



TUTORAT UE 6 2014-2015 – Initiation à la connaissance du médicament CORRECTION Séance n°2 – Semaine du 16/02/2015

Pharmacocinétique M. Evrard

QCM n°1 : C

- A. Faux. C'est une pharmacocinétique (PK) défavorable qui est la principale cause d'arrêt du développement d'un médicament en phase III (39% imputable à une PK défavorable, contre 29% imputable à une non-efficacité).
- B. Faux. Les propriétés PK sont toujours demandées par les autorités d'enregistrement pour octroyer l'AMM.
- C. **Vrai.** Ces interactions s'expriment notamment au niveau du métabolisme (mécanismes d'induction, d'inhibition enzymatique).
- D. Faux. Il n'y a aucune règle préétablie quant au moment de prise médicamenteuse. Tout dépend des propriétés pharmacocinétiques du médicament, qui elles seules dicteront les modalités de prise.
- E. Faux. Il existe, en plus des variabilités inter-individuelles (= entre plusieurs individus différents), des variabilités intra-individuelles (= variabilité au sein d'un même individu, *ex*: un même individu peut à un moment donné être stressé, et à un autre non, ce qui impacte sur son métabolisme).

QCM n°2 : A, C, D

- A. **Vrai.** Le TDM tient notamment compte des variabilités intra-individuelles et inter-individuelles. Le but final étant d'obtenir une dose personnalisée pour le patient (=individualisation), qui permettra d'atteindre l'intervalle thérapeutique.
- B. Faux. Le TDM est réalisé pour un nombre limité de médicaments et chez un nombre limité de patients ou pathologies, dits « à risques ». (Ex : Médicaments : index thérapeutique étroit ; Patients ou pathologies : SIDA (*la trithérapie augmente le risque d'interactions médicamenteuses*)).
- C. **Vrai.**
- D. **Vrai.**
- E. Faux. Une biodisponibilité acceptable se situe entre 50% et 100%.

QCM n°3 : A, C

- A. **Vrai.**
- B. Faux. Elle peut aussi être intestinale, cela dépend de la forme galénique.
- C. **Vrai.** Cela est possible même si l'estomac n'est pas considéré comme le milieu idéal d'absorption. En effet, le médicament n'y reste pas longtemps et la surface d'échange y est peu importante.
- D. Faux. Ils sont souvent différents car le pH varie beaucoup le long du tube digestif (très acide au niveau de l'estomac puis de plus en plus neutre au niveau de l'intestin).
- E. Faux. La classe IV est celle comprenant des médicaments avec une perméabilité et une solubilité faibles. La biodisponibilité est donc peu importante.

QCM n°4 : A, B, C, D, E

- A. **Vrai.**
- B. **Vrai.**
- C. **Vrai.** La PGP est codée par le gène MDR1 qui signifie « Multi Drug Resistance ».
- D. **Vrai.**
- E. **Vrai.** De 250 à 1800 g/mol.

QCM n°5 : B

- A. Faux. C'est la forme non ionisée du PA qui traverse les membranes.
- B. **Vrai.**
- C. Faux. Le gradient de concentration n'est pas une constante, il change en permanence.
- D. Faux. Plus le gradient de concentration est élevé, plus la vitesse sera élevée.
- E. Faux. La vitesse de diffusion passive est INVERSEMENT proportionnelle à l'épaisseur.

QCM n°6 : A, B, D

- A. **Vrai.** Définition EPP : perte de substance active, par métabolisation avant son arrivée dans la circulation générale, ceci lors de son premier contact avec l'organe. 2 conséquences possibles : le PA arrivant au foie est partiellement ou totalement éliminé.
- B. **Vrai.** Les métabolisations sont hépatiques (majoritaires) et intestinales.
- C. Faux. L'EPP fait appel à des systèmes enzymatiques saturables lui conférant ainsi un caractère saturable. De ce fait, pour une arrivée massive de molécules dans le foie, toutes ne seront pas métabolisées.
- D. **Vrai.** Exemple des cirrhoses. Les capacités du foie sont diminuées et donc la quantité de PA atteignant la circulation générale est augmentée par rapport au sujet sain. Cela nécessite des précautions d'emploi car les risques d'intoxication sont élevés.
- E. Faux. La voie IV permet d'atteindre directement la circulation générale et donc évite l'EPP hépatique car le PA n'a pas de passage initial dans le foie. Ainsi, les molécules ont le temps de diffuser dans les tissus et d'exercer leurs effets. Cependant, au cours du temps, la circulation générale conduit les molécules vers nombre d'organes, dont le foie où elles subiront des métabolisations hépatiques. Celles-ci intervenant après l'accès du PA à la circulation systémique, on ne peut pas parler d'EPP mais il s'agit de biotransformations. En effet, un EPP se caractérise par une dimension temporelle particulière : AVANT L'ACCES A LA CIRCULATION GENERALE. Pas d'EPP ne veut pas dire pas de métabolisations.

QCM n°7 : A, B, C, E

- A. **Vrai.**
- B. **Vrai.** La voie d'administration détermine en partie le trajet du PA dans l'organisme et donc l'ensemble des biotransformations qu'il va rencontrer et qui affectent sa biodisponibilité.
- C. **Vrai.**
- D. Faux. La forme galénique influant le temps de libération du PA, elle représente un poids important dans la biodisponibilité puisque celle-ci comprend un aspect cinétique dans sa définition (quantité et VITESSE de PA atteignant la circulation générale).
- E. **Vrai.** Connaissance indispensable des paramètres C_{max}, t_{max} et ASC.

QCM n°8 : B

- A. Faux. Le poumon est un organe très vascularisé ainsi s'il est la cible d'un PA alors ce dernier aura une bonne distribution.
- B. **Vrai.**
- C. Faux. Après sa distribution tissulaire, le PA peut subir une redistribution avant d'être définitivement éliminé.
- D. Faux. Lors de l'étape de distribution seul le pKa détermine la liposolubilité du PA. En effet le pH sanguin est stable ainsi il n'y a pas de variation d'ionisation de la molécule.
- E. Faux. La taille du PA est un facteur physico-chimique de la molécule et non un facteur tissulaire.

QCM n°9 : C

- A. Faux. On parle d'excrétion et non pas d'élimination, car cette dernière comprends aussi bien l'excrétion que le métabolisme.
- B. Faux. C'est un volume virtuel.
- C. **Vrai.**
- D. Faux. Elle est majoritairement rénale, car elle se produit aussi au niveau biliaire et, de façon minoritaire, dans d'autres tissus.
- E. Faux. Elle est approximativement composée de celle rénale et hépatique (biotransformation et excrétion biliaire).

QCM n°10 : C

- A. Faux. Même si elle est proche de la réalité anatomophysiologique, la nécessité d'accessibilité aux organes réserve cette technique à la pharmacocinétique animale.
- B. Faux. Contrairement à l'approche compartimentale, elle permet le calcul du véritable Vd total, à partir des Vd partiels des organes explorés *in vivo*.
- C. **Vrai.**
- D. Faux. Il n'y a pas de phase d'absorption dans les administrations en IV ; la constante Ka sera égal à 1.
- E. Faux. Les échanges se produisent exclusivement entre un compartiment périphérique et le compartiment central.

QCM n°11 : B, D, E

D'après l'énoncé, on a :

Vd doit s'exprimer en Litre. Ainsi, $Vd = 80 \text{ kg} \times 0,25 \text{ L/kg} = 20 \text{ L}$

Or, $Vd = \text{Dose} / C_0$ soit $\text{Dose} = 20 \text{ L} \times 10 \text{ mg/L} = 200 \text{ mg}$

- A. Faux. Cf. calcul (attention le poids du patient et la concentration ont été changé par rapport à l'exemple du cours).
- B. **Vrai.**
- C. Faux.
- D. **Vrai.** En effet, une molécule hydrophobe aura plus de facilités à franchir les membranes lipidiques, d'où une plus grande distribution
- E. **Vrai.** Comme dit précédemment, un Vd élevé, caractéristique d'une molécule hydrophobe, engendre une accumulation dans les tissus par un fort passage des membranes lipidiques.

QCM n°12 : A, B, C, E

- A. **Vrai.**
- B. **Vrai.**
- C. **Vrai.**
- D. Faux. L'intervalle thérapeutique est situé entre une zone d'inefficacité et de toxicité, il correspond à la zone d'efficacité.
- E. **Vrai.** Toutes les réponses toxiques ne dépendent pas de la pharmacocinétique, ex les réactions allergiques.

QCM n°13 : B

- A. Faux. C'est la clairance rénale qui diminue.
- B. **Vrai.**
- C. Faux. La voie biliaire fait partie de l'élimination directe.
- D. Faux. C'est un paramètre pharmacocinétique.
- E. Faux. Ce processus passe par une phase de fonctionnalisation.

QCM n°14 : B, C, E

- A. Faux. La demi vie correspond au temps au bout duquel la moitié du principe actif a été éliminé de l'organisme. Cela n'obéit pas à une loi linéaire, mais à une exponentielle inverse.
- B. **Vrai.**
- C. **Vrai.**
- D. Faux. Il restera 25 % de la dose administrée, donc 75 % auront été épurés. En effet, au bout d'une demi-vie il reste 50 %, puis au bout de 2 demi-vies il restera 50 % de ces 50 %, soit 25 %.
- E. **Vrai.** En doses répétées, la concentration à l'équilibre est obtenue après l'administration de 7 doses fractionnées à une demi-vie d'intervalle entre chaque prise (soit au bout de 7 demi-vies).

QCM n°15 : A, B, D

- A. **Vrai.** Le foie est le champion de la détoxification.
- B. **Vrai.** Les systèmes enzymatiques du foie font preuves d'une adaptation qualitative et quantitative devant les xénobiotiques qui se présentent à eux. La réponse enzymatique est dépendante de la nature et du nombre de molécules à éliminer qui se présentent aux hépatocytes.
- C. Faux. Les réactions de fonctionnalisation caractérisent la phase I alors que les réactions de conjugaison sont relatives à la phase II.
- D. **Vrai.**
- E. Faux. C'est le caractère hydrophile du xénobiotique qui est augmenté. En effet, les endobiotiques sont des molécules polaires.

QCM n°16 : C, E

- A. Faux. Il permet la réabsorption des PA éliminés par voie biliaire.
- B. Faux. Les composés polaires glucuroconjugés peuvent également être éliminés par voie biliaire.
- C. **Vrai.** Le PA est éliminé par voie biliaire sous forme inchangé ou conjugué. Les métabolites conjugués sont ensuite hydrolysés afin d'être réabsorbés par le foie sous forme non conjuguée.
- D. Faux. Le cycle entérohépatique prolonge l'effet des PA éliminés par voie biliaire via leur réabsorption intestinale.
- E. **Vrai.** L'excrétion biliaire concerne uniquement les PA de forte masse moléculaire ce qui explique que ce phénomène soit sélectif et minoritaire.

QCM n°17 : B, E

- A. Faux. C'est le volume plasmatique ou sanguin totalement débarrassé de PA par unité de temps. En effet la clairance hépatique peut s'exprimer en $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$, $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$, $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}\dots$
- B. **Vrai.** $\text{Cl hépatique} = 0,5 \times 1,5 = 0,75 \text{ L/min}$.
- C. Faux. $\text{Cl hépatique} = 0,75 / 70 = 10,7 \text{ ml/min/kg}$.
- D. Faux. $\text{Cl hépatique} = \frac{Q(Ca - Cv)}{Ca}$.
- E. **Vrai.** Et Cl totale = Clairance hépatique + Clairance rénale.

QCM n°18 : A

- A. **Vrai.**
- B. Faux. Le DFG est mesuré à l'aide de substances filtrées, non liées, non sécrétées, non réabsorbées, non métabolisées et éliminées exclusivement par le rein.
- C. Faux. Elle est de 90 ml/min.
- D. Faux. C'est le volume sanguin débarrassé de la totalité du composé par unité de temps.
- E. Faux. Si la clairance rénale est inférieure au DFG, alors le PA subit de la filtration et de la réabsorption.

QCM n°19 : B, D

- A. Faux. $V = 125/120 = 1,04 \text{ ml/min}$.
- B. **Vrai.** $\text{Clr} = (U \times V)/c = (75 \times 1,04)/1,5 = 52 \text{ ml/min}$.
- C. Faux. La filtration diminue, la créatininémie augmente et la clairance de la créatinine diminue.
- D. **Vrai.** Il y a aussi les néphropathies glomérulaires, la iatrogénie, et des causes non déterminées (20%).
- E. Faux. Il y a risque d'accumulation donc la demi-vie augmente.

QCM n°20 : A, D, E

- A. **Vrai.**
- B. Faux. Le temps de demi-vie est propre à la molécule donnée.
- C. Faux. Elle est inférieure à la vitesse de sortie (c'est une élimination).
- D. **Vrai.**
- E. **Vrai.**

QCM n°21 : F

- A. Faux. Le niveau d'équilibre (C_{ss}) est atteint après 7 demi-vies à 1% pré.
- B. Faux. La vitesse d'atteinte du niveau d'équilibre dépend de la demi-vie.
- C. Faux. La hauteur du plateau d'équilibre dépend de l'intervalle entre les prises.
- D. Faux. Un nombre de prises quotidiennes plus grand diminue les variations autour du niveau d'équilibre
- E. Faux. On aura une concentration moyenne à l'équilibre (C_{ss}) équivalente.
- F. **Vrai.**

QCM n°22 : A, B, E

- A. **Vrai.**
- B. **Vrai.**
- C. Faux. La méthode des trapèzes est également appelée méthode *non* compartimentale.
- D. Faux. Selon la méthode des trapèzes $ASC_{0 \rightarrow \infty} = \sum [(C_i + C_{i+1})/2] \times (t_{i+1} - t_i)$. Ainsi $ASC_{0 \rightarrow 12h} = [(0+66)/2] \times (0,5-0) + [(66+90)/2] \times (1-0,5) + [(90+95)/2] \times (1,5-1) + [(95+91,5)/2] \times (2-1,5) + [(91,5+77)/2] \times (3-2) + [(77+62,5)/2] \times (4-3) + [(62,5+39,6)/2] \times (6-4) + [(39,6+25)/2] \times (8-6) + [(25+15,8)/2] \times (10-8) + [(15,8+9,95)/2] \times (12-10) = 535,625 \mu\text{g.h/mL}$.
- E. **Vrai.** Attention aux unités !

QCM n°23 : B

- A. Faux. Elle est de 0,14h⁻¹. $K_e = -(\ln C_1 - \ln C_2) / (T_1 - T_2) = -(\ln 4 - \ln 3) / (1-3) = 0,14\text{h}^{-1}$.
- B. **Vrai.** - $[(\ln 4 - \ln 3) / (1-3)] / 60 = 0,002 \text{ min}^{-1}$.
- C. Faux. Au bout de 7 demi-vies.
- D. Faux. Cette courbe pourrait représenter un modèle oral à un compartiment, on peut en effet distinguer 2 « parties » de courbe, qui représentent la phase d'absorption dépendante de K_a et la phase d'élimination dépendante du K_e. Tandis que dans un modèle I.V., il y a uniquement la constante d'élimination qui entre en jeu, d'où l'aspect différent de la courbe.
- E. Faux. Cette courbe pourrait représenter un modèle I.V. à un compartiment ou deux.

QCM n°24 : F

- A. Faux. Il faut calculer la biodisponibilité relative.
- B. Faux. Bonne réponse mais attention il s'agit de la biodisponibilité relative.
- C. Faux. $F = (ASC_{\text{test}} / ASC_{\text{réf}}) \times (DOSE_{\text{réf}} / DOSE_{\text{test}}) = 0.87$.
- D. Faux. Voire C.
- E. Faux. L'exposition du PA dans l'organisme est diminuée, F étant inférieur à 1 (ASC_{test} sera inférieure à ASC_{réf} pour des doses équivalentes).
- F. **Vrai.**

QCM n°25 : C

- A. Faux. Il présente 2 allèles non fonctionnels.
- B. Faux. Il s'agit d'une variabilité génétique interindividuelle au sein de l'espèce humaine. Il n'y a donc pas ici de problème d'extrapolation entre l'animal et l'Homme.
- C. **Vrai.**
- D. Faux. Pas forcément ! La métabolisation peut mener à un métabolite inactif mais aussi actif ou toxique.
- E. Faux. La pro-drogue est une molécule qui doit être métabolisée pour être active donc suite à sa métabolisation on aboutit à un métabolite actif donc on augmente la biodisponibilité.