

# TUTORAT UE6 2012-2013 – Pharmacocinétique

## CORRECTION Séance n°3 – Semaine du 25/ 02 /2013

### Pharmacocinétique Evrard

**ERRATUM : QCM n°10, item A : remplacer "il existe une valeur seuil du volume sanguin" par "il existe une valeur seuil du volume de distribution". L'item reste Vrai.**

#### QCM n°1 : B, C, E

- A. Faux, la pharmacocinétique correspond à l'action de l'organisme sur le médicament, c'est la pharmacodynamie qui peut se définir comme l'action du PA sur l'organisme.
- B. **Vrai.**
- C. **Vrai.**
- D. Faux, le volume de distribution s'apparente à un volume sanguin plus ou moins à un volume tissulaire ou fictif. Le Vd minimum correspond au sang, le Vd max dépend du stockage du PA selon le rapport  $Vd = \text{Dose administrée} / \text{Concentration initiale}$  seulement. Le Vd représente la capacité de diffusion du PA.
- E. **Vrai.**

#### QCM n°2 : A, B, C

- A. **Vrai**, l'élimination correspond à la disparition du PA du compartiment sanguin, surtout par excrétion (urine, sels via la bile,..) et la métabolisation qui inactive le principe actif qui sera éliminé.
- B. **Vrai**, l'exposition patient correspond au temps et à la quantité de PA auquel est exposé ce dernier.
- C. **Vrai**, les trois paramètres nécessaires à l'évaluation de la bioéquivalence sont l'ASC, le tmax et la Cmax.
- D. Faux, les études PK/PD cherchent à définir une relation entre les concentrations circulantes et une réponse pharmacodynamique. **ATTENTION:** même si ce sont deux choses bien distinctes, la PK et la PD peuvent entrer en lien au cours des différentes étapes.
- E. Faux, selon la notion d'effet thérapeutique, le fait d'être au dessus de l'index thérapeutique correspond à une zone de toxicité.

#### QCM n°3 : B, E

- A. Faux, attention! L'absorption est la conjonction de 2 phénomènes: la résorption et l'effet de premier passage hépatique!
- B. **Vrai.**
- C. Faux, la perméabilité influence l'intensité de l'absorption d'un PA.
- D. Faux, un PA hydrophile (ionisé) aura une bonne solubilité. Pour qu'un PA possède une bonne perméabilité il faut qu'il soit lipophile (non ionisé) afin de pouvoir traverser les membranes.
- E. **Vrai.**

#### QCM n°4 : A, B

- A. **Vrai.**
- B. **Vrai.**
- C. Faux, le transport passif est bien non saturable, en revanche le transport actif est un phénomène saturable puisqu'il dépend de transporteurs.
- D. Faux, le transport passif est énergie-indépendant. A l'inverse, le transport actif nécessite de l'énergie puisque, dans la plupart des cas, le transport se fait contre le gradient de concentration. Cette énergie est apportée par l'hydrolyse de l'ATP.
- E. Faux, la Pgp étant un transporteur actif va faire ressortir le PA (contre le gradient de concentration). C'est l'efflux de principe actif.

### QCM n°5 : F

- A. Faux, l'effet de premier passage hépatique est une métabolisation du principe actif pré-systémique.
- B. Faux, pour les médicaments ayant un métabolisme total par effet de premier passage hépatique, la voie orale est impossible car tout le médicament sera dégradé avant d'être absorbé! La seule voie qui pourra être commercialisée est la voie intraveineuse puisqu'elle évite l'effet de premier passage hépatique.
- C. Faux, les maladies hépatiques diminuent l'effet de premier passage hépatique. Il y a donc un risque de toxicité pour ces patients car le PA sera moins métabolisé et donc la fraction biodisponible sera plus importante.
- D. Faux, effectivement un médicament administré par voie intraveineuse évite l'effet de premier passage hépatique mais il sera quand même métabolisé après être passé par la circulation systémique. L'effet de premier passage est juste la première métabolisation avant absorption!
- E. Faux, la voie intraveineuse évite bien totalement l'effet de premier passage hépatique mais la voie rectale l'évite que partiellement.
- F. **Vrai.**

### QCM n°6 : A, D

- A. **Vrai**, ici on a affaire à un comprimé test à comparer avec un comprimé de référence.
- B. Faux, il s'agit de la valeur du facteur de biodisponibilité relative et non absolue.
- C. Faux.
- D. **Vrai.**  $F = \frac{ASC \text{ test}}{ASC \text{ réf}} \times \frac{Dose \text{ réf}}{Dose \text{ test}} = \frac{2,70}{0,64} \times \frac{100}{200} = 2,11$
- E. Faux, au contraire les formes LP permettent d'augmenter le temps de séjour de PA dans l'organisme.

### QCM n°7 : A, C, E

- A. **Vrai**, ATTENTION : la biodisponibilité ne dépend pas de la posologie ou de la dose (sauf cas très rares de non linéarité pharmacocinétique non développés en cours).
- B. Faux, la BE doit être démontrée sur un nombre d'individus suffisamment important pour qu'on soit significatif, donc pas 2 ou 3 patients en règle générale (mais on peut parfois être significatif pour une dizaine d'individu donc **retenez surtout la correction plus que l'item en lui même**).
- C. **Vrai**, il faut aussi que le rapport des t<sub>max</sub> se situe entre 0,8-1,20 pour que la BE soit démontrée.
- D. Faux, au contraire la BE ne garantit pas toujours la BE des deux formes pour un même individu.
- E. **Vrai**, une BE non démontrée n'empêche pas le développement d'un générique mais l'obtention de son AMM. Ainsi, même sans AMM, l'industriel pourra toujours continuer à développer sa forme pharmaceutique pour obtenir une BE et donc, une fois celle-ci prouvée, l'AMM. **Ce QCM est un peu piégeux et ne tombera pas sous cette forme, rassurez-vous !**

### QCM n°8 : A, B, C, D

- A. **Vrai**, et ce V<sub>d</sub> est constant donc le plus simple pour une administration en bolus IV est de le calculer à t=0 car la dose de PA dans le corps du patient sera égale à la dose administrée (alors que c'est bien plus compliquée quand on prend un t divers car on ne connaît pas aussi facilement la dose exacte de PA encore présente dans l'organisme du patient).
- B. **Vrai.**
- C. **Vrai.**
- D. **Vrai.**
- E. Faux, si le PA se fixe dans les érythrocytes, le dosage se fait dans le sang total !!!

### QCM n°9 : A, C, E

- A. **Vrai.**
- B. Faux, plus la liaison d'un PA aux protéines plasmatiques sera élevé, plus le volume de distribution sera faible, on aura une diffusion tissulaire moindre, le PA sera « retenu » dans le plasma.
- C. **Vrai.**
- D. Faux, on peut effectivement exprimer le V<sub>d</sub> en fonction du poids mais dans ce cas l'unité sera L/kg et non kg/L.
- E. **Vrai.**

### QCM n°10 : A, B, C

- A. **Vrai**, la valeur 1L/kg est une valeur seuil pour déterminer si le PA est plus ou moins distribué au niveau tissulaire.
- B. **Vrai**, attention, si un PA est fortement stocké dans les tissus, cela n'entraîne pas obligatoirement des problèmes de toxicité.
- C. **Vrai**.
- D. **Faux**, un PA fortement stocké au niveau tissulaire (donc avec un Vd élevé) va nécessiter une administration avec fenêtre thérapeutique ( « pause sans médicament » pour éviter l'accumulation).
- E. **Faux**, on utilise la formule  $Dose = Vd \times poids \times C(0) = 0,6 \times 50 \times 12 = 360mg$  à injecter.

### QCM n°11 : A

- A. **Vrai**.
- B. **Faux**, l'intestin possède un rôle de détoxification, comme le foie, puisque c'est la 1<sup>ère</sup> barrière aux agressions chimiques extérieures.
- C. **Faux**, les PA sont des xénobiotiques (étrangers à l'organisme, xéno = étranger en grec) pris en charge par un système de détoxification.
- D. **Faux**, la réaction de phase I est une réaction de fonctionnalisation, qui consiste à rajouter un groupement polaire sur certains PA pour permettre leur future conjugaison avec des molécules endogènes.
- E. **Faux**, la réaction de conjugaison du PA avec des molécules endogènes va augmenter son hydrophilie car l'objectif de l'organisme est d'éliminer le PA (l'excrétion urinaire nécessite que la molécule soit hydrophile car l'urine est un milieu aqueux).

### QCM n°12 : C

- A. **Faux**, la phase I du métabolisme correspond à la fonctionnalisation alors que la phase II correspond à la conjugaison.
- B. **Faux**, la phase II n'est pas toujours précédée par la phase I. *Exemple* : le paracétamol peut directement être conjugué.
- C. **Vrai**, il y a une certaine redondance du métabolisme car un CYP450 peut métaboliser plusieurs PA différents et car un même PA peut être métabolisé par des cytochromes différents.
- D. **Faux**, les deux phases du métabolisme servent à rendre les molécules plus hydrophiles et non plus hydrophobes.
- E. **Faux**, la conjugaison se fait à partir de molécules endogènes et non à partir de molécules exogènes.

### QCM n°13 : E

- A. **Faux**, les métabolites d'un principe actif peuvent être inactifs, moins actifs ou plus actifs que lui. En général, le métabolite est ou inactif ou moins actif. Un métabolite peut aussi être toxique.
- B. **Faux**, une des superfamilles d'enzymes de phase II sont les UGTs ou UDP-glucuronosyl transférases.
- C. **Faux**, la quinone NAPQI, métabolite du paracétamol, n'a pas l'activité thérapeutique de ce dernier. En revanche, ce métabolite est bien toxique.
- D. **Faux**, les pro-médicaments sont activés par biotransformation, autre nom de la métabolisation. Il s'agit du même phénomène.
- E. **Vrai**, la variabilité constitutionnelle est synonyme de la variabilité génétique et présente donc des applications en pharmacogénétique.

### QCM n°14 : A

- A. **Vrai**, le phénomène d'auto induction d'un principe actif lui permet d'induire son propre métabolisme car l'enzyme dont la synthèse est amplifiée grâce à l'induction pourra métaboliser le PA.
- B. **Faux**, le phénomène d'induction n'est pas immédiat. En effet, il faut attendre la transcription du gène codant l'enzyme induite puis la traduction de l'ARNm et la maturation de la molécule en enzyme fonctionnelle. Cela dure en moyenne 24 à 48 heures.
- C. **Faux**, il peut y avoir une interaction d'ordre pharmacocinétique liée à l'induction entre deux médicaments qui n'ont pas été pris le même jour. En effet, le phénomène d'induction peut persister plusieurs jours voire plusieurs semaines. Un médicament B pris 10 jours après un médicament A peut subir les effets inducteurs de ce dernier.
- D. **Faux**, dans le mécanisme d'induction, le xénobiotique se fixe sur un récepteur nucléaire et non membranaire.
- E. **Faux**, les médicaments ne sont pas les seules molécules qui peuvent provoquer des phénomènes d'induction. En effet, des molécules comme la caféine, celles contenues dans les cigarettes et le millepertuis peuvent aussi induire ou inhiber la synthèse d'enzymes du métabolisme.

### QCM n°15 : C, D, E

- A. Faux, le rein est le principal organe d'élimination des principes actifs (sous forme inchangée, de métabolites actifs ou inactifs) mais il n'est pas le seul : exemple du foie avec la bile.
- B. Faux, le DFG est généralement compris entre 80 et 140 mL /min.
- C. **Vrai.**
- D. **Vrai.**
- E. **Vrai.**

### QCM n°16 : B, C

- A. Faux, les substances endogènes utilisées pour mesurer le DFG doivent être filtrées, non sécrétées, non réabsorbées, non liées, non métabolisées, éliminées exclusivement par le rein.
- B. **Vrai.**
- C. **Vrai**, grâce aux équations, on peut se passer d'un dosage urinaire et faire seulement un dosage sérique pour obtenir la clairance de la créatinine par exemple.
- D. Faux, ces équations permettent de calculer la clairance de la créatinine. La clairance rénale d'un principe actif est déterminée par une relation plus simple :  $Cl.R = Q.E$
- E. Faux, si la clairance rénale d'un principe actif est supérieure au DFG, le PA subit une filtration et une sécrétion active.

### QCM n°17 : B, C, D, E

- A. Faux, il existe deux types d'approche : l'approche non compartimentale (ou méthode des trapèzes) et la modélisation (ou approche compartimentale).
- B. **Vrai**, la modélisation permet également de déterminer l'ASC, la biodisponibilité, le volume de distribution comme l'approche descriptive.
- C. **Vrai.**
- D. **Vrai.**
- E. **Vrai**, il faut faire de nombreux prélèvements pour avoir une courbe de pharmacocinétique satisfaisante pour un individu donné.

### QCM n°18 : A, B, E

- A. **Vrai.**
- B. **Vrai.**
- C. Faux, la méthode des trapèzes consiste à faire la somme des surfaces des trapèzes.
- D. Faux, le calcul de l'ASC peut permettre de déterminer la biodisponibilité grâce à la formule :  
$$F = \frac{ASC_{p.o.}}{ASC_{IV}} \text{ si Dose}_{IV} = \text{Dose}_{p.o.}$$
- E. **Vrai.**

### QCM n°19 : D

- A. Faux, la clairance totale correspond au volume de plasma épuré du PA qu'il contient par unité de temps.
- B. Faux, la clairance totale correspond bien à la somme des clairances partielles majoritaires mais celles-ci sont les clairances métaboliques et rénales.  
**RAPPEL** :  $Cl \text{ hépatique} = Cl \text{ métabolique (hépatique)} + Cl \text{ biliaire}$ , mais la voie biliaire est une voie mineure d'élimination.
- C. Faux, on ne peut calculer que la Cl totale à l'aide de l'ASC.
- D. **Vrai**, cette formule aurait aussi été valable pour la voie IV car  $F = 1$  dans ce cas là.  
**RAPPEL** :  $F$  est le facteur de biodisponibilité et  $0 \leq F \leq 1$   
Pour calculer la Cl totale, on va observer la courbe concentration-temps à partir de laquelle on calcule l'ASC (ou Aire Sous Courbe), notamment à l'aide de la méthode des trapèzes. On va ensuite prendre en compte la biodisponibilité (grâce au facteur de biodisponibilité  $F$ ) et la dose.
- E. Faux, le calcul de la clairance totale ne nous donne aucune information sur le mécanisme d'élimination du médicament.

### QCM n°20 : A, C

- **RAPPEL** : on considère que l'administration d'un bolus a lieu quasi instantanément par opposition à une perfusion au long cours où on a besoin d'une certaine durée d'administration du PA pour atteindre la C<sub>ss</sub>.

- A. **Vrai.**
- B. Faux, le médicament sera considéré comme totalement éliminé de l'organisme au bout de 7 demi-vies soit 28h.
- C. **Vrai**, la clairance plasmatique totale se calcule d'après la formule :
- $$Cl = \frac{F \times Dose}{ASC} = \frac{1 \times 150.10^{-3}}{11900.10^{-6}} = 12,6 \text{ L.h}^{-1}$$
- D. Faux, la constante de vitesse d'élimination vaut :  $k_e = \frac{\ln 2}{T_{1/2}} = \frac{\ln 2}{4} = 0,17 \text{ h}^{-1}$
- E. Faux, la concentration plasmatique extrapolée au temps  $t_0$  vaut :
- $$C_0 = \frac{Dose}{V_d} = \frac{Dose}{\frac{Cl}{k_e}} = \frac{150.10^{-3}}{\frac{12,6}{0,17}} = 2,02 \text{ mg/L}$$

### QCM n°21 : A, B, C

- A. **Vrai**, la dose quotidienne représente la dose totale administrée par jour, soit :  $4 \times 300 = 1200 \text{ mg}$
- B. **Vrai**,  $C_{ss} = \frac{DQ}{Cl \times 24} = \frac{DQ}{k_e \times V_d \times 24} = \frac{1200}{0,8 \times 4,08 \times 24} = 15,3 \text{ mg/L}$
- C. **Vrai**,  $T_{\frac{1}{2}} = \frac{\ln 2}{k_e}$  or, la  $C_{ss}$  est atteinte au bout de 7 demi-vies, donc  $7 \times T_{\frac{1}{2}} = 7 \times \frac{\ln 2}{k_e} = 7 \times \frac{\ln 2}{0,8} = 6,07 \text{ h}$ .
- D. Faux, le temps nécessaire pour atteindre la  $C_{ss}$  ne dépend que de la demi-vie (d'élimination).
- E. Faux, le temps nécessaire pour atteindre la  $C_{ss}$  ne dépend que de la demi-vie (d'élimination).

### QCM n°22 : A, B, C, D, E

- A. **Vrai.**
- B. **Vrai.**
- C. **Vrai.**
- D. **Vrai**, un patient atteint d'insuffisance rénale, dit patient à risque, nécessite un STP
- E. **Vrai.**

### QCM n°23 : A, B, D

- A. **Vrai**, la vitesse d'entrée étant d'ordre 0, on a  $\frac{dQ}{dT} = k_0 = \frac{Dose}{Temps}$  en mg/h
- B. **Vrai.**
- C. Faux, la vitesse d'entrée est d'ordre 0, la vitesse d'élimination est d'ordre 1, et comme on est à l'équilibre,  $k_0 = k_e Q$ .
- D. **Vrai.**
- E. Faux, la vitesse d'élimination est d'ordre 1.