORO®) est une association fixe de deux molécules bronchodilatatrices indiquée en traitement bronchodilatateur dans la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

Ces deux molécules, uméclidinium et vilantérol, sont, respectivement, des ligands des récepteurs (R.) muscariniques et  $\beta$ -adrénergiques. Complétez le tableau ci-dessous comparant les propriétés pharmacologiques de ces deux molécules, permettant d'expliquer leur effet bronchodilatateur.

	uméclidinium	vilantérol
	ligand de R. muscariniques	ligand de R. $\beta$ -adrénergiques
Type cellulaire exprimant le R.	CML bronchique	CML bronchique
Sous-type de R. impliqué	muscarinique M3	beta-2 adrénergique
Voie de couplage du R.	Gq / PLC	Gs / AC
2 <sup>nd</sup> messenger de cette voie	IP <sub>3</sub> , DAG, Ca <sup>2+</sup>	AMPC
Nature pharmacologique du ligand	antagoniste	agoniste
Effet thérapeutique	bronchodilatateur	bronchodilatateur

## Question 6)

6a) Le glibenclamide est un médicament ciblant un canal ionique, et utilisé comme antidiabétique oral. Précisez la cible moléculaire du glibenclamide et décrivez sa structure.

6b) Décrivez le mécanisme d'action moléculaire et cellulaire du glibenclamide expliquant son effet antidiabétique.

6c) La cible moléculaire du glibenclamide est également impliquée dans la régulation du tonus vasculaire. Cependant, le glibenclamide ne provoque pas d'effet indésirable de type hypo/hyper-tension artérielle. Expliquez pourquoi.

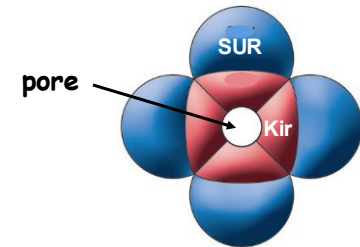
# Question 6)

6a) Le glibenclamide est un médicament ciblant un canal ionique, et utilisé comme antidiabétique oral. Précisez la cible moléculaire du glibenclamide et décrivez sa structure.

canal  $K_{ATP}$  : canal potassique dépendant de l'ATP

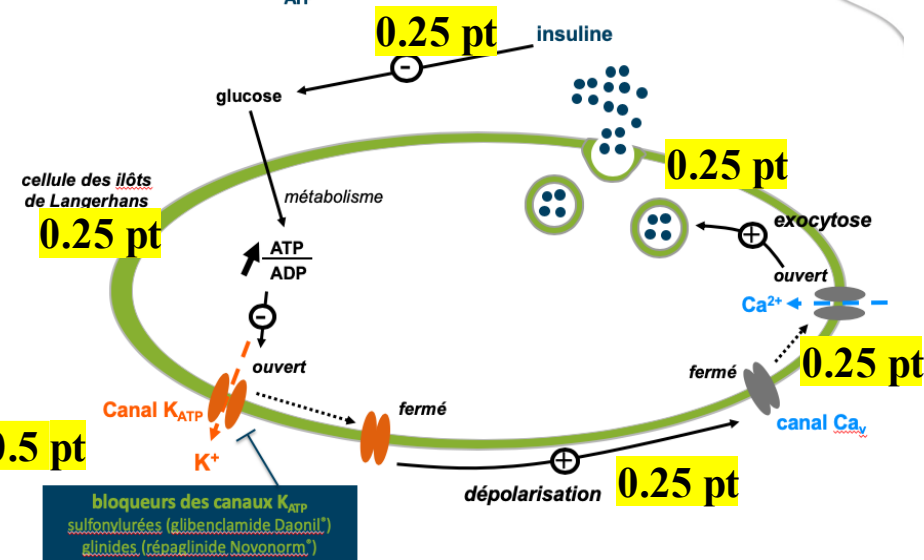
hétéro-octamère :

- 4 s.u.  $K_{IR}$  qui forment le pore d'un canal potassique
- 4 s.u. SUR (*sulfonylurea receptor*), sous-unités régulatrices



*Coupe transversale schématique*

## Rôle des canaux $K_{ATP}$ dans la sécrétion d'insuline



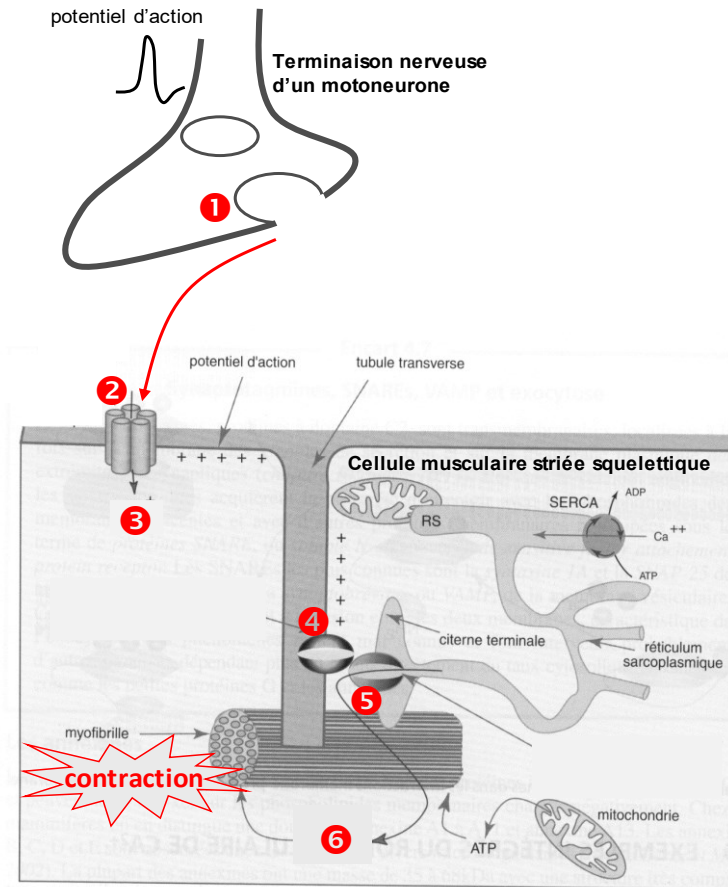
et cellulaire du glibenclamide expliquant son effet

6c) La cible moléculaire du glibenclamide est également impliquée dans la régulation du tonus vasculaire. Cependant, le glibenclamide ne provoque pas d'effet indésirable de type hypo/hyper-tension artérielle. Expliquez pourquoi.

Le glibenclamide se lie sur les sous-unités SUR du canal. Or les isoformes de ces sous-unités sont différentes entre les cellules beta des îlots de Langerhans (SUR1) et les CML vasculaires (SUR2B) ce qui peut expliquer une sélectivité d'action par différence d'affinité entre ces sous-unités.

# Question 7)

7a) La figure ci-dessous représente la jonction neuromusculaire. Indiquez, dans les cadres situés à droite de cette figure, les différentes étapes de cette neurotransmission (notées de 1 à 6), en précisant bien le nom des structures moléculaires impliquées.



1

2

3

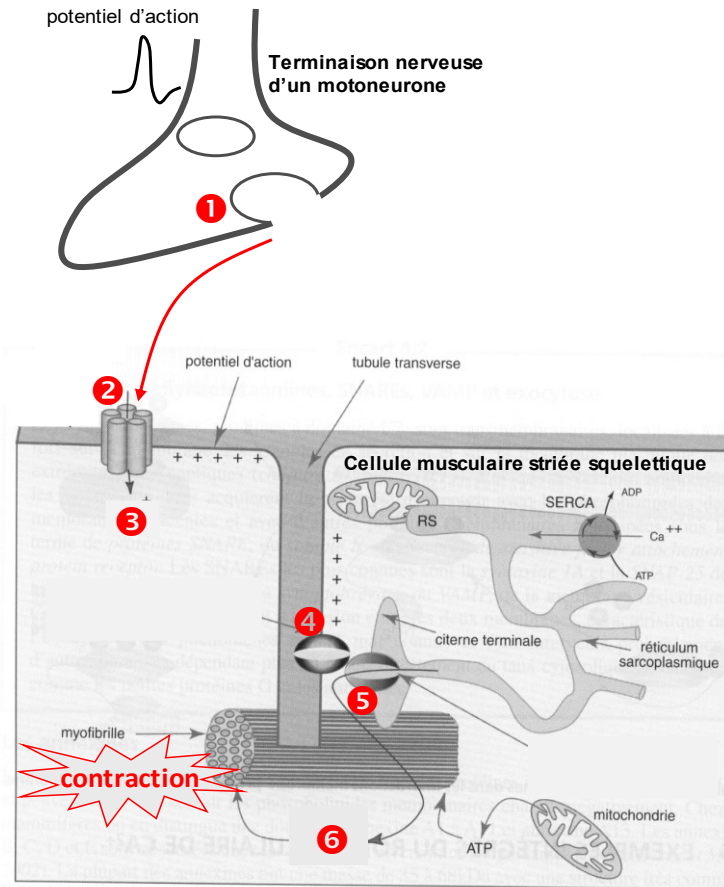
4

5

6

# Question 7)

7a) La figure ci-dessous représente la jonction neuromusculaire. Indiquez, dans les cadres situés à droite de cette figure, les différentes étapes de cette neurotransmission (notées de 1 à 6), en précisant bien le nom des structures moléculaires impliquées.



1 Exocytose de l'Ach.

2 Activation des R. nicotiniques musculaires par l'Ach

3 Influx de Na<sup>+</sup> et dépolarisation membranaire

4 Activation des canaux Cav1.1

5 Activation des récepteurs de la ryanodine par couplage direct et libération de calcium

6 Augmentation de concentration calcium cytosolique

## Question 7) suite...

7b) Définissez le terme de « curare ».

7c) D'après la figure ci-dessus, proposez 2 moyens pharmacologiques distincts induisant une myorelaxation. Précisez s'ils agissent comme des curares.



## Question 7) suite...

7b) Définissez le terme de « curare ».

Curare : molécule qui provoque un bloc de la transmission neuromusculaire, responsable d'une diminution du tonus musculaire. Ligands du R. nicotinique (nACh) du muscle strié squelettique.

7c) D'après la figure ci-dessus, proposez 2 moyens pharmacologiques distincts induisant une myorelaxation. Précisez s'ils agissent comme des curares.

Agoniste des R. nACh : curare dépolarisant

Antagoniste des R. nACh : curare non dépolarisant

Bloqueur des Cav1.1 ou de RyR : non curare