

# TUTORAT UE 6 2013-2014 – Pharmacocinétique

## CORRECTION Séance n°3 – Semaine du 24/02/2014

### Pharmacocinétique Evrard

#### QCM n°1 : A, E

- A. **Vrai.**
- B. Faux, l'étude de l'action du principe actif sur l'organisme est la pharmacodynamie. La pharmacocinétique est l'étude de l'action de l'organisme sur le médicament.
- C. Faux, la pharmacocinétique s'étudie tout au long de la vie du médicament, depuis le développement préclinique jusqu'au suivi thérapeutique.
- D. Faux, les phases ADME sont l'Absorption, la Distribution, le Métabolisme, et l'Élimination.
- E. **Vrai.**

#### QCM n°2 : B, D

- A. Faux, la clairance hépatique correspond à la somme clairance métabolique + clairance biliaire.
- B. **Vrai.**
- C. Faux, le facteur de biodisponibilité caractérise la phase d'Absorption. C'est le volume de distribution  $V_d$  qui caractérise la phase de Distribution.
- D. **Vrai.**
- E. Faux, comme la plupart des médicaments, le moscontin présente une zone d'inefficacité et une zone de toxicité.

#### QCM n°3 : A, C, D

- A. **Vrai.**
- B. Faux, l'effet pharmacologique augmente quand la concentration sanguine en PA augmente mais avec un certain retard (temps d'action du médicament).
- C. **Vrai**, la pharmacocinétique permet, par exemple, d'étudier la capacité du PA à passer les membranes.
- D. **Vrai.**
- E. Faux, en pharmacocinétique, les différentes phases sont concomitantes c'est-à-dire qu'elles ont lieu en même temps (lorsqu'une partie d'un PA commence à être éliminée, il reste du PA dans la circulation systémique).

#### QCM n°4 : A, B, C, D

- A. **Vrai.**
- B. **Vrai**, un des paramètres essentiels à prendre en compte lors de la prise d'un médicament est l'alimentation.
- C. **Vrai.**
- D. **Vrai.**
- E. Faux, le suivi thérapeutique est d'usage courant si le médicament est à marge thérapeutique étroite.

### QCM n°5 : A

- A. **Vrai.**
- B. Faux, l'effet de premier passage hépatique implique le transport du PA via le système porte alors que lors du premier passage intestinal, le PA n'est pas encore passé par le système porte.
- C. Faux, la biodisponibilité est le paramètre qui quantifie l'Absorption ; il ne la permet pas pour ainsi dire. En revanche, la solubilité et la perméabilité sont deux paramètres qui conditionnent l'absorption du PA.
- D. Faux, au contraire, il n'y aura pas de problème d'absorption avec la voie IV car elle permet une injection directe du PA dans la circulation générale.
- E. Faux, la dissolution stomacale du médicament intervient après la libération ou désagrégation stomacale de la forme galénique.

### QCM n°6 : B, D, E

- A. Faux, un PA administré par voie orale présente un risque d'hydrolyse acide dans l'estomac en raison de son pH faible (= pH acide).
- B. **Vrai**, la flore intestinale varie d'un individu à l'autre. Il en est donc de même pour les potentielles dégradations qu'elle peut entraîner.
- C. Faux, en présence de produits laitiers (et donc de  $Ca^{2+}$ ), les tétracyclines vont former des sels insolubles qui empêchent l'absorption intestinale.
- D. **Vrai.**
- E. **Vrai**, c'est le cas par exemple de l'étoposide (un anticancéreux) qui sera principalement administré par voie IV notamment car *per os*, il forme trop de liaisons hydrogènes avec le mucus. Toutefois, d'autres facteurs entreront aussi en compte pour justifier une administration préférentielle par voie intraveineuse : on s'appuie sur un ensemble de données.

### QCM n°7 : B, C, E

- A. Faux, le transport actif nécessite des transporteurs ATP-dépendants comme les transporteurs de type ABC (ATP Binding Cassette).
- B. **Vrai.**
- C. **Vrai**, la vitesse peut être d'ordre 0 et donc constante. En effet dans le cas du transport actif, c'est le récepteur qui impose sa vitesse pour le passage des molécules.
- D. Faux, la Pgp est une protéine d'efflux et fait donc ressortir le PA de l'entérocyte vers la lumière intestinale. Elle est codée par un gène de résistance aux médicaments (MDR1 = Multi-Drug Resistant 1). Un efflux correspond à un passage du PA d'intracellulaire à extracellulaire.
- E. **Vrai**, en tant que phénomène saturable et spécifique, le transport actif va entraîner une compétition entre les PA et donc un risque d'interactions médicamenteuses.

### QCM n°8 : C, E

- A. Faux, l'effet de premier passage correspond à une métabolisation pré-systémique du PA ; c'est à dire avant l'arrivée du PA dans la circulation générale.
- B. Faux, l'effet de premier passage a lieu majoritairement au niveau hépatique, le foie étant l'organe principal de la métabolisation. Ce premier passage a aussi lieu notamment lors du passage des entérocytes ; on parle alors de métabolisme intestinal.
- C. **Vrai**, le système enzymatique responsable de la métabolisation lors de l'effet de premier passage est en effet saturable en fonction de la dose de PA.
- D. Faux, en cas de maladies hépatiques (*exemple : la cirrhose*), l'effet de premier passage hépatique est diminué (la métabolisation est moins importante) et la biodisponibilité du PA est donc augmentée. On a alors un risque de surdosage ou de toxicité.
- E. **Vrai**, des alternatives à la voie orale sont par exemples : la voie IV, la voie rectale, la voie nasale, la voie sublinguale, la voie pulmonaire ou la voie percutanée.

### QCM n°9 : A, B, D

- A. **Vrai**, par voie orale, le PA va subir les effets de premier passage et sa biodisponibilité sera donc inférieure ou égale à 100%.
- B. **Vrai**, Pgp et CYP3A4 sont notamment exprimés au niveau des entérocytes et des hépatocytes.
- C. Faux, la biodisponibilité est définie par la quantité de principe actif qui arrive dans la circulation générale ET par la vitesse d'arrivée de ce PA dans la circulation générale.
- D. **Vrai**, le  $t_{max}$  (temps du pic plasmatique) évalue la vitesse d'arrivée du PA dans la circulation générale.
- E. Faux, la biodisponibilité absolue est calculée par comparaison des ASC obtenues chez un même individu en IV et *per os*. Rappel :  $F = \frac{ASC\ p.o.}{ASC\ i.v.} \times \frac{Dose\ i.v.}{Dose\ p.o.}$

### QCM n°10 : B

- A. Faux, l'ASC étant directement proportionnelle à la dose administrée, si l'on administre une dose 2 fois supérieure à la précédente, la nouvelle ASC sera 2 fois plus grande.
- B. **Vrai**, les paramètres tels que la biodisponibilité et la clairance ne dépendent pas de la dose administrée.
- C. Faux, l'ASC étant directement proportionnelle à la dose administrée, elle est dépendante de celle-ci.
- D. Faux, l'ASC est un paramètre traduisant l'effet de l'organisme sur le médicament. C'est un paramètre pharmacocinétique et non pas pharmacodynamique.
- E. Faux, l'ASC reflète l'exposition globale du patient au principe actif et donc sur une période de temps et pas à un moment donné.

### QCM n°11 : A, C

- A. **Vrai**.
- B. Faux, c'est la forme liée qui est une forme de stockage ou de transport.
- C. **Vrai**.
- D. Faux, la liaison aux protéines plasmatique se fait majoritairement avec l'albumine et non pas avec les autres protéines.
- E. Faux, l'albumine possède peu de sites de fixation ce qui entraîne une saturation rapide et donc possiblement des interactions médicamenteuses.

### QCM n°12 : A, B, D, E

- A. Faux, le Vd est proportionnel à la concentration plasmatique en PA et s'exprime en L ou en L/kg.
- B. **Vrai**.
- C. Faux, plus le principe actif est stocké dans les tissus plus le volume de distribution est élevé.
- D. **Vrai**, le volume de distribution est un volume fictif qui peut être supérieur au volume total de l'organisme.
- E. **Vrai**.

### QCM n°13 : C, E

- A. Faux, le modèle physiologique PBPK est plutôt réservé à la pharmacocinétique animale. On privilégiera l'approche compartimentale pour la pharmacocinétique humaine.
- B. Faux, le PA est distribué puis éliminé à partir du compartiment central.
- C. **Vrai**.
- D. Faux, la dose n'influence pas le  $t_{max}$ .
- E. **Vrai**, la  $C_{max}$  varie en fonction de la forme galénique mais aussi en fonction de la dose et de  $k_e$  (la constante de vitesse d'entrée).

### QCM n°14 : A, B, C, D, E

- A. **Vrai**.
- B. **Vrai**.
- C. **Vrai**,  $ke = \frac{\ln(500 \times 10^{-3}) - \ln(50 \times 10^{-3})}{3-0} = 0,768.h^{-1} \rightarrow$  la pente de la droite représentant  $\ln(C)$  en fonction du temps est  $-ke$  on a donc ici  $-pente = -(y_B - y_A) / (x_B - x_A)$
- D. **Vrai**.
- E. **Vrai**,  $Vd = \frac{D_o \times F}{C_o}$ . Il ne faut pas oublier que lors d'une administration IV, la biodisponibilité est de 100% et qu'on a donc  $F=1$ .

### QCM n°15 : B, C, D

- A. Faux, la courbe de concentration en fonction du temps est croissante jusqu'à un pic correspondant à la  $C_{max}$  au temps  $t_{max}$ . Elle est ensuite décroissante.
- B. **Vrai.**
- C. **Vrai**, les deux constantes sont nécessaires :  $t_{max} = \frac{1}{k_a - k_e} \ln \frac{k_a}{k_e}$
- D. **Vrai**,  $Vd_{absolu} = 75 \times 0,45 = 33,75l$   $C_0 = \frac{0,8 \times 100 \times 10^{-3}}{33,75} = 2,37 \times 10^{-3} g/L$
- E. Faux, le  $t_{max}$  ne dépend pas de la dose.

### QCM n°16 : A, D, E

- A. **Vrai**,  $t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_e} = 46,21 \text{ min} = 0,77h$ .
- B. Faux,  $Cl = \frac{D}{C_i} = \frac{100 \times 10^{-3}}{0,75} = 0,125 L/\text{min} = 0,75 L/h$ .
- C. Faux,  $Vd = \frac{ASC}{C_i k_e} = \frac{8}{0,015 \times 60} = 0,833333L$ .
- D. **Vrai.**
- E. **Vrai.**

$$C_0 = \frac{100 \times 10^{-3}}{(0,75/0,015 \times 60)} = 0,12g.L^{-1} = 120mg.L^{-1}$$
$$C(30) = C_0 \cdot e^{-k_e \cdot t} = 120 \cdot e^{-0,015 \times 30} = 76,52mg.L^{-1}$$

### QCM n°17 : A, C, E

- A. **Vrai**, les PA sont plus facilement éliminés après les différentes phases de métabolisation (conjugaison et fonctionnalisation) car leur hydrophilie augmente.
- B. Faux, la phase de fonctionnalisation fait apparaître un groupement fonctionnel (OH la plupart du temps). Ce sont les phases d'influx et d'efflux qui nécessitent un transporteur.
- C. **Vrai.**
- D. Faux, la clairance étant effectivement un débit, elle s'exprime en L/h.
- E. **Vrai.**

### QCM 18 : B, C, E

- A. Faux, la conjugaison correspond au transfert d'un groupement polaire et suit la phase de fonctionnalisation.
- B. **Vrai**, la métabolisation permet de rendre la molécule plus hydrophile pour faciliter son élimination.
- C. **Vrai**, les cytochromes P450 sont des mono-oxygénases.
- D. Faux, si la molécule possède déjà un groupement fonctionnel, elle subira directement les réactions de phase II.
- E. **Vrai.**

### QCM 19 : C, D

- A. Faux, la réaction de fonctionnalisation nécessite du NADPH.
- B. Faux, les cytochromes P450 possèdent une zone hydrophobe stéréospécifique du substrat.
- C. **Vrai.**
- D. **Vrai.**
- E. Faux, certains gènes sont inductibles au niveau transcriptionnel et pas au niveau traductionnel.

### QCM n°20 : E

- A. Faux, la clairance hépatique ne correspond pas seulement à l'excrétion biliaire puisqu'elle est la somme de cette dernière et de la métabolisation hépatique.
- B. Faux, les principes actifs excrétés par le foie ne sont pas des composés polaires non métabolisés. Ce sont des composés apolaires ou polaires conjugués qui sont des métabolites de phase II.
- C. Faux, l'organe majeur d'excrétion pour la majorité des médicaments n'est pas le foie mais le rein.
- D. Faux, l'excrétion biliaire n'est pas responsable du cycle gastro-hépatique mais entéro-hépatique.
- E. **Vrai**, c'est le principe du cycle entéro-hépatique. Le principe actif pourra être réabsorbé sous forme inchangée ou métabolisée mais non conjuguée car les conjugués devront préalablement être hydrolysés par la flore intestinale.

**QCM n°21 : B, C**

- A. Faux, l'organe majeur d'excrétion de la plupart des principes actifs est le rein. Le néphron est l'unité fonctionnelle du rein et non un organe. En revanche, c'est bien au niveau du néphron qu'ont lieu tous les phénomènes intervenant dans l'excrétion rénale.
- B. **Vrai.**
- C. **Vrai.**
- D. Faux, le pH n'est pas un facteur négligeable mais majeur dans la réabsorption tubulaire d'une molécule. En effet, il déterminera l'ionisation ou non de celle-ci.
- E. Faux, le mécanisme rénal d'élimination d'une molécule dépend des caractéristiques physico-chimiques de celle-ci. Certaines molécules subiront les trois phénomènes, d'autres un seul.

**QCM n°22 : A, C, D**

- A. **Vrai.**
- B. Faux, les molécules endogènes utilisées dans la détermination du DFG ne doivent être éliminées majoritairement que par le rein.
- C. **Vrai**, le DFG est calculé à partir de la créatininémie, du poids, de l'âge et du sexe du patient grâce à la la formule de Cockcroft et Gault.
- D. **Vrai.**
- E. Faux, les valeurs normales de la clairance de la créatinine ne se situent pas aux alentours de 90 mL/s mais de 90mL/min.

**QCM n°23 : B, C, D, E**

- A. Faux, si la clairance rénale est supérieure au DFG, alors le PA subit une filtration et une sécrétion tubulaire active.
- B. **Vrai**, la créatinine est seulement filtrée par le rein et n'est pas liée aux protéines plasmatiques.
- C. **Vrai**, un dysfonctionnement de l'élimination rénale entraîne une diminution de la filtration de la créatinine et donc une augmentation de la créatininémie.
- D. **Vrai.**
- E. **Vrai**, la clairance de la créatinine diminue lors d'une insuffisance rénale. On va donc se servir de ce paramètre pour déterminer la fonction du rein et s'il faut adapter les posologies à cause de la diminution de l'élimination.

**QCM n°24 : A, B, E**

- A. **Vrai.**
- B. **Vrai.**
- C. Faux, la vitesse d'atteinte de la  $C_{ss}$  dépend uniquement de la demi-vie.
- D. Faux, si le médicament à une demi-vie trop longue on administrera une dose de charge qui est une dose forte permettant d'atteindre la  $C_{ss}$  plus rapidement, sans attendre les 7 demi-vies.
- E. **Vrai.**