

TUTORAT UE 6 2012-2013 – Pharmacocinétique

Séance n°3 – Semaine du 25/02/2013

Pharmacocinétique Evrard

Séance préparée par la team UE 6 + MAPS

QCM n°1 : Concernant la pharmacocinétique :

- A. Elle correspond à l'action du PA sur l'organisme.
- B. L'absorption résulte du phénomène de résorption et du phénomène de premier passage.
- C. L'élimination est évaluée par différentes clairances.
- D. Le volume de distribution correspond au volume sanguin occupé par le principe actif.
- E. On peut définir la clairance totale qui est la somme de la clairance hépatique et de la clairance rénale.
- F. Toutes les propositions précédentes sont fausses.

QCM n°2 : Concernant la pharmacocinétique (PK) et la pharmacodynamie (PD):

- A. L'élimination correspond à l'excrétion et la métabolisation.
- B. L'aire sous courbe (ou ASC) reflète l'exposition globale du patient à un médicament.
- C. La courbe concentration en fonction du temps d'un médicament donne les trois paramètres nécessaires à l'évaluation de la bioéquivalence.
- D. Les études PK/PD cherchent à définir une relation entre les concentrations circulantes et une réponse pharmacocinétique.
- E. Selon la notion d'effet thérapeutique, le fait d'être au dessus de l'index thérapeutique permet d'avoir un bon effet thérapeutique.
- F. Toutes les propositions précédentes sont fausses.

QCM n°3 : Concernant l'absorption:

- A. On peut définir l'absorption de façon exhaustive comme un phénomène de résorption, c'est-à-dire le passage du principe actif à travers les membranes.
- B. L'absorption d'un principe actif dépend de sa solubilité et de sa perméabilité.
- C. La perméabilité d'un principe actif influence sa vitesse d'absorption.
- D. Un principe actif hydrophile ionisé aura une bonne perméabilité.
- E. Plus le débit sanguin est élevé, plus la vitesse d'absorption est élevée.
- F. Toutes les propositions précédentes sont fausses.

QCM n°4 : Concernant les transports :

- A. Les composés plutôt lipophiles non ionisés passent les membranes facilement.
- B. La vitesse du transport actif est indépendante de la concentration en principe actif, elle est donc constante.
- C. Les transports passif et actif sont des processus non saturables.
- D. Le transport passif est énergie-dépendant.
- E. La P-glycoprotéine (PgP) est un transporteur membranaire qui améliore l'absorption.
- F. Toutes les propositions précédentes sont fausses.

QCM n°5 : Concernant l'effet de premier passage hépatique :

- A. L'effet de premier passage hépatique est une métabolisation post-systémique.
- B. Pour les médicaments ayant un métabolisme total par effet de premier passage hépatique, la voie orale est la seule voie envisageable.
- C. Les maladies hépatiques augmentent l'effet de premier passage hépatique.
- D. Un médicament administré par voie intraveineuse ne subit pas d'effet de premier passage et donc ne sera pas métabolisé, cela explique sa biodisponibilité de 100%.
- E. On peut éviter totalement l'effet de premier passage en utilisant des alternatives à la voie orale comme la voie intraveineuse ou la voie rectale.
- F. Toutes les propositions précédentes sont fausses.

QCM n°6 : On décide de comparer deux comprimés contenant du métoprolol, un bêta bloquant : une forme LP 200mg (test) versus un comprimé 100mg (référence)

Données : ASC test = 2,70mg.l-1.h / ASC ref = 0.64mg.l-1.h

- A. Pour comparer ces deux formes, il faudra évaluer la biodisponibilité relative.
- B. La valeur du facteur de biodisponibilité absolue est $F=2,11$
- C. La valeur du facteur de biodisponibilité relative est $F=8,44$
- D. La valeur du facteur de biodisponibilité relative est $F=2,11$
- E. La forme LP du métoprolol permet de diminuer la durée de séjour du PA dans l'organisme.
- F. Toutes les propositions précédentes sont fausses.

QCM n°7 : La bioéquivalence (BE) :

- A. Deux formulations sont équivalentes si elles présentent la même biodisponibilité après une administration à la même posologie.
- B. doit être démontrée de façon statistique avec un petit nombre d'individus.
- C. est démontrée si le rapport des ASC se situe entre 0,80-1,20.
- D. Une bioéquivalence moyenne garantit toujours la BE des deux formes (générique et marque déposée), pour un individu donné.
- E. Une bioéquivalence non démontrée n'empêche pas le développement d'un générique.
- F. Toutes les propositions précédentes sont fausses.

QCM n°8 : Concernant la distribution :

- A. Le volume de distribution est le rapport entre la quantité de PA présente dans l'organisme à l'instant t et la concentration mesurée à l'instant t.
- B. La fixation du PA aux protéines plasmatiques en fait une forme liée de transport ou de stockage.
- C. La forme libre du PA peut être éliminée.
- D. Les PA "acides faibles" se fixent exclusivement à l'albumine.
- E. Si le PA se fixe dans les érythrocytes, le dosage s'effectuera dans le plasma.
- F. Toutes les propositions précédentes sont fausses.

QCM n°9 : Le volume de distribution :

- A. est le rapport entre la quantité de PA dans l'organisme à l'instant t et la concentration plasmatique du PA à l'instant t.
- B. Plus la liaison d'un PA aux protéines plasmatiques sera élevée, plus le volume de distribution sera élevé.
- C. permet de quantifier la distribution tissulaire, qui sera d'autant plus importante qu'on aura une faible proportion de PA sous forme liée aux protéines plasmatiques.
- D. en tant que volume, s'exprime en L mais peut parfois s'exprimer en kg/L, rapporté au poids corporel.
- E. peut être supérieur au volume total de l'organisme, c'est en cela qu'on dit qu'il est fictif.
- F. Toutes les propositions précédentes sont fausses.

QCM n°10 : Concernant la phase de distribution :

- A. Il existe une valeur seuil du volume sanguin pour déterminer si le PA est plus ou moins distribué au niveau tissulaire.
- B. Lorsque le PA est fortement stocké dans les tissus, cela peut poser des problèmes d'éventuelle toxicité, nécessitant un suivi thérapeutique.
- C. Certaines pathologies inflammatoires peuvent aussi modifier le Vd.
- D. Un PA peu stocké dans les tissus va nécessiter une administration avec fenêtre thérapeutique pour éviter l'accumulation.
- E. Un antibiotique possède un Vd = 0,6L/kg ; pour obtenir une concentration C0 de 12mg/L chez un patient pesant 50kg, on devra injecter une dose de 260mg.
- F. Toutes les propositions précédentes sont fausses.

QCM n°11 : Le métabolisme :

- A. correspond aux biotransformations du PA réalisées par différents organes dont notamment le foie qui joue un rôle majeur.
- B. Le côlon possède un rôle de détoxification puisque c'est la première barrière aux agressions chimiques extérieures.
- C. Les PA sont des endobiotiques pris en charge par un système de détoxification.
- D. La réaction de phase I est une réaction de conjugaison qui consiste à rajouter un groupement polaire sur certains PA pour permettre leur future fonctionnalisation.
- E. La réaction de conjugaison du PA avec des molécules endogènes va augmenter sa lipophilie car l'objectif de l'organisme est d'éliminer le PA.
- F. Toutes les propositions précédentes sont fausses.

QCM n°12 : Concernant le métabolisme d'un principe actif :

- A. La phase I du métabolisme correspond à la conjugaison.
- B. La phase II est toujours précédée par la phase I.
- C. Un CYP450 peut métaboliser plusieurs principes actifs.
- D. Les deux phases du métabolisme servent à rendre les molécules plus hydrophobes.
- E. La conjugaison se fait à partir de molécules exogènes.
- F. Toutes les propositions précédentes sont fausses.

QCM n°13 : Concernant le métabolisme d'un principe actif :

- A. Les métabolites d'un principe actif peuvent être inactifs ou moins actifs mais pas plus actifs que lui.
- B. Une des superfamilles d'enzymes de phase II sont les UGTs ou UDP-gangnamstyl transférases.
- C. La quinone NAPQI, métabolite du paracétamol, a la même activité que lui mais est toxique.
- D. Les pro-médicaments sont activés par biotransformation puis par métabolisation.
- E. La variabilité constitutionnelle du métabolisme présente des applications en pharmacogénétique.
- F. Toutes les propositions précédentes sont fausses.

QCM n°14 : Concernant la variabilité "environnementale" du métabolisme :

- A. Le phénomène d'auto-induction d'un principe actif lui permet d'induire son propre métabolisme.
- B. Le phénomène d'induction est immédiat.
- C. Pour qu'il y ait une interaction médicamenteuse liée au phénomène d'induction, il faut que les deux médicaments soient pris le même jour.
- D. Dans le mécanisme d'induction, le xénobiotique se fixe sur un récepteur membranaire.
- E. Seuls les médicaments peuvent provoquer des phénomènes d'induction et d'inhibition des enzymes du métabolisme.
- F. Toutes les propositions précédentes sont fausses.

QCM n°15 : Concernant le rein :

- A. Il est le seul organe d'élimination des principes actifs sous forme inchangée ou des métabolites actifs ou inactifs.
- B. La filtration glomérulaire est caractérisée par le débit de filtration glomérulaire (ou DFG), généralement compris entre 80 et 140 L/min.
- C. Les mécanismes d'excrétion rénale sont : la filtration, la réabsorption et la sécrétion.
- D. La réabsorption dépend du pKa des molécules et du pH urinaire.
- E. En modifiant le pH de l'urine, on peut modifier la réabsorption de certains PA.
- F. Toutes les propositions précédentes sont fausses.

QCM n°16 : Concernant l'exploration de la fonction rénale :

- A. Le débit de filtration glomérulaire (ou DFG) est mesuré en utilisant des substances endogènes qui doivent notamment être filtrées, sécrétées et non réabsorbées.
- B. La substance endogène la plus utilisée est la créatinine.
- C. Il est possible d'estimer le DFG sans faire de dosage urinaire.
- D. L'équation de Cockcroft et Gault et l'équation simplifiée MDRD permettent de calculer la clairance rénale d'un principe actif.
- E. Si la clairance rénale d'un principe actif est supérieure au DFG, le PA subit une filtration et une réabsorption.
- F. Toutes les propositions précédentes sont fausses.

QCM n°17 : Concernant le calcul des paramètres pharmacocinétiques :

- A. Il existe deux types d'approche : l'approche compartimentale et la modélisation.
- B. La modélisation permet de déterminer des paramètres pharmacocinétiques tels que la Cmax, le tmax, la clairance, la demi-vie...
- C. Des équations mathématiques sont à la base de la modélisation.
- D. L'approche non compartimentale est une approche individuelle.
- E. L'approche non compartimentale nécessite une pharmacocinétique "riche".
- F. Toutes les propositions précédentes sont fausses.

QCM n°18 : Concernant l'air sous courbe (ASC) :

- A. L'ASC correspond à l'exposition du patient au médicament.
- B. L'ASC peut être calculée à partir d'une équation mathématique ou grâce à la méthode des trapèzes.
- C. La méthode des trapèzes consiste à faire le produit de la surface des trapèzes, chaque trapèze correspondant à la surface entre deux points sur la courbe concentration-temps.
- D. Le calcul de l'ASC peut permettre de déterminer le facteur de biodisponibilité F grâce à la formule :

$$F = \frac{ASC_{IV}}{ASC_{po}} \quad \text{si Dose IV} = \text{Dose po}$$

- E. Le calcul de l'ASC peut permettre de déterminer le facteur de biodisponibilité F grâce à la formule :

$$F = \frac{Dose_{IV}}{ASC_{IV}} \times \frac{ASC_{po}}{Dose_{po}} \quad \text{si Dose IV} \neq \text{Dose po}$$

- F. Toutes les propositions précédentes sont fausses.

QCM n°19 : Concernant la clairance totale (Cl) :

- A. La clairance totale correspond au débit de plasma épuré du PA qu'il contient par unité de volume.
- B. C'est la somme des clairances partielles majoritaires : métabolique et biliaire.
- C. On peut calculer la clairance hépatique à l'aide de l'ASC.
- D. Pour la voie orale, on peut calculer la clairance totale grâce à la formule : $Cl = \frac{F \times Dose}{ASC}$
- E. Le calcul de la clairance totale peut nous donner des informations sur le mécanisme d'élimination du médicament.
- F. Toutes les propositions précédentes sont fausses.

QCM n°20 : On administre à un patient de 80kg un bolus de 150 mg d'un médicament X par voie IV.

On sait que la pharmacocinétique de X répond à un modèle monocompartimental. $ASC = 11900 \mu\text{g.L}^{-1}\cdot\text{h}$ / demi-vie d'élimination = 4 h.

- A. C_0 est la concentration mesurée à la fin de l'administration.
- B. Le médicament sera considéré comme totalement éliminé de l'organisme au bout de 20h.
- C. La clairance plasmatique totale est de $12,6 \text{ L}\cdot\text{h}^{-1}$.
- D. La constante de vitesse d'élimination k_e est égale à $2,02 \text{ h}^{-1}$.
- E. La concentration plasmatique extrapolée au temps t_0 est égale à $4,2 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$.
- F. Toutes les propositions précédentes sont fausses.

QCM n°21 : Un patient prend 300mg d'un médicament X par voie I.V. quatre fois par jour. Le volume de distribution du médicament vaut 4,08 L.

Après avoir réalisé quelques tests, on obtient une constante de vitesse d'élimination (k_e) égale à $0,8 \text{ h}^{-1}$

- A. La dose quotidienne est égale à 1200 mg.
- B. La concentration à l'équilibre est environ égale à 15 mg/L.
- C. La concentration à l'équilibre sera atteinte au bout de 6,07 h.
- D. La prise de 5 comprimés à 240 mg permettrait d'atteindre plus vite la concentration d'équilibre.
- E. Une dose quotidienne à 1500 mg/jour permettrait d'atteindre plus vite la concentration d'équilibre.
- F. Toutes les propositions précédentes sont fausses.

QCM n°22 : Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) :

- A. est l'utilisation en routine des concentrations plasmatiques afin d'individualiser les posologies.
- B. se fait pour des médicaments à marge thérapeutique étroite.
- C. se fait pour certains antibiotiques.
- D. se fait chez un patient atteint d'insuffisance rénale même si le médicament n'est pas à risque.
- E. permet l'adaptation du traitement.
- F. Toutes les propositions précédentes sont fausses.

QCM n°23 : En perfusion continue :

- A. le PA arrive dans l'organisme à vitesse constante.
- B. la phase d'accumulation représente une cinétique type exponentielle.
- C. à la phase d'équilibre, on a $k_0Q = k_e$.
- D. la phase de décroissance a le même type de courbe qu'un modèle I.V.
- E. la vitesse d'élimination est d'ordre 0.
- F. Toutes les propositions précédentes sont fausses.