



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

Pharmacocinétique M. Evrard

Séance préparée par le team UE6 et MAPS

QCM n°1 : Concernant la pharmacocinétique, choisir la ou les proposition(s) exacte(s).

- A. L'inefficacité d'un médicament reste la principale cause d'arrêt de son développement en phase III.
- B. Les propriétés pharmacocinétiques d'un médicament sont parfois demandées avant délivrance d'une AMM.
- C. La moitié des interactions médicamenteuses sont d'ordre pharmacocinétiques.
- D. Un médicament doit en priorité être pris pendant les repas.
- E. La variabilité pharmacocinétique est uniquement d'ordre interindividuel.
- F. Toutes les propositions précédentes sont fausses.

QCM n°2 : Concernant la pharmacocinétique, choisir la ou les proposition(s) exacte(s).

- A. Le TDM (=Therapeutic Drug Monitoring) a pour but d'individualiser les posologies.
- B. Le TDM est réalisé pour la majorité des médicaments.
- C. La notion de « variabilité » renvoie à la variation des concentrations plasmatiques pour une même dose.
- D. La résorption correspond au passage des membranes biologiques.
- E. Une biodisponibilité acceptable se situe entre 90% et 100%.
- F. Toutes les propositions précédentes sont fausses.

QCM n°3 : Concernant l'absorption, choisir la ou les proposition(s) exacte(s).

- A. La désagrégation correspond à la libération du principe actif à partir de la forme galénique.
- B. La dissolution du principe actif en milieu aqueux est uniquement stomacale ou duodénale.
- C. Pour certains médicaments, on a déjà une absorption au niveau stomacal.
- D. Pour un même principe actif, les lieux de solubilisation et d'absorption sont très souvent les mêmes dans le tractus digestif.
- E. Selon la classification BCS, un médicament appartenant à la classe IV aura une très bonne biodisponibilité.
- F. Toutes les propositions précédentes sont fausses.

QCM n°4 : Concernant la P-glycoprotéine, choisir la ou les proposition(s) exacte(s).

- A. Les molécules qu'elle transporte vont toujours de l'intérieur vers l'extérieur de l'entérocyte.
- B. C'est une pompe d'efflux.
- C. Elle est codée par le gène MDR1.
- D. Elle est utilisée, entre autres, par les cellules cancéreuses pour effluer le médicament de la cellule.
- E. Elle permet l'efflux de principe actif de taille très variable.
- F. Toutes les propositions précédentes sont fausses.

QCM n5 : Concernant l'absorption par diffusion passive, choisir la ou les proposition(s) exacte(s).

- A. C'est la forme ionisée du principe actif qui traverse les membranes.
- B. Le degré d'ionisation est dépendant du PH Local.
- C. Le gradient de concentration est une constante.
- D. Plus le gradient de concentration est faible, plus la vitesse sera élevée.
- E. La vitesse de diffusion passive est proportionnelle à l'épaisseur de la membrane.
- F. Toutes les propositions précédentes sont fausses.

QCM n6 : Concernant l'effet de premier passage (EPP), choisir la ou les proposition(s) exacte(s).

- A. Il correspond à une perte partielle ou totale en principe actif par métabolisation pré-systémique.
- B. Il est d'origine principalement hépatique et survient lors de la phase d'absorption.
- C. Il est indépendant de la dose en substance active administrée.
- D. Il peut être diminué par certaines pathologies hépatiques, nécessitant des précautions d'emploi strictes.
- E. Il peut être évité grâce à une administration par voie intraveineuse, supprimant alors toutes formes de biotransformations du principe actif dans son parcours vers les organes cibles.
- F. Toutes les propositions précédentes sont fausses.

QCM n7 : Concernant la biodisponibilité d'un principe actif, choisir la ou les proposition(s) exacte(s).

- A. Elle est définie par la quantité de principe actif qui arrive dans la circulation générale et par la vitesse avec laquelle elle y arrive.
- B. Elle est dépendante de la voie d'administration utilisée.
- C. Elle est maximale lors d'une administration intraveineuse.
- D. Pour une même substance active, la biodisponibilité est identique pour des formes galéniques différentes.
- E. Sa quantification nécessite la connaissance des concentrations en principe actif dans l'organisme au cours du temps.
- F. Toutes les propositions précédentes sont fausses.

QCM n8 : Au sujet de la distribution tissulaire. Choisir la ou les proposition(s) exacte(s).

- A. Plus un tissu est vascularisé plus la distribution est importante c'est pourquoi un PA ayant pour organe cible les poumons aura une distribution peu importante.
- B. La proportion de transporteurs ABC (ATP Binding Cassette) est un facteur tissulaire pouvant influencer la distribution.
- C. L'étape suivant directement la distribution du PA au niveau de son organe cible sera toujours l'excrétion.
- D. Lors de la distribution la lipophilie du PA dépend à la fois de son pKa et du pH.
- E. La taille du PA est un facteur tissulaire pouvant influencer sa distribution.
- F. Toutes les propositions précédentes sont fausses.

QCM n9 : Concernant le système ADME, choisir la ou les proposition(s) exacte(s).

- A. Il comprend les phases d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'élimination.
- B. Le volume de distribution correspond à un volume physiologique réel.
- C. Le métabolisme constitue un moyen d'élimination, entre autres, par biotransformation hépatique.
- D. L'excrétion du Pa et/ ou de ses métabolites est exclusivement rénale.
- E. La clairance totale se compose de la clairance biliaire et rénale.
- F. Toutes les propositions précédentes sont fausses.

QCM n°10 : Concernant le volume de distribution et ses méthodes d'analyse, choisir la ou les proposition(s) exacte(s).

- A. L'approche physiologique reste la plus utilisée, car il s'agit de la méthode la plus fiable.
- B. L'approche physiologique permet l'estimation du volume de distribution.
- C. Dans l'approche compartimentale, la distribution et l'élimination du PA se produisent à partir du compartiment central.
- D. Dans l'approche compartimentale, la constante d'absorption K_a est un paramètre essentiel dans l'étude des administrations en IV.
- E. Dans l'approche compartimentale, les constantes de transfert caractérisent les échanges directs entre les compartiments périphériques.
- F. Toutes les propositions précédentes sont fausses.

QCM n°11 : Soit un patient de 80 kg sous Gentamicine (antibiotique aminoside). Le V_d est de 0,25 L/kg. On souhaite obtenir une concentration de 10 mg/L. Choisir la ou les proposition(s) exacte(s).

- A. La dose I.V à administrer est de 136 mg.
- B. La dose I.V à administrer est de 200 mg.
- C. La dose I.V à administrer est de 215 mg.
- D. Un V_d faible est caractéristique d'une molécule hydrophile.
- E. Un médicament à V_d élevé a tendance à s'accumuler dans les tissus.
- F. Toutes les propositions précédentes sont fausses.

QCM n°12 : Concernant l'ASC (aire sous courbe) et la notion d'index thérapeutique, choisir la ou les proposition(s) exacte(s).

- A. L'aire sous courbe est le reflet de l'exposition globale.
- B. Une pharmacocinétique dite linéaire signifie qu'un triplement de dose entraîne entre autre un triplement de l'ASC.
- C. L'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion sont concomitants.
- D. L'intervalle thérapeutique comprend une zone d'inefficacité, d'efficacité et de toxicité.
- E. Les réponses thérapeutique et toxique dépendent souvent de la pharmacocinétique.
- F. Toutes les propositions précédentes sont fausses.

QCM n°13 : Concernant l'élimination, choisir la ou les proposition(s) exacte(s).

- A. Lors d'une insuffisance rénale la clairance hépatique diminue.
- B. L'excrétion est principalement due au rein.
- C. L'élimination indirecte se fait entre autre par voie hépatique et biliaire.
- D. La clairance corporelle totale est un paramètre pharmacodynamique évaluant l'élimination.
- E. Le processus de détoxification des xénobiotiques passe entre autre par une phase de défonctionnalisation.
- F. Toutes les propositions précédentes sont fausses.

QCM n°14 : Concernant la notion de demi-vie, choisir la ou les proposition(s) exacte(s).

- A. La demi-vie correspond à la moitié du temps de transit du principe actif dans l'organisme.
- B. La demi-vie conditionne le choix des posologies.
- C. On considère qu'au bout de 7 demi-vies, l'organisme a totalement épuré le principe actif.
- D. Au bout de 2 demi-vies, il restera 75 % de la dose administrée de principe actif.
- E. La demi-vie est à prendre en compte pour déterminer le délai d'obtention de l'état d'équilibre plasmatique.
- F. Toutes les propositions précédentes sont fausses.

QCM n°15 : Concernant les mécanismes physiologiques à l'origine de l'élimination du médicament, choisir la ou les proposition(s) exacte(s).

- A. Le foie est un organe primordial dans l'élimination des xénobiotiques, notamment grâce à son débit sanguin important (1,5L/min).
- B. La détoxification menée par les hépatocytes repose sur un équipement enzymatique très varié, dont le fonctionnement est inductible.
- C. Les biotransformations de phase I correspondent à des réactions de conjugaison.
- D. Les réactions de fonctionnalisation consistent en l'ajout d'un groupement fonctionnel sur la molécule à éliminer.
- E. Au cours des réactions de phase II, l'ajout de molécules endogènes permet d'augmenter le caractère hydrophobe du principe actif, nécessaire à son élimination finale.
- F. Toutes les propositions précédentes sont fausses.

QCM n°16 : Concernant le cycle entérohépatique. Choisir la ou les proposition(s) exacte(s).

- A. Il permet la réabsorption des PA éliminés par voie rénale.
- B. L'excrétion biliaire permet seulement l'élimination de composés apolaires.
- C. La réabsorption concerne les PA inchangés et certains métabolites non conjugués.
- D. Il induit une élimination plus rapide du principe actif.
- E. L'excrétion biliaire est un phénomène sélectif d'élimination du PA.
- F. Toutes les propositions précédentes sont fausses.

QCM n°17 : A propos de la clairance hépatique d'un médicament ayant un coefficient d'extraction de 0,5 et sachant que le débit sanguin hépatique est de 1,5 L/min chez un adulte de 70 kg. C_v = concentration veineuse en PA et C_a = concentration artérielle en PA. Choisir la ou les proposition(s) exacte(s).

- A. Elle correspond au volume plasmatique ou sanguin totalement débarrassé du PA.
- B. La clairance hépatique de ce médicament est égale à 0,75 L/min.
- C. La clairance hépatique de ce médicament est égale à 0.75 L/min/kg.
- D. Cl hépatique = $\frac{Q (C_v - C_a)}{C_a}$.
- E. La clairance hépatique est égale à la somme des clairances métabolique et biliaire.
- F. Toutes les propositions précédentes sont fausses.

QCM n°18 : Concernant la fonction du rein dans l'excrétion, choisir la ou les proposition(s) exacte(s).

- A. On peut explorer la fonction rénale à l'aide du débit de filtration glomérulaire (DFG).
- B. Pour mesurer le DFG on utilise le plus souvent la créatinine qui est une molécule filtrée, non liée, sécrétée, réabsorbée et non métabolisée.
- C. La valeur normale de la clairance de la créatinine (Clcr) est d'environ 90 L/min.
- D. La clairance d'un principe actif par un organe correspond au volume sanguin débarrassé de la moitié de ce composé par unité de temps.
- E. Si la clairance rénale d'un médicament est inférieure au DFG, alors le principe actif subit de la filtration et de la sécrétion tubulaire active.
- F. Toutes les propositions précédentes sont fausses.

QCM n°19 : Soit un patient traité par Digoxine. Il élimine 125 ml d'urine en 2h. On sait que la concentration urinaire en Digoxine est de 75 ng/ml et que le taux plasmatique mesuré lors de la période de recueil des urines est de 1,5 ng/ml. Choisir la ou les proposition(s) exacte(s).

- A. Le débit urinaire est d'environ 1,25 ml/min.
- B. La clairance rénale est de 52 ml/min.
- C. Si le patient développe une insuffisance rénale chronique, alors il verra sa filtration glomérulaire et sa créatininémie diminuer tandis que sa clairance de la créatinine augmentera.
- D. Age, diabète et hypertension sont des causes d'insuffisance rénale chronique.
- E. Si le patient développe une insuffisance rénale chronique, la demi-vie du médicament diminue.
- F. Toutes les propositions précédentes sont fausses.

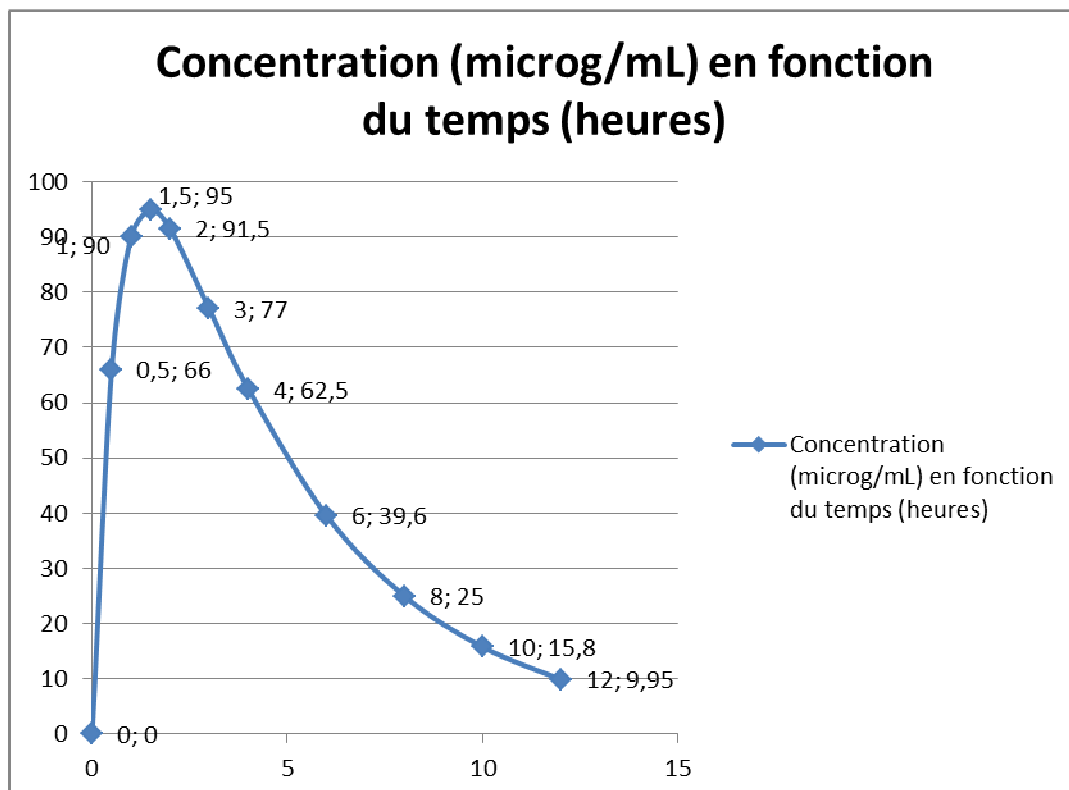
QCM n°20 : A propos de la perfusion continue, choisir la ou les proposition(s) exacte(s).

- A. La courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps présente trois phases : phase d'accumulation, phase d'équilibre et phase d'élimination.
- B. Le temps de demi-vie dépend de la phase d'accumulation.
- C. Pour la phase d'élimination, la vitesse d'entrée est supérieure à la vitesse de sortie.
- D. A l'arrêt de la perfusion, la cinétique d'élimination s'apparente à celle observée après un bolus I.V.
- E. La phase d'accumulation et la phase d'équilibre correspondent à la durée de perfusion.
- F. Toutes les propositions précédentes sont fausses.

QCM n°21 : Concernant l'administration réitérée d'un principe actif, choisir la ou les proposition(s) exacte(s).

- A. Le niveau d'équilibre (C_{ss}) est atteint après 5 demi-vies à 1% près.
- B. La vitesse d'atteinte du niveau d'équilibre dépend de l'intervalle entre les prises.
- C. La hauteur du plateau d'équilibre dépend de la demi-vie.
- D. Un nombre de prises quotidiennes plus grand augmente les variations autour du niveau d'équilibre.
- E. Pour un même patient, 2 prises par jour de 600mg d'un PA et 4 prises par jour de 300mg de ce même PA aboutiront à une concentration moyenne à l'équilibre différente.
- F. Toutes les propositions précédentes sont fausses.

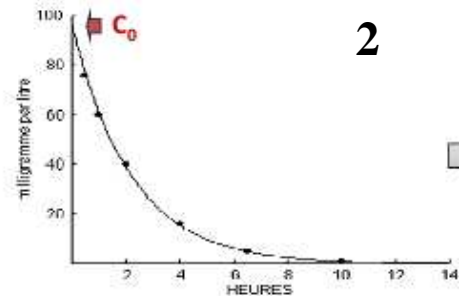
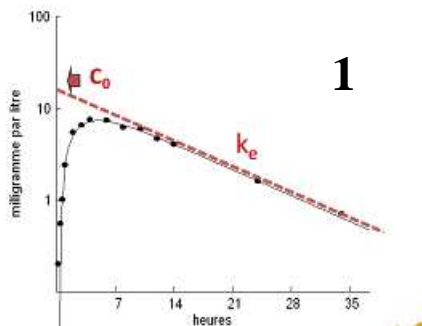
QCM n°22 : Concernant l'aire sous courbe, choisir la ou les proposition(s) exacte(s).



- A. L'aire sous courbe (ASC) est un reflet de l'exposition plasmatique.
- B. L'ASC peut être calculée par la méthode des trapèzes.
- C. La méthode des trapèzes est également appelée méthode compartimentale.
- D. L'ASC de 0 à 12 heures est de 325,6 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$.
- E. L'ASC de 0 à 12 heures est de 535,6 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$.
- F. Toutes les propositions précédentes sont fausses.

QCM n°23 : On administre un médicament à un patient et on mesure les concentrations plasmatiques en principe actif à $T=1\text{h}$ et $T=3\text{h}$ qui sont respectivement de 4mg/l et 3mg/l. Choisir la ou les proposition(s) exacte(s).

- A. La demi-vie constante d'élimination K_e de ce médicament est de 0,14 min^{-1} .
- B. La demi-vie constante d'élimination K_e de ce médicament est de 0,002 min^{-1} .
- C. On considère en général qu'il faut 3 demi-vies pour que l'organisme soit totalement débarrassé du principe actif.
- D. La courbe 1 pourrait correspondre à un modèle I.V. à un compartiment.
- E. La courbe 2 pourrait correspondre à un modèle oral à un compartiment.
- F. Toutes les propositions précédentes sont fausses.



QCM n°24 : On veut comparer deux comprimés contenant du sildénafil (Viagra®) : un comprimé A (test) à 300mg et un comprimé B (référence) à 150mg. Données : ASC test = 3mg.l-1.h et ASC réf = 1.72mg.l-1.h. Choisir la ou les proposition(s) exacte(s).

- A. La comparaison de ces deux comprimés se fait par le calcul de la biodisponibilité absolue.
- B. La valeur du facteur de biodisponibilité absolue est $F = 0.87$.
- C. La valeur du facteur de biodisponibilité relative est $F = 3.15$.
- D. La valeur du facteur de biodisponibilité relative est $F = 0,69$.
- E. La forme A du sildénafil permet d'augmenter l'exposition du PA dans l'organisme.
- F. Toutes les propositions précédentes sont fausses.

QCM n°25 : Concernant le métabolisme des xénobiotiques, choisir la ou les proposition(s) exacte(s).

- A. Un métaboliseur lent pour le cytochrome P450 2D6 présente deux allèles fonctionnels.
- B. La variabilité génétique des cytochromes P450 pose un problème d'extrapolation animal-Homme lors des études non cliniques pour le développement d'un médicament.
- C. Le CYP2D6 est la débrisoquine hydroxylase.
- D. La métabolisation est une phase d'inactivation du xénobiotique.
- E. Les pro-drogues sont souvent développées pour diminuer la biodisponibilité dans le cas de métabolites toxiques.
- F. Toutes les propositions précédentes sont fausses.