



Unité d’Enseignement 4

BANQUE DE QCMs

**PHARMACOCINÉTIQUE**

**ET**

**PHARMACODYNAMIQUE**

*Concernant la pharmacocinétique, seuls les QCMs de l’année 2017-2018 sont présents ici dû au changement de professeur.*

*Pr GUEYFFIER*

**Question 1 :** Parmi les propositions suivantes concernant la pharmacocinétique, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

1. La pharmacocinétique se définit par les effets du médicament sur l’organisme.
2. B. La pharmacocinétique comprend 4 phases : administration, distribution, métabolisme et élimination.

C. Plus la clairance est élevée, plus la demi-vie du médicament le sera.

D. La biodisponibilité explique une partie des différentes doses de médicaments nécessaires pour avoir un effet.

E. La pharmacocinétique permet d’aller vers une médecine personnalisée.

**Question 1 : DE**

1. FAUX. La pharmacocinétique désigne le trajet (et ses transformations) du médicament dans l’organisme.

C’est la pharmacodynamie qui se définit par les effets du médicament sur l’organisme.

1. FAUX. La pharmacocinétique comprend bien 4 phases : ABSORPTION, distribution, métabolisme et élimination. Administrer c’est quand on donne le médicament au malade (administration PO, IV, intramusculaire, sous-cutanée…), et l’absorption c’est quand le médicament passe de son site d’administration à la circulation générale.
2. FAUX. Plus la clairance est élevée, plus la demi-vie du médicament sera faible car si l’épuration du médicament est faite rapidement, le temps nécessaire à la division par 2 de sa concentration plasmatique (1/2 vie) sera réduit.
3. VRAI. La biodisponibilité désigne le % du médicament administré qui parvient dans le compartiment central et la vitesse de son arrivée. Elle nécessite donc l’utilisation de différents dosages, par exemple chez l’enfant, l’insuffisance rénale et hépatique, la personne âgée ou en fonction du poids.
4. VRAI. Les connaissances pharmacocinétiques aident à la construction de modèles prédictifs, ouvrant la voie vers une médecine personnalisée. Elles aident également au choix de la voie d’administration et au choix de la dose.

**Question 2** : Parmi les propositions suivantes concernant la demi-vie, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

1. La concentration plasmatique du médicament est atteinte après 10 ½ vies.
2. Elle permet de connaître le délai nécessaire à l’atteinte d’une concentration plasmatique stable.
3. Elle dépend de la clairance et du volume de distribution.
4. Elle conditionne la réadministration du médicament au cours du temps.
5. La ½ vie est le temps nécessaire à la division par 2 de la concentration tissulaire du médicament.

**Question 2 : BCD**

1. FAUX. Lors d’administrations répétées, les doses sont données toutes les ½ vies, la [médicament]plasma d’équilibre est atteinte après 5 ½ vies.
2. VRAI. Cf phrase du diaporama
3. VRAI. On peut le voir avec la formule T ½ = 0,693 x Vd/Cl.
4. VRAI. Lors d’administrations répétées, les doses sont données toutes les ½ vies, elle définit donc des intervalles entre les doses.
5. FAUX. La ½ est le temps nécessaire à la division par 2 de la concentration plasmatique du médicament.

**Question 3 :** Parmi les propositions suivantes concernant la pharmacocinétique, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

1. La phase de distribution fait le lien entre la dose et la concentration plasmatique du médicament.
2. La métabolisation du médicament n’entraîne pas forcément son inactivation.
3. La métabolisation du médicament est spécifique, non saturable donc objet possible de compétition.
4. L’élimination des médicaments passe toujours par les reins.
5. Concernant le passage à travers les membranes, la diffusion facilitée n’est pas saturable.

**Question 3 : AB**

1. VRAI. C’est un paramètre de lien entre dose et [médicament]plasma.
2. VRAI. La métabolisation du médicament (qui vise à rendre le médicament plus hydrosoluble, pour son élimination rénale directe) peut former des produits toxiques, moins actifs comme actifs.
3. FAUX. La métabolisation du médicament est bien spécifique mais également saturable. Elle fait donc l’objet possible de compétition.
4. FAUX. Il existe une élimination rénale du médicament et également plein d’autres voies d’élimination non rénale comme l’élimination hépatique, fécale, lactée et pulmonaire.
5. FAUX. La diffusion facilitée utilise des transporteurs et les passages utilisant des transporteurs sont saturables. A bien distinguer de la diffusion passive qui elle n’est pas saturable car n’utilisant pas de transporteurs.

**Question 4**: Parmi les suivants, quels critères d’efficacité sont des critères intermédiaires ?

1. La pression artérielle
2. La survenue d’un accident vasculaire cérébral
3. L’excitabilité ventriculaire à l’électrocardiogramme sans symptôme associé
4. L’infarctus du myocarde
5. La douleur en général

**Question 4 :** **AC**

1. VRAI. La pression artérielle est un critère intermédiaire car c’est un moyen d’obtenir l’objectif final. Elle n’a pas de pertinence clinique en elle-même puisqu’elle ne présente pas une pertinence du point de vue du patient.
2. FAUX. La survenue d’un AVC est un critère clinique pertinent.
3. VRAI. Les troubles du rythme ventriculaire à l’ECG sont un facteur de mort subite après infarctus du myocarde mais ils restent des critères intermédiaires car le plus important pour un patient (ou encore pour ses proches) reste la mort subite. Il ne faut pas se tromper entre l’objectif (critères cliniques) et les moyens (critères intermédiaires) pour l’atteindre.
4. FAUX. L’infarctus du myocarde est un critère clinique pertinent, c’est par ailleurs un critère clinique très fréquent.
5. FAUX. La douleur en général est un critère clinique pertinent car tous les symptômes ou sensations désagréables sont des critères cliniques pertinents.

**Question 5 :** Parmi les propositions suivantes concernant la pharmacodynamique, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

1. Le modèle de la maladie relie les critères intermédiaires aux critères cliniques
2. Un des intérêts de la connaissance des paramètres pharmacodynamiques est l’ajustement de la dose en cas d’intervalle thérapeutique étroit
3. La liaison du médicament au récepteur est toujours réversible donc par des interactions faibles
4. Un agoniste partiel est peu intéressant en thérapeutique
5. Une même dose d’un médicament peut ne pas avoir la même efficacité

**Question 5 : ABE**

1. VRAI. On voit bien le schéma que le modèle 3 (maladie) relie le Cl(t) (effet sur le critère intermédiaire dans le temps) à CC(t) (effet sur le critère clinique dans le temps).



1. VRAI. Les autres intérêts sont : l’ajustement de la dose en fonction de l’effet attendu, la prise en compte de variation de l’effet, la prédiction d’une variation de l’effet et la modélisation (prédiction de la quantité de variation de l’effet).
2. FAUX. Le plus souvent la liaison d’un médicament au récepteur est réversible, par des interactions faibles mais parfois la liaison au récepteur est irréversible par une liaison covalente, les récepteurs sont alors définitivement occupés.
3. FAUX. Un agoniste partiel peut être très intéressant en thérapeutique. Par exemple la varenicline qui occupe le récepteur à la nicotine est très utile pour le sevrage nicotinique car elle prévient le syndrome de manque. L’agoniste partiel se fixe sur les récepteurs et empêche la fixation du ligand naturel. Cependant, il peut toutefois activer le récepteur mais de façon plus limitée. Il aura donc la même puissance car la CE50 est la même, mais l’efficacité sera moindre.
4. VRAI. Il existe de nombreux facteurs de variations pharmacodynamiques. Ainsi, la modification cyclique de la sensibilité du tissu cible fait que pour une même dose de médicament donnée, l’efficacité pourra être différente en fonction du moment du cycle quotidien.



**Question 6 :** Parmi les propositions suivantes concernant la pharmacodynamique et la figure suivante, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :



1. A et B ont la même Emax.
2. A et C ont la même CE50.
3. B est plus puissant que A.
4. A est plus efficace que C.
5. B est le plus puissant et le plus efficace.

**Question 6 : ABD**

1. VRAI. L’effet maximal (100%) est le même (cf figure dessous).
2. VRAI. La concentration en substrat nécessaire pour atteindre 50% de l’effet maximal (CE50) est la même pour A et C (cf figure). Ils ont donc la même puissance.
3. FAUX. La CE50 de B est plus grande que A et la puissance étant inversement proportionnelle à la CE50, A est plus puissant que B.
4. VRAI. Emax de A (100%) est plus grande que celle de C (vers 60%).
5. FAUX. B est le moins puissant car sa CE50 est la plus élevée. Il est aussi efficace que A et plus que C.

Rappel : la CE50 permet d’évaluer la puissance d’un médicament et Emax sont efficacité.

**Question 7 :** La concentration des médicaments peut être modifiée par :

1. Le profil génétique du patient.
2. L’inhibition des protéines d’efflux.
3. La concentration d’albumine.
4. Les interactions entre médicaments.
5. Les interactions médicaments/ aliments.

**Question 7 : ABCDE**

1.
2. VRAI. Cf diapo 28. Parmi les sources de variabilité de la concentration des médicaments, il y a le métabolisme modifié dont la génétique.
3. VRAI. Cf diapo 28. Les protéines d’influx permettent de faire entrer les molécules dans la cellule et les protéines d’efflux de les faire sortir.
4. VRAI. Cf diapo 28. L’albumine se fixe à certains médicaments (médicaments acides faibles, AINS, sulfamide, digitaliques, Thiazidiques, MTX, AntivitamineK) constituant alors une fraction de réserve.
5. VRAI. Cf diapo 28. Il faut rechercher systématique une interaction entre les médicaments et faire une analyse des ordonnances.
6. VRAI. Cf diapo 28. Parmi les sources de variabilité de la concentration des médicaments, il y a la modification du métabolisme. Elle peut être réalisée par des aliments comme le jus de pamplemousse, inhibiteur de Cyp 450 3A4. Il peut même causer la mort d’une personne (cf diaporama 21).

**Question 8 :**

1. La pharmacodynamie étudie les effets du médicament sur l’organisme et la relation entre la dose et les effets.
2. Pour le médecin prescripteur, le niveau d’observation pertinent est celui du patient.
3. Une demi-vie de concentration plus longue que la demi-vie d’effet correspond à une hystérésis.
4. Kd représente la concentration de médicament qui occupe 50% des récepteurs.
5. Les effets indésirables peuvent commencer avant d'atteindre l'effet maximal.

**Question 8 : ABDE**

1. VRAI. Phrase tirée du diapo 38. La relation entre la dose et les effets comprend implicitement la relation entre la dose et la concentration (sanguine ou au site actif) et la relation entre la concentration et les effets. La pharmacocinétique étudie elle la relation de la dose à la concentration.
2. VRAI. Cf diapo 58. Les différents niveaux d’observation du modèle pharmacodynamique sont le modèle moléculaire, le système sub-cellulaire, le modèle cellulaire, les tissus in vitro ou organe isolé, l’organe in situ, l’individu, le groupe.
3. FAUX. Cf diapo 50. Une demi-vie d’effet plus longue que la demi- vie de concentration correspond à une hystérésis. C’est par exemple le cas avec l’aspirine qui se fixe irréversiblement sur les récepteurs des plaquettes sanguines. Ainsi la fin de l’action dépend du renouvellement des plaquettes : la demi-vie d’action est de 3 à 4 jours, beaucoup plus longue que la demi-vie plasmatique de 3 à 4 heures.
4. VRAI. Phrase tirée de la diapo 41. Kd est la constante de dissociation. C’est l’inverse de l’affinité Ka. A ne pas confondre avec la CE50 qui est la concentration en substrat nécessaire pour obtenir 50% de l’effet maximal.
5. VRAI. Pour l’Atazanavir par exemple diapo 52 avec la probabilité d’avoir une rétention hépatique.

**Question 9 :**

1. La pharmacocinétique étudie les effets d’un médicament sur l’organisme.
2. Une interaction médicament-récepteur est le plus souvent réversible.
3. La CE50 correspond au temps nécessaire pour atteindre 50% de l’effet maximal.
4. L’Emax dépend de la pente de la relation concentration/effet.
5. En théorie, un effet maximum du médicament est observé quand tous les récepteurs sont occupés.

**Question 9 : BDE**

1. FAUX. C’est la définition de la pharmacodynamie. La pharmacoCinétique est l’effet du Corps (c’est-à-dire de l’organisme) sur le médicament (ce qui va influencer sa distribution).
2. VRAI.
3. FAUX. La CE50 est la concentration nécessaire pour atteindre 50% de l’effet maximal.
4. VRAI.
5. VRAI.

**Question 10 :**

1. Un agoniste partiel empêche l’effet maximal du ligand naturel.
2. Un antagoniste non compétitif provoque un décalage de la courbe de relation concentration/effet vers la droite.
3. Un antagoniste compétitif empêche la fixation du ligand naturel et va donc augmenter la CE50 et diminuer l’efficacité.
4. Un antagoniste compétitif se fixe sur les mêmes sites que le ligand naturel.
5. Un agoniste inverse va provoquer l’effet inverse du ligand naturel.

**Question 10 : ABDE**

1. VRAI. Car un agoniste partiel possède le même effet que le ligand naturel mais avec une efficacité moindre ce qui empêche d’atteindre Emax.
2. VRAI.
3. FAUX. C’est l’effet d’un antagoniste non compétitif.
4. VRAI. C’est pour ça qu’il est appelé compétitif.
5. VRAI.

**Question 11 :**

1. La pharmacocinétique est composée de cinq étapes : l’absorption, la dissolution, la distribution, le métabolisme et l’élimination.
2. La diffusion passive ne consomme pas d’énergie.
3. Le passage transépithélial se fait par les jonctions gap.
4. La diffusion passive n’est possible qu’avec des molécules liposolubles.
5. Les molécules ionisées chargées traversent plus facilement la bicouche lipidique par diffusion passive.

**Question 11 : BD**

1. FAUX. Il n’y a que quatre étapes, la dissolution n’en fait pas partie.
2. VRAI.
3. FAUX. C’est le passage para-cellulaire qui utilise les jonctions gap. Pour le passage transépithélial, ça passe par les pores du glomérule rénal.
4. VRAI. Les molécules doivent être liposolubles, non ionisées et non liées aux protéines afin qu’elles puissent traverser la bicouche lipidique.
5. FAUX. Les molécules ionisées ne peuvent pas traverser la bicouche lipidique par diffusion passive.

**Question 12 :**

1. La diffusion facilitée a lieu quand les molécules vont dans le sens de leur gradient de concentration.
2. Les protéines d’influx font sortir des molécules dans la cellule.
3. La bioéquivalence correspond à la quantité de médicament dans la circulation sanguine en fonction de la dose administrée.
4. La biodisponibilité correspond à la quantité de médicament dans la circulation sanguine dans une forme galénique comparée à une autre.
5. L’aire sous la courbe correspond à l’évolution de la concentration dans le temps.

**Question 12 : AE**

1. VRAI.
2. FAUX. Les protéines d’influx permettent l’entrée des molécules dans la cellule, à l’inverse des protéines d’efflux.
3. FAUX. Ceci est la définition de la biodisponibilité.
4. FAUX. Ceci est la définition de la biodisponibilité relative.
5. VRAI.

**Question 13 :**

1. La pharmacodynamie étudie les effets de l’organisme sur le médicament.
2. La loi d’action de masse repose sur la réversibilité d’une réaction.
3. Les agonistes partiels peuvent avoir un effet de sevrage dans certaines situations.
4. Une demi-vie d’effet plus longue que la demi-vie de concentration correspond à une hystératrésie.
5. La présence d’un antagoniste non-compétitif modifie l’efficacité d’un ligand sur son récepteur quelle que soit sa concentration.

**Question 13 : BCE**

1. FAUX. C’est la définition de la pharmacocinétique, la pharmacodynamie étudie les effets du médicament sur l’organisme.
2. VRAI.
3. VRAI. Si on prend l’exemple du tabac, on peut prendre de la varenicline, qui va se fixer sur les récepteurs nicotiniques, ils provoqueront donc le même résultat que la nicotine, mais avec un effet moindre ce qui permet de diminuer progressivement la dépendance à la nicotine.
4. FAUX. Totalement faux, il s’agit d’un hystéresis, pensez à vous relire pour éviter de tomber dans de tels pièges ! Une hystératrésie est un rétrécissement plus ou moins marqué de l’utérus !
5. VRAI. C'est une molécule qui va se lier sur le récepteur, mais pas sur le site d'action (= de liaison ligand-récepteur), mais à un autre endroit qui va modifier allostériquement la conformation du récepteur (comme en enzymologie). Donc cette modification de conformation va empêcher l'agoniste complet de se lier correctement au récepteur, ce qui va finalement donner un effet moindre du complexe ligand-récepteur.

**Question 14 :**



1. La molécule associée à la courbe A a un E max plus élevé que la molécule associée à la courbe B.
2. La molécule associée à la courbe C est plus puissante que la molécule associée à la courbe B.
3. La CE50 de la molécule associée à la courbe B est inférieure à la CE50 de la molécule associée à la courbe C.
4. La molécule associée à la courbe C est plus efficace que la molécule associée à la courbe A.
5. La molécule associée à la courbe A est aussi efficace que la molécule associée à la courbe B et aussi puissante que la molécule associée à la courbe C.

**Question 14 : BE**



1. FAUX. Ils sont tous les 2 identiques.
2. VRAI. La courbe C atteint la moitié de son effet pour une concentration plus faible que pour la courbe B, elle est donc plus puissante.
3. FAUX. C’est exactement la même chose, la CE50 correspond à la puissance d’un médicament, la concentration pour atteindre la moitié de l’effet est plus élevé pour la courbe B par rapport à la courbe C.
4. FAUX. L’efficacité représente l’E max, ou effet maximal, on voit bien que la courbe C n’atteint pas le même niveau d’efficacité que la courbe A.
5. VRAI. A et B ont la même E max et A et C ont la même CE 50.

**En résumé :**

● **Puissance = CE50 = “Vitesse”** du médicament à provoquer un effet en fonction de la concentration.

● **Efficacité = E Max = Concentration** à laquelle l’effet maximal est atteint.

**Question 15 :**

1. La clairance est un paramètre pharmacocinétique uniquement utilisé pour l’élimination d’un médicament par l’organisme.
2. En administration unique, dans un modèle à deux compartiments en per os on a une courbe croissante suivie d’une courbe décroissante à deux vitesses.
3. Il est inutile d’adapter la posologie à la voie d’administration.
4. L’effet de premier passage peut se définir par la destruction d’une partie d’un médicament lors de son premier contact avec les organes pouvant le détériorer.
5. Le tropisme et l’activité métabolique des organes peuvent être des facteurs influençant la répartition tissulaire.

**Question 15 : BDE**

1. FAUX. On s’en sert aussi pour la distribution du médicament dans l’organisme. On distingue donc la clairance de distribution et celle d’élimination.
2. VRAI. Comme vous pouvez le voir à la diapo 16. Il y a une phase d’absorption, une phase d’équilibre entre les 2 compartiments + élimination + métabolisation et une phase d’élimination avec métabolisation simple (ou la décroissance est plus faible).
3. FAUX. Totalement faux ! Vous n’allez pas donner la même concentration d’un médicament à quelqu’un si vous injectez votre médicament en intra-rectal ou en intra-veineuse.
4. VRAI. C’est la définition que le professeur a donné en cours.
5. VRAI. Si la voie d’administration est proche de l’organe cible, il n’y aura pas le même impact que si la voie d’administration est lointaine à l’organe. De plus le métabolisme des organes joue sur les modifications structurelles et de concentration du médicament.

**Question 16 :**

1. Un anti-thrombotique présente des risques hémorragiques.
2. La fixation de l’aspirine sur les récepteurs des globules rouges sanguins peut mener à un phénomène d’hystérésis.
3. Un agoniste partiel possède une Emax diminuée mais une puissance inchangée par rapport à son agoniste complet.
4. Pour le médecin prescripteur, le niveau d’observation pertinent est celui de l’organe in situ du patient.
5. La génétique comme l’alcool peuvent être des facteurs de variation pharmacodynamique.

**Question 16 : ACE**

1. VRAI. Cela fait partie des choses à connaître dans le cours de pharmacodynamie.
2. FAUX. Tout est vrai sauf que l’aspirine peut se fixer sur les plaquettes, pas les globules rouges.
3. VRAI.
4. FAUX. Un médecin en général se réfère à son patient, s’intéresser à l’organe seul n’a pas grande utilité !
5. VRAI. Tout comme les co-thérapies qui peuvent donner des interactions médicamenteuses.

**Question 17 :** Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) un (des) critère(s) d’efficacité qui présente(nt) une pertinence clinique :

1. La température.
2. Une hémorragie.
3. Un arrêt cardio-respiratoire.
4. La fréquence cardiaque.
5. La douleur lors de la marche.

**Question 17 : BCE**

1. FAUX.
2. VRAI.
3. VRAI.
4. FAUX.
5. VRAI.

Les critères avec une pertinence clinique sont ceux qui impactent directement le patient comme la douleur en général, les hémorragies etc…

**Question 18 :**

1. L’effet de premier passage concerne le foie, les poumons et les reins.
2. La biodisponibilité relative compare deux voies d’administration (PO et IV par exemple).
3. La phase I de métabolisation des médicaments peut former uniquement un métabolite actif.
4. La phase II de métabolisation des médicaments peut former un métabolite actif ou inactif.
5. La sécrétion tubulaire se fait par un mécanisme de transport actif.

**Question 18 : E**

1. L’effet de premier passage concerne le foie, les poumons et les reins.

Faux, l’effet de premier passage concerne le foie, les poumons et l’intestin.

1. La biodisponibilité relative compare deux voies d’administration (PO et IV par exemple).

Faux, c’est la biodisponibilité absolue qui compare deux voies d’administration, la

biodisponibilité relative compare deux posologies administrées par la même voie (cf. diapo

28).

1. La phase I de métabolisation des médicaments peut former uniquement un métabolite actif.

Faux

1. La phase II de métabolisation des médicaments peut former un métabolite actif ou inactif.

Faux

1. La sécrétion tubulaire se fait par un mécanisme de transport actif.

Vrai (cf. diapo 39).

**Question 19 :**

1. La filtration concerne les médicaments liposolubles.
2. L ‘absorption intestinale active nécessite des molécules de transport spécifiques
3. L’absorption perlinguale est la plus adaptée aux nourrissons.
4. La vitamine C est concernée par la diffusion passive.
5. La dose dépend de la voie d’administration.

**Question 19 : BE**

1. La filtration concerne les médicaments liposolubles.

Faux, elle concerne les molécules hydrosolubles.

1. L ‘absorption intestinale active nécessite des molécules de transport spécifiques.

Vrai, elle se fait contre le gradient et nécessite donc des protéines de transport (cf. diapo 23 avec l’exemple du calcium).

1. L’absorption perlinguale est la plus adaptée aux nourrissons.

Faux, pour les nourrissons on utilise beaucoup plus l’absorption rectale (cf. diapo 24).

1. La vitamine C est concernée par la diffusion passive.

Faux, elle est concernée par la filtration.

1. La dose dépend de la voie d’administration.

Vrai car en fonction de la voie d’administration, la quantité absorbée sera différente. Par exemple par la voie rectale, on est obligé d’administrer une plus grande dose de médicament car il y a un plus fort taux d’élimination du médicament que par voie orale par exemple.

**Question 20 :**

1. La pharmacocinétique est l’influence du médicament sur l’organisme.
2. La pharmacocinétique permet d’éviter le sous ou le surdosage.
3. La clairance de distribution est la vitesse de transfert entre les compartiments extravasculaires et le compartiment central.
4. Le volume de distribution peut varier en fonction de l’irrigation des organes, de la fixation aux protéines plasmatiques ou encore de l’âge du patient.
5. La demi-vie plasmatique conditionne la ré-administration du médicament au cours du temps.

**Question 20 : BD**

1. La pharmacocinétique est l’influence du médicament sur l’organisme.

**Faux**, c’est la pharmacodynamique, la pharmacocinétique est l’influence du corps sur le médicament.

1. La pharmacocinétique permet d’éviter le sous ou le surdosage.

**Vrai**, c’est son principal but

1. La clairance de distribution est la vitesse de transfert entre les compartiments extravasculaires et le compartiment central.

**Faux**, c’est l’inverse, la clairance de distribution est la vitesse de transfert entre le compartiment central et les compartiments extravasculaires.

1. Le volume de distribution peut varier en fonction de l’irrigation des organes, de la fixation aux protéines plasmatiques ou encore de l’âge du patient.

**Vrai**

1. La demi-vie plasmatique conditionne la ré-administration du médicament au cours du temps.

**Faux**, c’est la demi-vie biologique qui conditionne la ré-administration du médicament au cours du temps.

**Question 21 :**

1. La CE50 correspond à la concentration en substrat nécessaire pour obtenir 50% de l’effet maximal.
2. La puissance est proportionnelle à la CE50
3. On peut obtenir un effet maximal avec un agoniste partiel.
4. Avec l’antagoniste compétitif, la concentration en substrat nécessaire pour obtenir l’effet maximal est la même.
5. La CE50 varie dans le cas d’un antagoniste compétitif.

**Question 21 : AE**

1. La CE50 correspond à la concentration en substrat nécessaire pour obtenir 50% de l’effet maximal.

**Vrai** (cf. diapo 10)

1. La puissance est proportionnelle à la CE50.

**Faux**, la puissance est inversement proportionnelle à la CE50, plus la CE50 est basse plus la puissance est élevée (on a besoin d’une moins grande concentration en substrat pour atteindre 50% de l’effet max).

1. On peut obtenir un effet maximal avec un agoniste partiel.

**Faux**, la courbe n’arrive jamais à 100% de l’effet max.

1. Avec l’antagoniste compétitif, la concentration en substrat nécessaire pour obtenir l’effet maximal est la même.

**Faux**, on a besoin d’une plus grande concentration en substrat pour obtenir l’effet max avec un antagoniste compétitif.

1. La CE50 varie dans le cas d’un antagoniste compétitif.

**Vrai** (cf. courbe ci-dessus)

**Question 22 :**

1. Un antagoniste compétitif se fixe sur le même récepteur que l’agoniste et va donc l’empêcher de se lier. Il diminue l’Emax.
2. *Un agoniste partiel sera défini par un facteur alpha*

C. Plus la pente de la droite de la courbe dose action est élevée, plus les doses toxiques peuvent être atteintes facilement et la marge thérapeutique est étroite.

D. La diminution des thromboses ou bien la broncho dilatation correspondent à un effet pharmacologique.

E. Un agoniste inverse a une réponse cellulaire propre s’opposant aux effets de l’agoniste en se liant à son récepteur.

**Question 22 : BCE**

1. Un antagoniste compétitif se fixe sur le même récepteur que l’agoniste et va donc l’empêcher de se lier. Il diminue l’Emax.

Faux, il déplace la courbe dose action vers la droite. L’obtention d’un effet est toujours possible mais avec l’augmentation de la dose de l’agoniste

1. Un agoniste partiel sera défini par un facteur alpha <1.

Vrai, le facteur alpha correspond à l’activité intrinsèque de la molécule et un effet maximal correspond à un facteur alpha égale à 1

1. Plus la pente de la droite de la courbe dose action est élevée, plus les doses toxiques peuvent être atteintes facilement et la marge thérapeutique est étroite.

Vrai

1. La diminution des thromboses et la bronchodilatation correspondent à un effet pharmacologique.

Faux, c’est un effet thérapeutique. L’effet pharmacologique aurait été, respectivement, l’inhibition de l’agrégation des plaquettes et la relaxation des cellules du muscle lisse bronchique.

1. Un agoniste inverse a une réponse cellulaire propre s’opposant aux effets de l’agoniste en se liant à son récepteur.

Vrai

**Question 23 :**

1. La métabolisation permet de rendre un médicament liposoluble pour qu’il repasse par la membrane.
2. La phase 1 de la réaction enzymatique est la conjugaison.
3. La phase de conjugaison consiste à lier le médicament à des molécules apolaires.
4. La contribution ratio est égale à 100% si le médicament est pris en charge par un seul organe.
5. La concentration du médicament dans l’organisme dépend en partie du génotype.

**Question 23 : E**

1. FAUX. La métabolisation rend un médicament **hydrosoluble** pour faciliter son élimination rénale.
2. FAUX. La conjugaison correspond à la phase 2.
3. FAUX. Molécules **polaires**.
4. FAUX. CR = 100% si le médicament est pris en charge par un seul cytochrome.
5. VRAI.

**Question 24 :**

1. Un agoniste entier permet d’avoir un effet maximal
2. En présence d’un antagoniste compétitif, la courbe de relation concentration/effet est déplacée vers la gauche
3. Un antagoniste compétitif diminue l’Emax
4. Un antagoniste non-compétitif diminue la CE50 car la puissance diminue
5. Un antagoniste non-compétitif se fixe sur les mêmes sites qu’un antagoniste compétitif

**Question 24 : A**

1. VRAI.
2. FAUX. La courbe est déplacée vers la droite.
3. FAUX. Un antagoniste compétitif ne change pas l’efficacité max.
4. FAUX. L’antagoniste non-compétitif augmente la CE50, la puissance diminue.
5. FAUX. Un antagoniste compétitif se fixe sur les mêmes sites que le ligand naturel, alors que l’antagoniste non-compétitif se fixe sur d’autres sites.

**Question 25 :**

1. Les molécules liposolubles, non ionisées et non liées aux protéines traversent la membrane lipidique de manière passive.
2. Les molécules acides en milieu basique diffusent passivement à travers la membrane du fait de leur neutralité.
3. La diffusion passive dépend du gradient de concentration.
4. La diffusion passive est un phénomène visible uniquement pour l’absorption du médicament.
5. Les molécules toujours neutres, comme l’ammonium quaternaire, diffusent passivement.

**Question 25 : AC**

1. VRAI.
2. FAUX. Les molécules **acides** sont **neutres** en milieu **acide** (molécules basiques neutres en milieu basique). La neutralité permet la diffusion à travers la membrane de manière passive.
3. VRAI.
4. FAUX. Elle est visible aussi pour l’élimination du médicament. En acidifiant les urines, on favorise l’élimination d’un médicament basique (et inversement).
5. FAUX. L’ammonium quaternaire est toujours ionisé. Le reste de l’item est juste.

**Question 26 :**

1. Un agoniste partiel peut être utilisé comme antagoniste.
2. Un agoniste a systématiquement un effet maximal moindre qu’un ligand naturel.
3. Un agoniste inverse a les mêmes effets qu’un agoniste entier.
4. Un antagoniste compétitif établit des liaisons irréversibles avec le récepteur.
5. En présence d’un antagoniste non-compétitif, il y a décalage de la courbe de relation concentration/effet vers la droite.

**Question 26 : AE**

1. VRAI. Par exemple, l’acebutolol est un bêta-bloquant qui se comporte comme un antagoniste et un agoniste partiel.
2. FAUX. Un antagoniste peut avoir une efficacité identique, supérieure inférieure à celle du ligand naturel.
3. FAUX. Un agoniste inverse a l’effet inverse d’un agoniste entier.
4. FAUX. Un antagoniste compétitif peut être délogé des récepteurs s’il y a une forte dose de ligand naturel ; c’est donc une liaison réversible. De plus, la liaison récepteur/ligand est régie par des liaisons faibles et réversibles.
5. VRAI.

**Question 27 :**

1. 85% du paracétamol est éliminé en sulfate ou glucuronide par un mécanisme de fonctionnalisation.
2. Le jeûne et la malnutrition diminue la métabolisation du paracétamol par le cytochrome CYP-2E1 et augmente la toxicité.
3. Des inducteurs enzymatiques peuvent majorer la production de NAPQI.
4. La majoration des protéines d’influx digestif, par l’association d’antihistaminiques et de jus de pamplemousse, est toxique.
5. L’effet de premier passage hépatique peut être évité, selon la localisation des veines, par voie rectale.

**Question 27 : CE**

1. FAUX. Par un mécanisme de conjugaison.
2. FAUX. Le jeûne et la malnutrition augmentent la toxicité du paracétamol par diminution de la prise en charge du NAPQI par le glutathion.
3. VRAI.
4. FAUX. Par inhibition des protéines d’efflux digestif et non pas par majoration des protéines d’influx.
5. VRAI. Par passage via la veine hémorroïdale inférieure.

**Question 28 :**

1. La douleur est un critère clinique.
2. Une augmentation du cholestérol en lien avec une hausse du risque d’infarctus du myocarde est un critère clinique.
3. Les troubles du rythme ventriculaire à l’ECG sont un risque de mort subite après infarctus du myocarde.
4. Les critères intermédiaires sont pertinents du point de vue du patient.
5. Une baisse de la pression artérielle peut, dans certains cas, diminuer le risque de mort subite après infarctus du myocarde.

**Question 28 : ACE**

1. VRAI. Elle est pertinente du point de vue du patient.
2. FAUX. Cette augmentation, bien qu’en lien avec une hausse du risque d’IDM, n’est pas ressentie par le patient et n’est donc pas un critère clinique.
3. VRAI.
4. FAUX. Ce sont les critères cliniques qui sont pertinents du point de vue du patient.
5. VRAI. La baisse de la PA peut, dans certains cas, diminuer le risque d’IDM mais ce n’est pas le seul critère à prendre en compte.

**Question 29– Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) concernant les paramètres pharmacodynamiques :**

1. L’efficacité d’un médicament correspond à la « rapidité » à laquelle le substrat agit.
2. La CE50 est proportionnelle à la puissance du médicament.
3. La CE50 d’un antagoniste compétitif augmente contrairement à celle d’un antagoniste non-compétitif qui, elle, diminue.
4. L’intervalle thérapeutique est situé entre la CE50 et la CE100 : C’est-à-dire entre la concentration nécessaire pour avoir 50% de l’effet maximal et 100% de l’effet maximal.
5. Si CE50 > CE **50** toxique les médicaments ne sont pas commercialisés

**Question 29 : CE**

A FAUX 🔺 Attention à bien distinguer les deux termes :

* La **puissance** d’un médicament correspond à la **« rapidité »** à laquelle il agit. En effet un médicament qui a une forte affinité pour le ligand visé, se liera beaucoup plus vite à ce-dernier. Ainsi tous les récepteurs nécessaires à l’obtention de l’effet maximal seront occupés plus rapidement, c’est-à-dire que l’on n’aura pas besoin d’une forte concentration pour atteindre cet effet. C’est ce qui fait que le médicament est considéré comme puissant : A faible concentration, il possède un effet important et dans un minimum de temps.
* L’**efficacité** d’un médicament dépend de la capacité du ligand à **induire l’activité** recherchée.

Ainsi la puissance = fixation au ligand et ensuite efficacité = transmission du signal et induction de l’activité.

B FAUX La CE50 est **inversement proportionnelle** à la puissance du médicament. Comme expliqué ci-dessous :

↗ affinité pour le ligand ⇒ ↗ vitesse de fixation des récepteurs nécessaires à l’effet maximal - ⇒

**↘ concentration** nécessaire pour atteindre cet effet ⇒ **↗ Puissance**

C VRAI 🔺Voici un tableau pour vous aider à mémoriser :

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | CE50 | Emax | Décalage de courbe |
| Agoniste inverse | **=** CE50 initial |  **−** Emax initial | / |
| Agoniste entier | **=** CE50 initial | **=** Emax initial | / |
| Agoniste partiel | **=** CE50 initial | **↘** Emax | / |
| Antagoniste compétitif | **↗** CE50 | **=** Emax initial | Vers la droite |
| Antagoniste non-compétitif | **↗** CE50 | **↘** Emax | Vers la droite |

D FAUX L’intervalle thérapeutique se situe entre la **CE50 et la CE50 toxique** .

En effet entre la **CE50 et la CE50 toxique** l’effet bénéfique du médicament est toujours supérieur à son effet indésirable.

La marge située entre la CE50 et la CE100 fait partie de l’intervalle thérapeutique, mais ce-dernier n’est pas restreint à cette marge.

E VRAI En effet si CE50 > CE50 toxique alors il est inutile de commercialiser le médicament car la concentration produisant un effet toxique est atteinte avant celle menant à l’effet recherché. Cela revient à créer des dommages sans aucun intérêt.

**Question 30 –** Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) concernant les paramètres pharmacocinétiques :

1. La diffusion passive par voie transcellulaire dépend du gradient de concentration et n’est accessible qu’aux molécules liposolubles, ionisées ou non liées aux protéines.
2. Parmi les différents paramètres pharmacocinétiques de la phase d’absorption on peut citer l’aire sous la courbe (ASC) qui est utilisée pour évaluer la biodisponibilité du médicament.
3. Les métabolites créés lors de la métabolisation du médicament sont le plus souvent moins actifs que ce dernier.
4. Le métabolisme du paracétamol à jeun ou en cas de malnutrition mène à une diminution de la prise en charge du métabolite NAPQI par le cytochrome P450 2E1.
5. La sécrétion tubulaire est une diffusion passive pour les molécules liposolubles, elle permet d’éliminer des molécules basiques en acidifiant les urines et vice-versa

.

**Question 30 : C**

A FAUX La diffusion passive dépend en effet du gradient de concentration : c’est-à-dire que le sens de diffusion des molécules se fait du compartiment le **plus concentré vers celui moins concentré**. Pour rappel c’est un mécanisme qui ne **consomme pas d’énergie**, n’est **pas saturable** et ne nécessite **pas de transporteurs**. Parmi les diverses voies qui utilisent ce mécanisme on peut nommer la voie transcellulaire qui n’est accessible qu’aux molécules **non liées aux protéines** ou les molécules **liposolubles, non ionisées** : en effet les molécules ionisées ne peuvent traverser la bicouche lipidique aussi simplement et sans transporteurs.

B FAUX Les différents paramètres pharmacocinétiques de la phase d’absorption sont les suivants :

* La concentration maximale : Cmax
* Le temps nécessaire pour atteindre la Cmax : Tmax
* La **biodisponibilité** qui est la **fraction de médicament qui atteint réellement la circulation** sanguine par rapport à celle administrée initialement : F
* L’aire sous la courbe qui donne l’évolution de la concentration du médicament dans le sang en fonction du temps : **ASC**. C’est cette dernière qui permet d’évaluer **la bioéquivalence.**

C VRAI En effet il est rare que les métabolites créés lors de la métabolisation d’un médicament soient toxiques ou plus actifs que ce dernier.

D FAUX Il y a bien une baisse de la prise en charge du NAPQI mais par le glutathion et non pas par le cytochrome P450 2E1.

🔺Pour rappel voici le schéma de métabolisation du paracétamol en situation normale (à gauche) et en situation de jeûne ou malnutrition (à droite).

*En temps normal :* Paracétamol + Cytochrome P450 2E1 => NAPQI (métabolite toxique). **Le NAPQI** créé par l’action du cytochrome P450 2E1 sur le paracétamol **est pris en charge par le glutathion**:

NAPQI + Glutathion ⇒ Mercaptate (non toxique).

 *En cas de malnutrition ou jeûne :*

* Action inducteurs enzymatiques => Stimulation du cytochrome P450 2E1 ⇒ ↗ NAPQI produit
* **↘** prise en charge par le glutathion ⇒ Accumulation du NAPQI produit précédemment.

Ainsi ces deux facteurs entraînent l’augmentation de NAPQI (métabolite toxique) dans l’organisme.

E FAUX Cet item correspond à la définition de la **réabsorption tubulaire** et non pas de la sécrétion tubulaire.

**Question 31 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) concernant les paramètres pharmacocinétiques :**

1. Les barrières de protection comme la barrière hémo-méningée au niveau du cerveau limitent la distribution du médicament.
2. Le volume de distribution résulte du rapport entre la clairance et la constante d’élimination.
3. La deuxième phase de métabolisation, aussi nommée « conjugaison », consiste à la combinaison des médicaments ou des produits obtenus lors de la phase de fonctionnalisation à des petites molécules polaires endogènes.
4. Pour contrer la baisse de prise en charge du NAPQI suite à la prise de paracétamol à jeun il est conseillé d’administrer de la N-acétylcystéine qui est une molécule d’amont du glutathion.
5. La ½ vie est la moitié du temps nécessaire à la disparition totale du médicament dans le plasma.

**Question 31 : ABCD**

A VRAI

B VRAI Vd = Cl/ Ke où Vd est le volume de distribution, Cl la clairance et Ke la constante d’élimination.

C VRAI

D VRAI La N-acétylcystéine entre en jeu avant le glutathion et permet donc de réduire les effets du jeûne et de la malnutrition sur la prise en charge du NAPQI par le glutathion.

E FAUX 🔺Attention : La ½ vie est le temps nécessaire pour que la moitié de la concentration du médicament dans le plasma ait disparu. C’est un piège assez fréquent donc retenez-bien que l’on parle de la **moitié de concentration** et non pas de temps.

**Question 32 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) concernant les paramètres pharmacodynamiques :**

1. Un AVC, un infarctus du myocarde et une baisse de la pression artérielle sont des critères cliniques.
2. Un AVC, un infarctus du myocarde et une baisse de la pression artérielle sont des critères intermédiaires.
3. Les critères cliniques représentent l’objectif final lors d’un traitement.
4. Les troubles du rythme ventriculaire à l’électrocardiogramme (ECG) ne sont pas un facteur de risque de mort subite après infarctus du myocarde.
5. En considérant les critères intermédiaires avant les critères pertinents les médecins américains ont provoqué plus de 50 000 morts.

**Question 32 : CE**

A FAUX 🔺 Attention à bien retenir les différents critères :

|  |  |
| --- | --- |
| **Critères pertinents ou cliniques** | **Critères intermédiaires** |
| * Infarctus du myocarde
* Mort
* AVC
* Douleur
 | * ECG
* Baisse de la pression artérielle
 |

Un critère clinique est un critère pertinent du point de vue du patient. C’est-à-dire que le patient tout seul est capable de reconnaître ce critère : On parle alors de mort, douleur…

En contrepartie les critères intermédiaires sont des critères observables par le médecin grâce à des appareils, le patient ne peut les déceler tout seul : ECG, baisse de la pression artérielle…

B FAUX Voir ci-dessus.

C VRAI En effet **l’objectif** du médecin est que son patient ne ressente plus les **critères dits cliniques** ou pertinents. Pour cela il utilisera des **moyens comme les critères intermédiaires** supposés aider à la résolution ou traitement des critères cliniques ressentis par le patient.

D FAUX Les troubles du rythme ventriculaire à l’électrocardiogramme (ECG) sont un facteur de risque de mort subite après infarctus du myocarde.

E VRAI Les anti-arythmiques ont pour fonctionnalité principale le contrôle des troubles du rythmes à l’ECG (critère intermédiaire). Comme c’est un facteur de risque ce contrôle devrait être associé à une réduction du risque de mort subite. Cependant ce modèle logique a été contredit : le contrôle des TR a pu être associé à une augmentation du risque de mort subite, en raison du déclenchement d’autres TR plus graves

Les médecins américains ont ignoré ce détail, et ont pris pour acquis le fait que le contrôle des TR entraîne automatiquement et dans tous les cas une survenue moins fréquente d’une mort subite. Ainsi dès qu’ils observaient un contrôle du TR chez leurs patients ils les considéraient traités. **Ils ont donc fait l’erreur de considérer un critère intermédiaire comme objectif du traitement en oubliant que ce n’était qu’un moyen SUPPOSE pouvoir atteindre le critère clinique qui lui est le REEL OBJECTIF.**

**Question 33 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) vraie(s) concernant les paramètres pharmacocinétiques :**

1. Les protéines d’efflux permettent d’augmenter l’absorption digestive et de favoriser l’élimination des médicaments.
2. Du fait que les effets du médicament soient toujours déterminés par l’évolution de sa concentration dans le sang, on requiert une bioéquivalence à +/- 20% pour la commercialisation des médicaments génériques.
3. L’α-Glycoprotéine acide fixe les médicaments qui sont des bases fortes.
4. Pour être éliminé, un médicament nécessite de subir au moins une des deux phases de métabolisation.
5. La voie rectale (par la veine hémorroïdale inférieure) ne permet pas d’éviter l’effet de premier passage hépatique.

**Question 33 : Pas de Réponses**

A FAUX Les protéines d’efflux sont des transporteurs actifs qui permettent la sortie des molécules de la cellule. Leur objectif final est donc bien celui de **favoriser l’élimination** des médicaments et des toxiques. Cela est notamment permis grâce à la **diminution de l’absorption digestive**. Leur fonction est donc bien de limiter cette absorption et non pas de l’augmenter. Elles permettent entres autre aussi de protéger les tissus sensibles contre les xénobiotiques.

B FAUX La détermination des effets d’un médicament à partir de l’évolution de sa concentration dans le sang, n’est qu’une **hypothèse**. En effet **cela n’est pas toujours vrai**. Cependant, même si pas toujours vraie, cette hypothèse est tout de même utilisée pour justifier la requête d’une bioéquivalence à +/- 20% pour la commercialisation des génériques.

C FAUX L’α-Glycoprotéine acide est une protéine sanguine qui fixe les médicaments qui sont des bases **faibles**.

🔺En contrepartie souvenez-vous que l’**Albumine** à son tour est aussi une protéine sanguine mais elle fixe les médicaments qui sont des **acides faibles.**

D FAUX Pour rappel voici les deux étapes de métabolisation possibles :

* 1 : Fonctionnalisation
* 2 : Conjugaison

Cependant un médicament n’a pas pour obligation de traverser ne serait-ce qu’une seule de ces deux étapes. Les cas de figure suivants sont donc possibles :

* Etapes 1 + 2
* Etape 1 uniquement
* Etape 2 uniquement
* Aucune des deux étapes.

E FAUX Les voies suivantes permettent d’éviter l’**effet de premier passage hépatique :**

* IV
* Sous-cutanée
* Sub-linguale
* Intra-musculaire
* Inhalation
* Transdermique
* **Rectale : Par la veine hémorroïdale inférieure.**

**Question 34 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) vraie(s) concernant les paramètres pharmacodynamiques :**

1. L’Hystérésis est observée lorsque la demi-vie d’effet d’un médicament est plus courte que sa demi-vie de concentration.
2. La CE50 et donc la puissance ne dépendent pas de l’affinité au ligand.
3. Dans le modèle d’effet multiplicatif la zone d’effet délétère représente le moment où le risque avec médicament est inférieur au risque sans médicament.
4. Dans ce même modèle la droite d’absence d’effet correspond au moment où les risques avec et sans médicament sont identiques.
5. La droite d’absence d’effet a une pente plus importante que la droite de modèle d’effet bénéfique.

**Question 34 : DE**

A FAUX L’Hystérésis est observée lorsqu’un médicament se lie de manière irréversible via une liaison covalente à un récepteur et que sa demi-vie d’effet est plus **longue** que sa demi-vie de concentration. En effet dans ce cas la durée de l’effet du médicament dépend de la durée de vie du récepteur ciblé. Plus la vie du récepteur est longue, plus l’effet du médicament est long.

B FAUX La CE50 et donc la puissance dépendent de l’affinité au ligand. En effet si l’affinité au ligand augmente, la concentration nécessaire de médicament diminue, ce qui augmente sa puissance.

C FAUX Dans le modèle d’effet multiplicatif la zone d’effet délétère représente le moment où le risque avec médicament est **supérieur** au risque sans médicament. En effet dans ce cas il est inutile de traiter car le médicament apporte plus de dommages que l’option de ne pas traiter. C’est pour cela qu’on appelle ça l’effet délétère. Il y a un effet certes mais il est nuisible plus qu’autre chose.

D VRAI En effet si les deux risques sont identiques on considère qu’**ils s’annulent** (car opposés), d’où l’**absence d’effet** quel qu’il soit.

E VRAI la droite d’absence d’effet a bien une pente plus importante que la droite de modèle d’effet comme on peut le voir dans le graphique suivant :



**Question 29 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) concernant les voies qui permettent d’éviter l’effet de premier passage hépatique (EPPH)**

1. Voie intra-veineuse.
2. Voie rectale (veine hémorroïdale supérieure).
3. Voie par inhalation.
4. Voie transdermique.
5. Voie per os.

**Question 35 : ACD**

A VRAI L’effet de premier passage hépatique est une question d’anatomie. Si vous ne réussissez pas à retenir les diverses voies qui permettent d’éviter le passage par le foie essayez de visualiser le chemin du médicament du site A (administration) jusqu’au site B (absorption au niveau de la circulation générale). Ainsi la voie intra-veineuse, transdermique ou par inhalation réussissent à accéder à la circulation générale directement ou en traversant les muqueuses. Ce n’est pas le cas de la voie per os ou de la voie rectale (par la veine hémorroïdale supérieure) qui induit le médicament à passer par la voie du tube digestif et par conséquent par le foie avant d’accéder à la circulation générale

B FAUX Cf. item A

C VRAI Cf. item A

D VRAI Cf. item A

E FAUX Cf. item A

**Question 36 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) concernant les paramètres pharmacodynamiques :**

1. La constante de dissociation Kd ne peut être mesurée qu’à l’équilibre.
2. Par ailleurs elle correspond à la concentration de ligand nécessaire à l’occupation de 100% des récepteurs.
3. L’efficacité d’un ligand dépend de sa capacité à induire l’activité recherchée.
4. La majorité des liaisons établies entre un médicament et un récepteur sont irréversibles.
5. C’est entre autres ce qui permet de justifier le modèle de la loi d’action de masse.

**Question 36 :** **AC**

A VRAI Il n’est possible de la calculer qu’à l’équilibre car c’est uniquement en cet instant téquilibre que le **taux d’association et le taux de dissociation s’égalisent,** cela nous permet d’avoir un résultat non biaisé.

B FAUX La constante de dissociation correspond à la concentration de ligand nécessaire à l’occupation de **50%** des récepteurs.

C VRAI

D FAUX La majeure partie des liaisons entre un médicament et un récepteur sont **réversibles.** Il arrive que pour des effets thérapeutiques particuliers on ait besoin de médicaments établissant une liaison irréversible. Ils restent néanmoins en minorité.

E FAUX Le modèle de la loi d’action de masse est justifié par la liaison **réversible** du médicament au récepteur.

**Question 37 – Concernant la pharmacocinétique indiquer les propositions exactes :**

1. C’est ce que le médicament fait à l’organisme.
2. Le métabolisme d’un médicament se réalise en amont du passage du médicament dans le sang.
3. Pour limiter les phénomènes de résistance aux médicaments, on pourrait bloquer pharmacologiquement les MRP.
4. Le volume de distribution est égal au produit de la clairance et de la constante d’élimination.
5. La première phase du métabolisme du médicament est la phase de fonctionnalisation enzymatique : elle consiste en la fixation d’un groupement par oxydation, réduction ou hydrolyse.

**Question 37 – Concernant la pharmacocinétique indiquer les propositions exactes : CE**

1. C’est ce que le médicament fait à l’organisme.
2. Le métabolisme d’un médicament se réalise en amont du passage du médicament dans le sang.
3. Pour limiter les phénomènes de résistance aux médicaments, on pourrait bloquer pharmacologiquement les MRP.
4. Le volume de distribution est égal au produit de la clairance et de la constante d’élimination.
5. La première phase du métabolisme du médicament est la phase de fonctionnalisation enzymatique : elle consiste en la fixation d’un groupement par oxydation, réduction ou hydrolyse.

A FAUX PK = ce que l’organisme fait au médicament.

PD = ce que le médicament fait à l’organisme.

B FAUX Le métabolisme peut se réaliser en amont (=avant) ou en aval (=après) du passage du médicament dans le sang, jusqu’à son site d’action. (cf diapo 6 du cours PK1)

C VRAI Les MRP (Multidrug Resistance Related Protein) sont des protéines qui favorisent les mécanismes d’efflux (sortie de la cellule) et donc l’élimination des médicaments. Pour lutter contre la résistance multiple aux médicaments ont pourrait envisager de bloquer ces mécanismes afin que le médicament reste dans la cellule et puisse produire un effet pharmacologique.

Le second exemple de protéine d’efflux cité dans le cours est les P-glycoprotéine.

D FAUX



E VRAI



**Question 38 – Parmi les propositions suivantes concernant la diffusion passive à travers les membranes cellulaires, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :**

1. Elle concerne les molécules acides en milieu basique.
2. Elle concerne les molécules non ionisées et liposolubles.
3. Elle concerne les molécules liées aux protéines plasmatiques.
4. Elle permet la diffusion des molécules du métabolisme de base du glucose, acides aminés et vitamines.
5. Elle peut se faire par voie para cellulaire via les jonctions serrées.

**Question 38 – Parmi les propositions suivantes concernant la diffusion passive à travers les membranes cellulaires, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) : B**

1. Elle concerne les molécules acides en milieu basique.
2. Elle concerne les molécules non ionisées et liposolubles.
3. Elle concerne les molécules liées aux protéines plasmatiques.
4. Elle peut être manipulé pour faciliter l’élimination rénale.
5. Elle peut se faire par voie para cellulaire via les jonctions serrées.



A FAUX Les molécules acides sont dissociées en milieu basique, elles sont donc ionisées et ne peuvent pas franchir la membrane.

B VRAI

C FAUX Les molécules liées aux protéines sont inactives (elles constituent une réserve) et elles ne peuvent pas traverser la membrane (trop grosses).

D FAUX Cet item serait vrai si on parlait de diffusion facilitée.

E FAUX La diffusion passive peut se faire par passage para cellulaire via les jonctions gap.

**Question 39 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :**

1. La pharmacodynamie étudie l’effet du corps sur les médicaments.
2. Les effets d’un médicament dépendent de sa dose et on étudie plus particulièrement la relation dose/effet en pharmacodynamique.
3. La pharmacodynamique permet un ajustement des doses dans des traitements ou l’intervalle thérapeutique est large et permet aussi de tendre vers une médecine personnalisée.
4. Dans la réalité, l’effet maximum ne peut être observé que lorsque tous les récepteurs sont occupés.
5. La CE50 correspond à la concentration en substrat nécessaire pour observer 50% de l’effet maximal. Elle permet d’évaluer l’efficacité du médicament.

A FAUX Attention à ne pas confondre. La pharmacodynamique étudie les effets du médicament sur l’organisme. C’est la pharmacocinétique qui étudie les effets du corps sur le médicament.

B VRAI En effet, on étudie la relation entre la dose et la concentration dans le sang ou au site actif ainsi que la relation entre la concentration et les effets, cela constitue la relation dose/effet.

C FAUX Elle permet un ajustement des doses mais c’est le cas dans les intervalles thérapeutiques **étroits** comme par-exemple dans des chimiothérapies ou l’ajustement de la dose est très délicat. Et elle permet bien une médecine personnalisée car on prend en compte les variations inter et intra individuelles.

D FAUX Dans le corps, il existe plus de récepteurs que ce qu’il est nécessaire pour observer un effet maximum. Il y a donc des récepteurs supplémentaires même lorsque l’effet maximum est atteint : ce sont les récepteurs de réserve.

E FAUX La définition de la CE50 est correcte mais elle permet d’évaluer la puissance du médicament. L’efficacité est évaluée par l’Emax, il faut faire attention, ce sont des pièges fréquents.

**Question 40 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :**



B

C

A

1. Ce graphique représente la relation entre la concentration (en abscisse) et l’effet (en ordonné).
2. Les courbes B et C représentent la courbe A en présence d’un antagoniste non compétitif.
3. Les courbes B et C représentent la courbe A en présence d’un antagoniste compétitif.
4. La courbe C possède la puissance la plus faible.
5. La courbe B présente une Emax réduite mais une CE50 plus élevée donc une puissance accrue par rapport à la courbe A.

A VRAI Les graphiques en pharmacodynamie étudient bien la relation de l’effet en fonction de la concentration.

B VRAI On observe une diminution de l’Emax ainsi qu’une augmentation de la CE50 pour les courbes B et C. La CE50 étant inversement proportionnelle à la puissance : la puissance et l’efficacité sont diminuées : il s’agit bien d’un antagoniste non compétitif, qui, en empêchant le ligand de se fixer, diminue ces deux composantes.

C FAUX Cf item B.

D VRAI La courbe C est celle qui présente la CE50 la plus élevé, comme celle-ci est inversement proportionnelle à la puissance, elle possède bien la puissance la plus faible.

E FAUX Comme expliqué ci-dessus, la CE50 est **inversement proportionnelle à la puissance**, ici, la puissance est donc diminuée, tout comme l’Emax.

**Question 41 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :**

A



C

B

1. Les courbes A et C possèdent la même efficacité.
2. Les courbes A et C possèdent la même puissance.
3. La courbe B est la moins puissante.
4. La courbe B peut être acquise en mettant le médicament en A en présence d’un antagoniste non compétitif.
5. La courbe C peut être obtenue en reprenant les conditions de la courbe A en présence d’un antagoniste compétitif.

A VRAI En effet on peut lire l’effet en ordonnées. A et C possèdent bien le même Emax (100%).

B FAUX La CE50 se lit en abscisses, il s’agit de la concentration nécessaire pour obtenir la moitié de l’Emax. Aussi, La CE50 de C est plus élevée que celle de A et comme elle est inversement proportionnelle à la puissance, A est plus puissante que C.

C FAUX La courbe B présente la même CE50 que la courbe A. C’est la courbe C la moins puissante, A et B possèdent la même puissance.

D FAUX Un antagoniste non compétitif empêche le ligand de se fixer, par conséquent, l’Emax diminue ainsi que la CE50 augmente. Or ici, la CE50 reste inchangée.

E VRAI En présence d’un antagoniste compétitif, la concentration de substrat nécessaire pour obtenir l’Emax est plus importante mais l’Emax est inchangé. C’est donc tout à fait possible.

**Question 42 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :**

1. En présence d’un agoniste partiel, l’effet maximal est tout de même possible
2. La constante de dissociation Kd est égale à la concentration en médicament nécessaire à l’occupation de 50% des récepteurs
3. Les agonistes peuvent servir de médicaments pour le sevrage, comme c’est le cas du Varenicline pour le sevrage tabagique, qui est un agoniste des récepteurs nicotiniques
4. Plus l’affinité du récepteur pour le ligand est grande, plus la CE50 augmente et donc plus le médicament sera puissant
5. En présence d’un antagoniste compétitif, la courbe sera décalée vers la droite comparée à la courbe sans antagoniste, mais l’efficacité est inchangée

A FAUX Il est bien noté qu’en présence d’un agoniste partiel, l’effet maximal est impossible car ce dernier se fixe sur le récepteur et empêche donc son activation par le ligand naturel

B VRAI En effet, c’est la transposition littérale de la formule du cours : Kd = [M] nécessaire à l’occupation de 50% des récepteurs

C VRAI Cela sert beaucoup pour combler la sensation de manque

D FAUX Attention, oui il sera plus puissant mais la CE50 est inversement proportionnelle à la puissance, donc elle **diminue**

E VRAI L’antagoniste se fixe sur le même site actif que l’agoniste, il faut alors une concentration plus importante de l’agoniste pour atteindre l’effet maximal mais il est tout de même possible, on y arrive juste moins rapidement