

Santé Lorraine

# Groupe de travail d'UE 6

Semaine du 13/03 au 19/03



# L'UE 6 au concours

- Environ **80 QCM** en **1 h 30** (largement assez de temps)
- Questions assez **simples** sur les généralités avec tout de même un peu de détails → facilement une bonne note
- QCM rangés dans un **ordre aléatoire** sans le nom des profs
- Quelques **QCM de calcul** et sur les **ED** (PK et PD)
- Faire les **annales** !

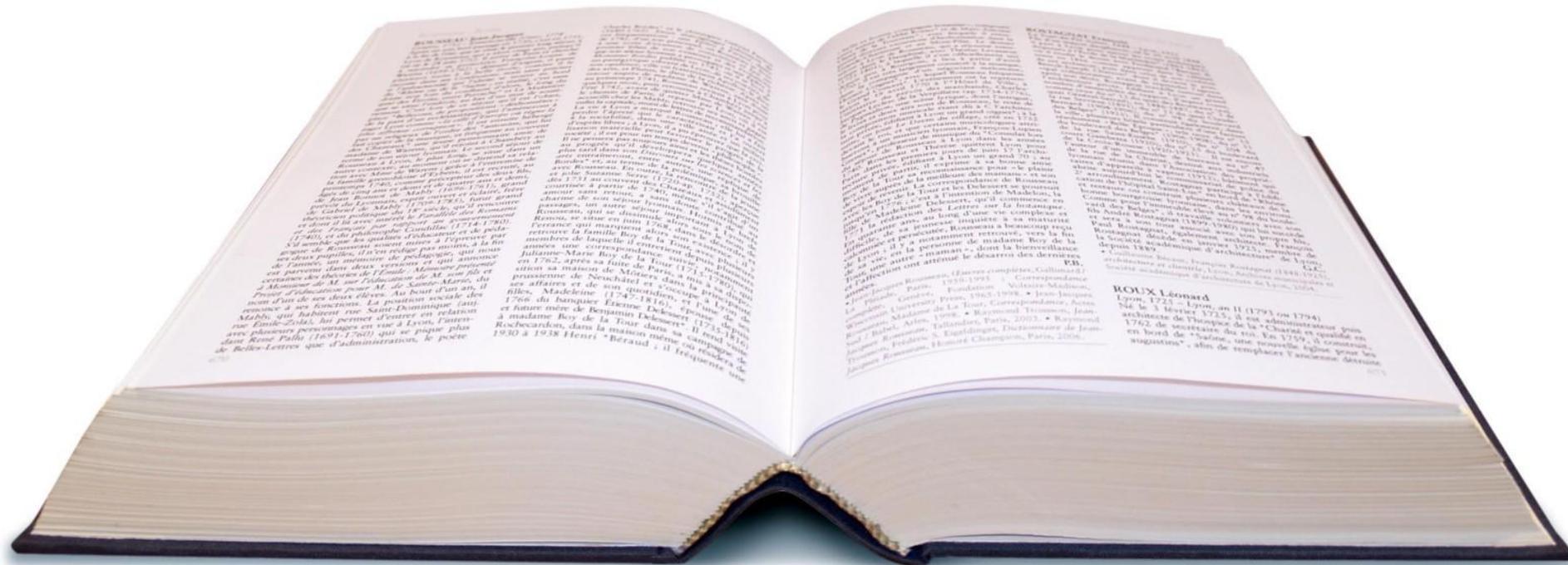
Maïeutique	Médecine	Odontologie	Pharmacie	Électro-radiographie médicale	Ergothérapie	Kinésithérapie	Psychomotricien	Licence
4	4	4	9	1	2	2	3	4





# Introduction

## Pharmacocinétique *versus* pharmacodynamique





# Introduction

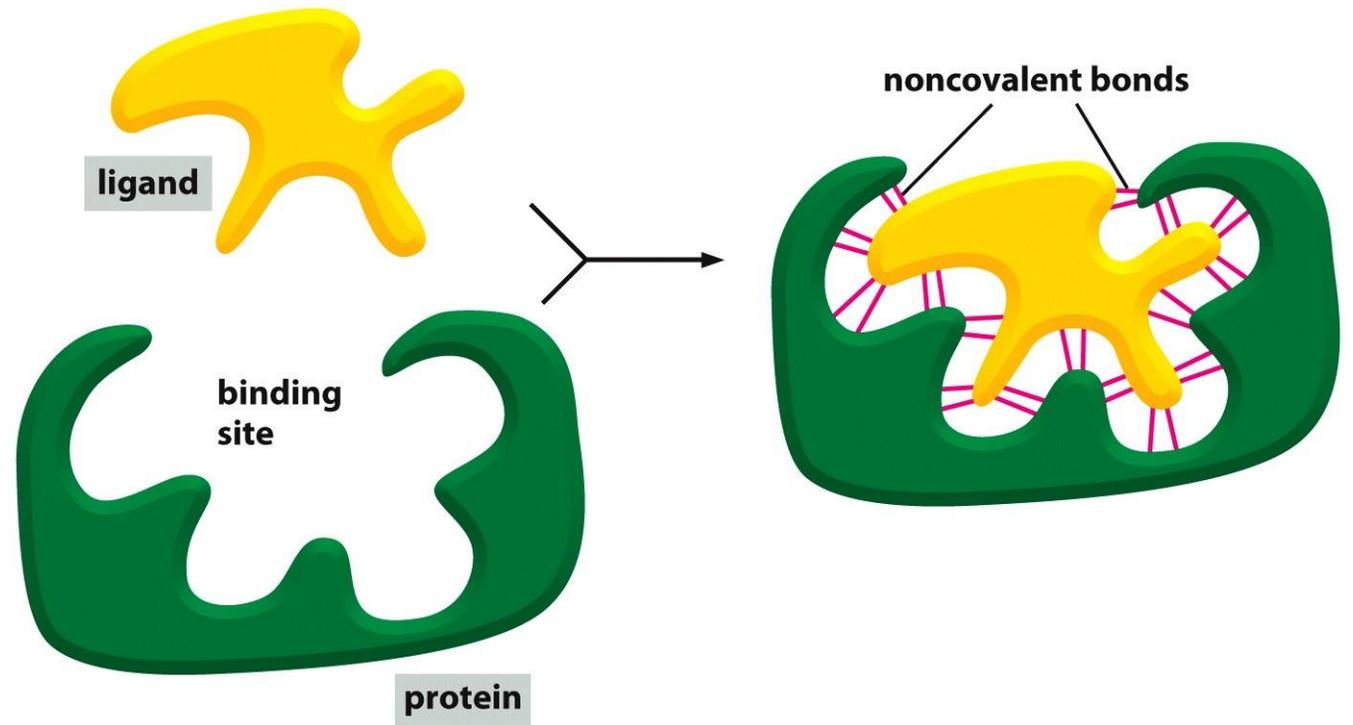
- **Pharmacodynamique** : action du médicament sur le corps.
- **Pharmacocinétique** : action du corps sur le médicament.  
→ Devenir du médicament dans l'organisme :
  - Absorption
  - Distribution
  - Métabolisme
  - Élimination





# Pharmacodynamique

## Cours du Pr CAPDEVILLE-ATKINSON





# QCM – énoncé

## À propos de ces définitions :

- A. L'affinité est la capacité de la reconnaissance mutuelle entre les deux partenaires (liaison covalente).
- B. La sélectivité est la préférence d'affinité pour un récepteur vis-à-vis d'un autre récepteur.
- C. Un agoniste inverse n'entraîne aucune réponse ; il y a un blocage des récepteurs d'où une baisse de l'effet du médiateur endogène.
- D. La vitesse d'association vaut  $[LR].k_{+1}$ , avec  $[LR]$  la concentration en ligands associés à un récepteur et  $k_{+1}$  une constante.
- E.  $K_D$  est égal à la concentration en ligand  $[L]$  nécessaire pour occuper 50 % des récepteurs à l'équilibre.





# QCM – réponses

## À propos de ces définitions :

- A. L'affinité est la capacité de la reconnaissance mutuelle entre les deux partenaires (liaison covalente).
- B. La sélectivité est la préférence d'affinité pour un récepteur vis-à-vis d'un autre récepteur.
- C. Un agoniste inverse n'entraîne aucune réponse ; il y a un blocage des récepteurs d'où une baisse de l'effet du médiateur endogène.
- D. La vitesse d'association vaut  $[LR].k_{+1}$ , avec  $[LR]$  la concentration en ligands associés à un récepteur et  $k_{+1}$  une constante.
- E.  $K_D$  est égal à la concentration en ligand  $[L]$  nécessaire pour occuper 50 % des récepteurs à l'équilibre.





# QCM – justifications

À propos de ces définitions :

- A. La liaison n'est **pas covalente**.
- B.
- C. C'est la définition de l'**antagoniste**.
- D. C'est la **vitesse de dissociation**.
- E.





# Interaction ligand/récepteur

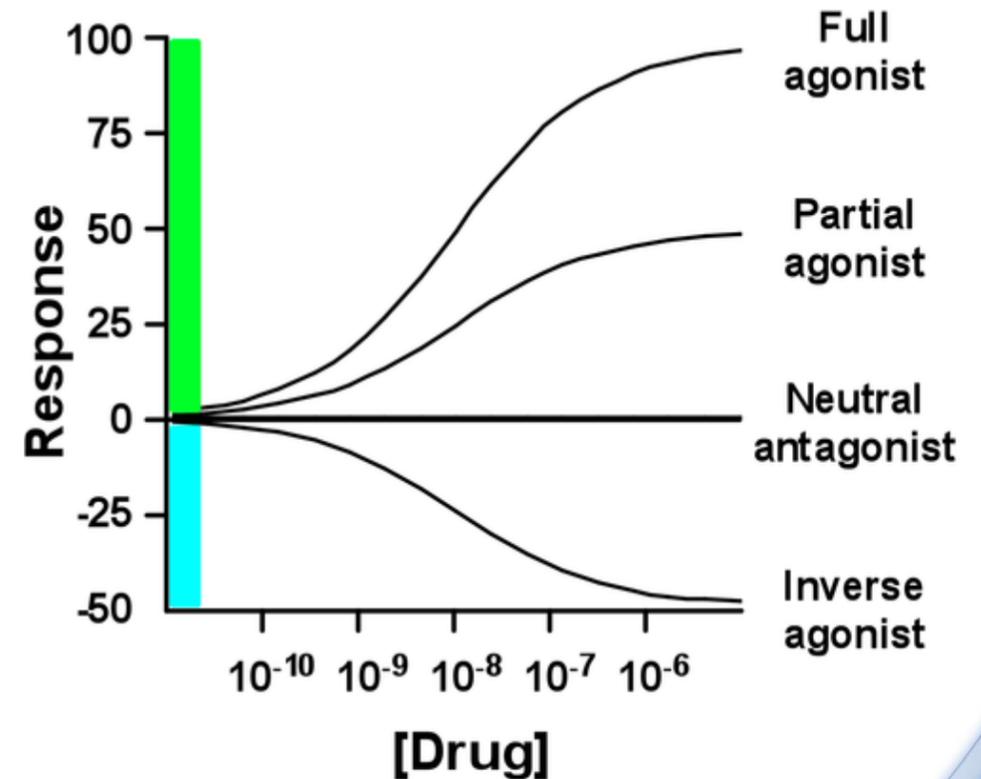
- **Affinité** : capacité de la **reconnaissance mutuelle** entre les deux partenaires (liaison **non covalente**).
- **Réponse** : **activité** du ligand une fois fixé à son récepteur → transduction qui permet la réponse biologique.
- **Sélectivité** : préférence d'affinité **pour un récepteur vis-à-vis d'un autre**.





# Notion de ligand

- **Ligand** : toute molécule se liant à un récepteur.
- **Agoniste** : réponse identique au médiateur endogène (entière ou partielle).
- **Antagoniste** : aucune réponse (blocage des récepteurs → baisse de l'effet du médiateur endogène).
- **Agoniste inverse** : réponse opposée au médiateur endogène.





# Loi d'action de masse

- **Vitesse d'association** :  $[L].[R].k_1$   $k_1$  : constante de vitesse d'association
- **Vitesse de dissociation** :  $[LR].k_{-1}$   $k_{-1}$  : constante de vitesse de dissociation
- À l'équilibre, ces deux vitesses sont égales.
  
- L'**affinité** est l'inverse de la constante de dissociation  $K_D$ .  
**Plus  $K_D$  est faible, plus l'affinité est importante.**
- $K_D$  est la **concentration en ligand [L]** nécessaire pour occuper **50 % des récepteurs** à l'équilibre.





# Théorie d'occupation des récepteurs

Clark	Ariens
Réponse <b>proportionnelle</b> au taux de récepteurs occupés	<ul style="list-style-type: none"><li>• Il existe un <b>facteur de proportionnalité</b> propre à chaque agoniste. Il est décrit par une activité intrinsèque <math>\alpha</math>.</li><li>• La réponse maximale diffère d'un agoniste à un autre.</li></ul> <p><math>\alpha = 1</math> : agoniste entier <math>0 &lt; \alpha &lt; 1</math> : agoniste partiel <math>\alpha = 0</math> : agoniste neutre <math>\alpha &lt; 0</math> : agoniste inverse</p>
Réponse = $[A]/([A] + K_a)$	Réponse = $[AR]/[R_{\text{tot}}] = \alpha \cdot A/(A + K_a)$





# Théorie d'occupation des récepteurs

- La théorie d'Ariens est complétée par **Stephenson et Furchgott** :

La réponse maximale n'est atteinte que pour des **faibles proportions de récepteurs occupés**.

- Il y a donc des **récepteurs de réserve** (libres alors que la réponse maximale est obtenue).





# Méthodes d'études

- Deux approches
- Approches fonctionnelles :
  - Antagonistes
  - Agonistes
- Approches par liaison spécifique à haute affinité :
  - Méthode par saturation
  - Méthode par compétition





# Méthodes d'études

- **Deux approches**
- Approches fonctionnelles :
  - Antagonistes
  - Agonistes
- Approches par liaison spécifique à haute affinité :
  - Méthode par saturation
  - Méthode par compétition





# Méthodes d'études

## Deux approches

- Il y a **deux approches**.

Approches fonctionnelles	Approches par liaison spécifique à haute affinité
<ul style="list-style-type: none"><li>• Se basent sur l'<b>activité</b> essentiellement.</li><li>• Peuvent se faire <i>in vitro</i> ou <i>in vivo</i> (organe isolé voire cellule isolée).</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Se basent sur l'<b>affinité</b> essentiellement.</li><li>• Se font obligatoirement <i>in vitro</i> (cellule isolée, fragments membranaires ou récepteurs purifiés).</li></ul> <p data-bbox="1533 1159 2272 1239"><b>Pas d'accès à l'activité</b></p>





# Méthodes d'études

- **Deux approches**
- Approches fonctionnelles :
  - Antagonistes
  - Agonistes
- Approches par liaison spécifique à haute affinité :
  - Méthode par saturation
  - Méthode par compétition





# Méthodes d'études

- Deux approches
- **Approches fonctionnelles :**
  - **Antagonistes**
  - Agonistes
- Approches par liaison spécifique à haute affinité :
  - Méthode par saturation
  - Méthode par compétition

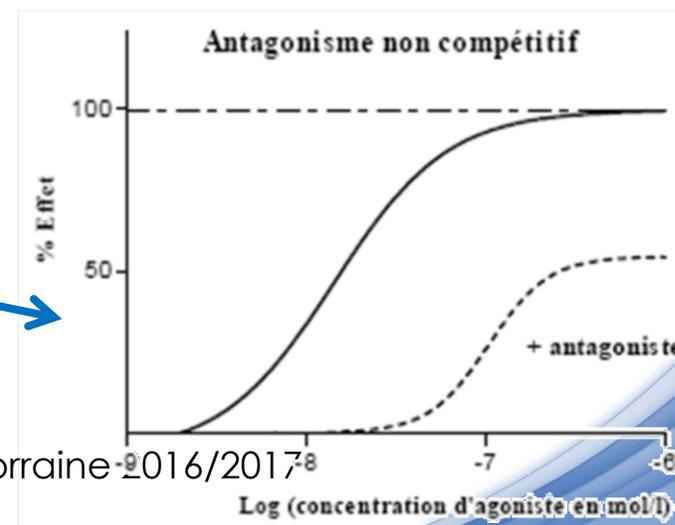
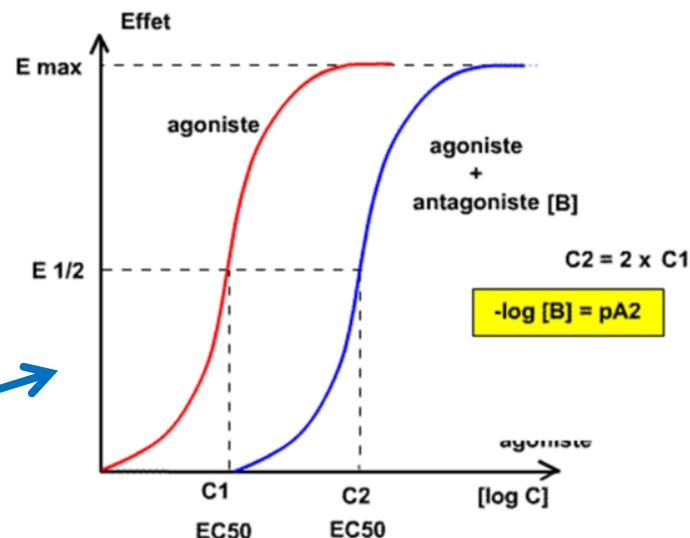




# Approches fonctionnelles

## Antagonistes

- **Différents types d'antagonistes :** compétitifs et non compétitifs.
- **Antagoniste surmontable :**
  - Déplacement de la **courbe vers la droite**
  - **Sans diminution de l'effet maximum**
  - Pentes avec/sans antagoniste parallèles→ Antagonistes compétitifs réversibles
- **Antagonisme insurmontable :**
  - **Diminution de l'effet maximum** de l'agoniste→ Antagonistes non compétitifs



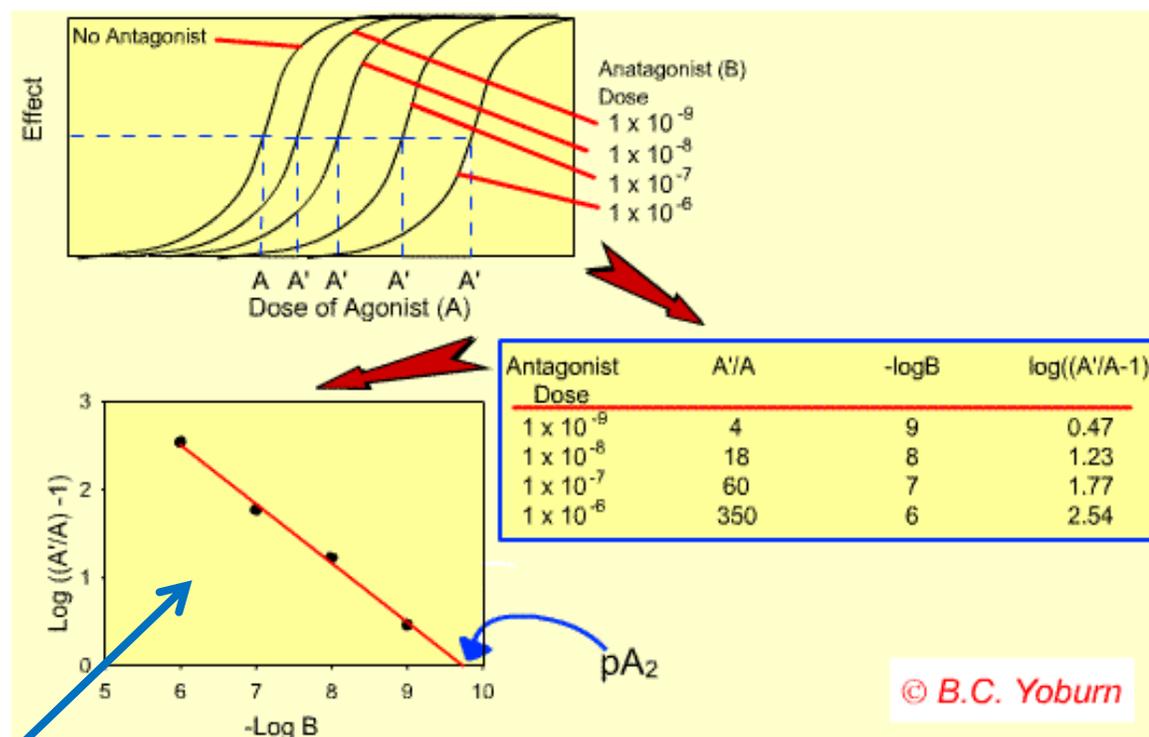


# Approches fonctionnelles

## Antagonistes

- $pA_2 = -\log [\text{antagoniste}]$  qui oblige à **doubler la concentration d'agoniste** pour obtenir le **même résultat** qu'en absence d'antagoniste.

Plus le  $pA_2$  est élevé, plus l'affinité de l'antagoniste pour le récepteur est élevée.



- Droite de Schild





# Méthodes d'études

- Deux approches
- **Approches fonctionnelles :**
  - **Antagonistes**
  - Agonistes
- Approches par liaison spécifique à haute affinité :
  - Méthode par saturation
  - Méthode par compétition





# Méthodes d'études

- Deux approches
- **Approches fonctionnelles :**
  - Antagonistes
  - **Agonistes**
- Approches par liaison spécifique à haute affinité :
  - Méthode par saturation
  - Méthode par compétition

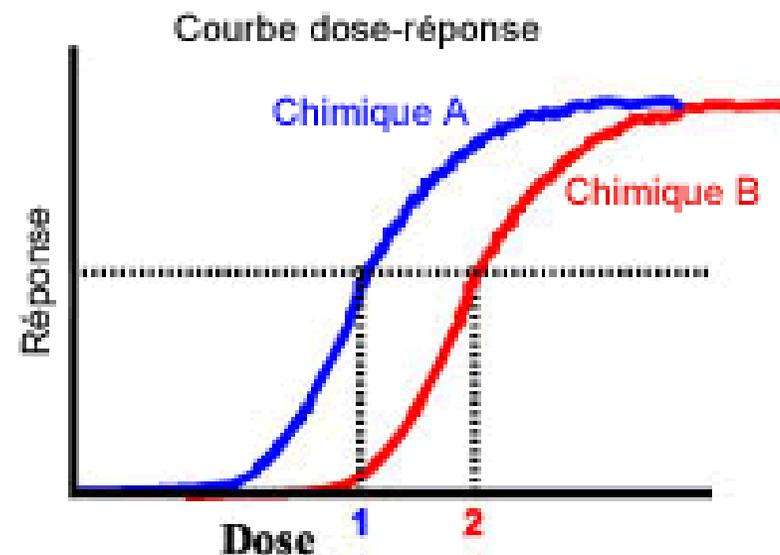




# Approches fonctionnelles

## Agonistes

- **Dose efficace 50 (DE<sub>50</sub>)** ou **concentration efficace 50 (CE<sub>50</sub>)** : dose (*in vivo*) ou concentration (*in vitro*) nécessaire pour obtenir 50 % de l'effet maximal.
- Courbe dose/réponse ou concentration/réponse : sigmoïde  $pD_2 = -\log_{10} CE_{50}$ .



Plus  $pD_2$  est élevé, plus l'affinité est forte.





# Méthodes d'études

- Deux approches
- **Approches fonctionnelles :**
  - Antagonistes
  - **Agonistes**
- Approches par liaison spécifique à haute affinité :
  - Méthode par saturation
  - Méthode par compétition





# Méthodes d'études

- Deux approches
- Approches fonctionnelles :
  - Antagonistes
  - Agonistes
- **Approches par liaison spécifique à haute affinité :**
  - Méthode par saturation
  - Méthode par compétition





# Approches par liaison spécifique à haute affinité

- Caractériser l'**affinité** d'une **nouvelle molécule** synthétisée vis-à-vis de **récepteurs connus** → détermination de  $K_D$ .
- Caractériser les **récepteurs** d'un tissu ou d'une cellule en utilisant des **ligands connus** → détermination de  $B_{max}$  (nombre maximal de récepteurs).
- Deux méthodes :
  - Par saturation
  - Par compétition





# Méthodes d'études

- Deux approches
- Approches fonctionnelles :
  - Antagonistes
  - Agonistes
- **Approches par liaison spécifique à haute affinité :**
  - Méthode par saturation
  - Méthode par compétition





# Méthodes d'études

- Deux approches
- Approches fonctionnelles :
  - Antagonistes
  - Agonistes
- **Approches par liaison spécifique à haute affinité :**
  - **Méthode par saturation**
  - Méthode par compétition





# Approches par liaison spécifique à haute affinité

## Méthode par saturation

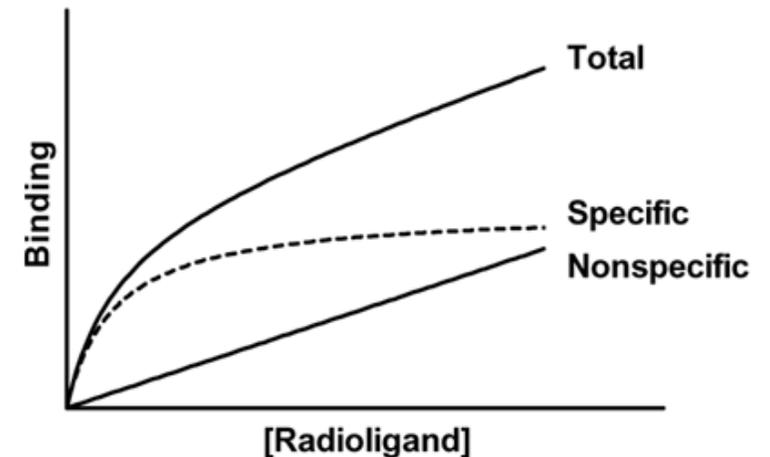
- Premier temps : **concentration de récepteurs [B] fixe** et **concentrations croissantes de ligand marqué [L\*]**

→ **liaison totale**

- Deuxième temps : on **surcharge** les tubes en **ligand non marqué L** : compétition entre L\* et L.

→ **liaison non spécifique**

- Liaison spécifique  
= liaison totale – liaison non spécifique





# Approches par liaison spécifique à haute affinité

## Méthode par saturation

- $[R_T] = B_{\max} = [R] + [L^*R]$

- Détermination de l'affinité :

$$K_D = ([L^*](B_{\max} - [L^*R])) / [L^*R]$$

**$K_D$  est  $[L^*]$  requise pour occuper 50 % des récepteurs (= 1/aff).**

Plus  $K_D$  est faible, plus l'affinité du ligand est importante.





# Méthodes d'études

- Deux approches
- Approches fonctionnelles :
  - Antagonistes
  - Agonistes
- **Approches par liaison spécifique à haute affinité :**
  - **Méthode par saturation**
  - Méthode par compétition





# Méthodes d'études

- Deux approches
- Approches fonctionnelles :
  - Antagonistes
  - Agonistes
- **Approches par liaison spécifique à haute affinité :**
  - Méthode par saturation
  - **Méthode par compétition**





# Approches par liaison spécifique à haute affinité

## Méthode par compétition

- L'affinité d'un ligand marqué (radioligand)  $L^*$  pour son récepteur  $R$  est proportionnelle au pouvoir de déplacement du radioligand.
  - On met en présence une **concentration déterminée de récepteur  $R$**  et de **radioligand  $L^*$** .
  - On ajoute des **concentrations croissantes de ligand non marqué  $X$**  à étudier :  $X$  se fixe sur le récepteur et déplace  $L^*$ .
- diminution de la radioactivité en fonction de  $X$  et de  $L^*$  pour récepteur





# Approches par liaison spécifique à haute affinité

## Méthode par compétition

- **$CI_{50}$  (concentration inhibitrice 50)** est la concentration en ligand non marqué qui **inhibe 50 % de la liaison spécifique du radioligand**.

Plus  $CI_{50}$  est faible, plus l'affinité du ligand non marqué est grande.

- Pour faire des comparaisons, on utilise **l'équation de Cheng et Prusoff** :

$$K_i = \frac{CI_{50}}{1 + \frac{[radioligand]}{K_n}}$$





# Pour résumer

Méthode par saturation	Méthode par compétition
Récepteurs fixes et $[L^*]$ croissante	Récepteurs fixes et $[L^*]$ fixe (connue)
$[L]$ est en excès : on a une différence .	$[L]$ est croissante : il y a une diminution de la radioactivité par déplacement de $L^*$ par $L$ .
$[R_T]$ et $K_D$	$CI_{50}$ Équation de Cheng et Prusoff

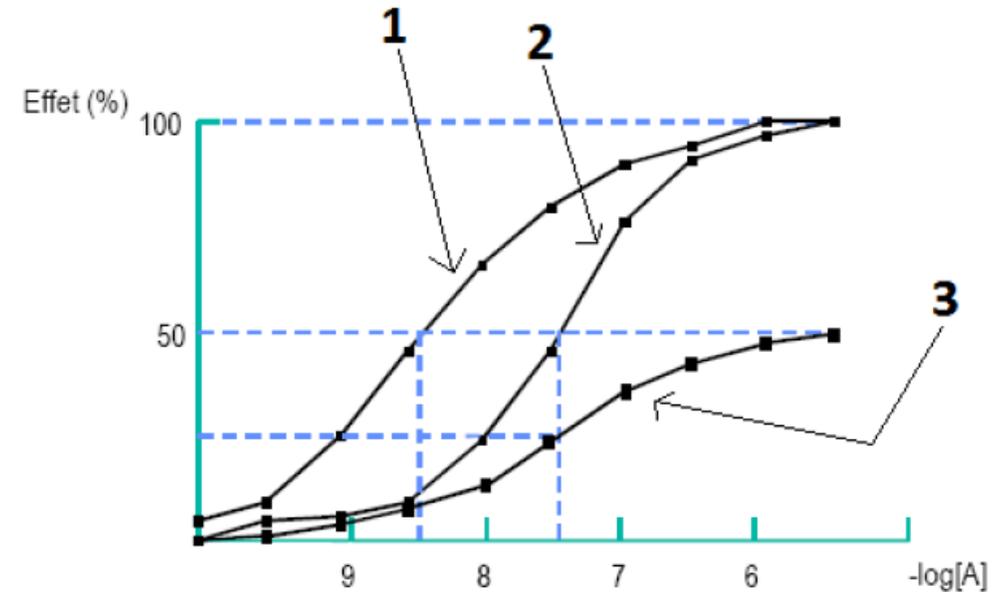




# QCM d'annales 2013/2014 – énoncé

Étude de 3 agonistes d'après leur courbe concentration-réponse :

- A. La courbe 1 correspond à un agoniste entier.
- B. La courbe 2 correspond à un agoniste semi-entier, car elle est déplacée à droite par rapport à la courbe 1.
- C. La courbe 3 correspond à un agoniste partiel.
- D. Pour la courbe 1, l'activité intrinsèque  $\alpha$  est égale à 1.
- E. Pour la courbe 3, l'activité intrinsèque  $\alpha$  est égale à 0,88.





# QCM d'annales 2013/2014 – conseils

- Ce type de QCM est très facile à faire et **tombe souvent au concours.**
- Il n'y a même **pas besoin de comprendre les formules.**
- Il s'agit juste d'une **lecture graphique.**
  
- **Deux éléments** à lire sur le graphique :
  - L'**effet**, en ordonnée (*demandé dans ce QCM*)
  - L'**affinité**, en abscisse (*déjà demandé dans un autre QCM d'annales*)





# QCM d'annales 2013/2014 – conseils

- **L'effet** (en ordonnée) :

- **Agoniste entier** : 100 %  $\rightarrow \alpha = 1$
- **Agoniste partiel** : inférieur à 100 %  $\rightarrow 0 < \alpha < 1$
- **Antagoniste** : pas d'effet  $\rightarrow \alpha = 0$

- **L'affinité** (en abscisse) :

Plus - log [A] est grand, plus l'affinité est grande.

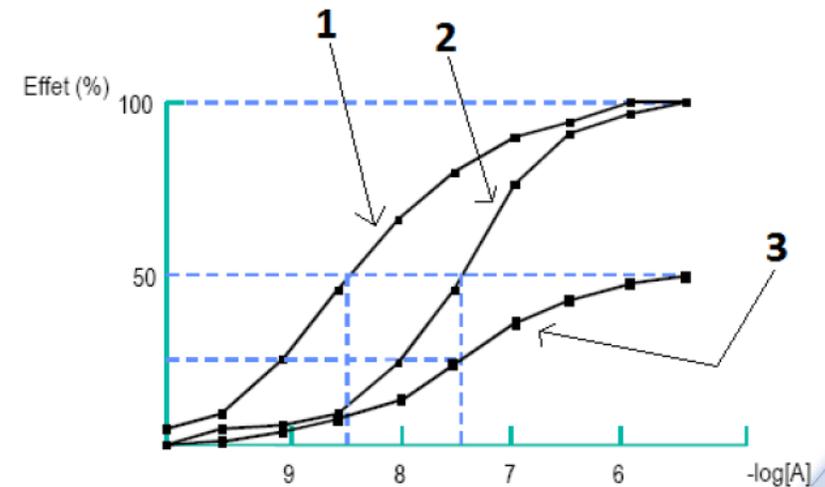
→ L'affinité de l'agoniste est **plus petite** quand la courbe est **décalée vers la droite**.





# QCM d'annales 2013/2014 – énoncé

- L'agoniste 1 est entier (effet = 100 %  $\rightarrow$   $\alpha = 1$ ).
  - L'agoniste 2 est entier (effet = 100 %  $\rightarrow$   $\alpha = 1$ ).
  - L'agoniste 3 est partiel (effet = 50 %  $\rightarrow$   $\alpha = 0,5$ ).
- 
- Les agonistes 2 et 3 ont la même affinité.
  - L'agoniste 1 a une plus grande affinité que les agonistes 2 et 3.

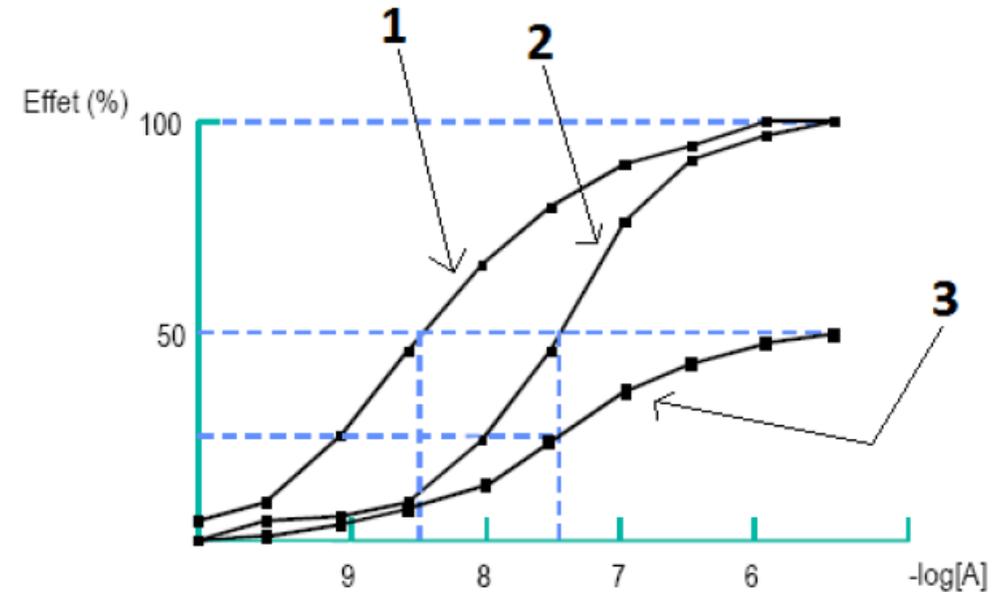




# QCM d'annales 2013/2014 – réponses

Étude de 3 agonistes d'après leur courbe concentration-réponse :

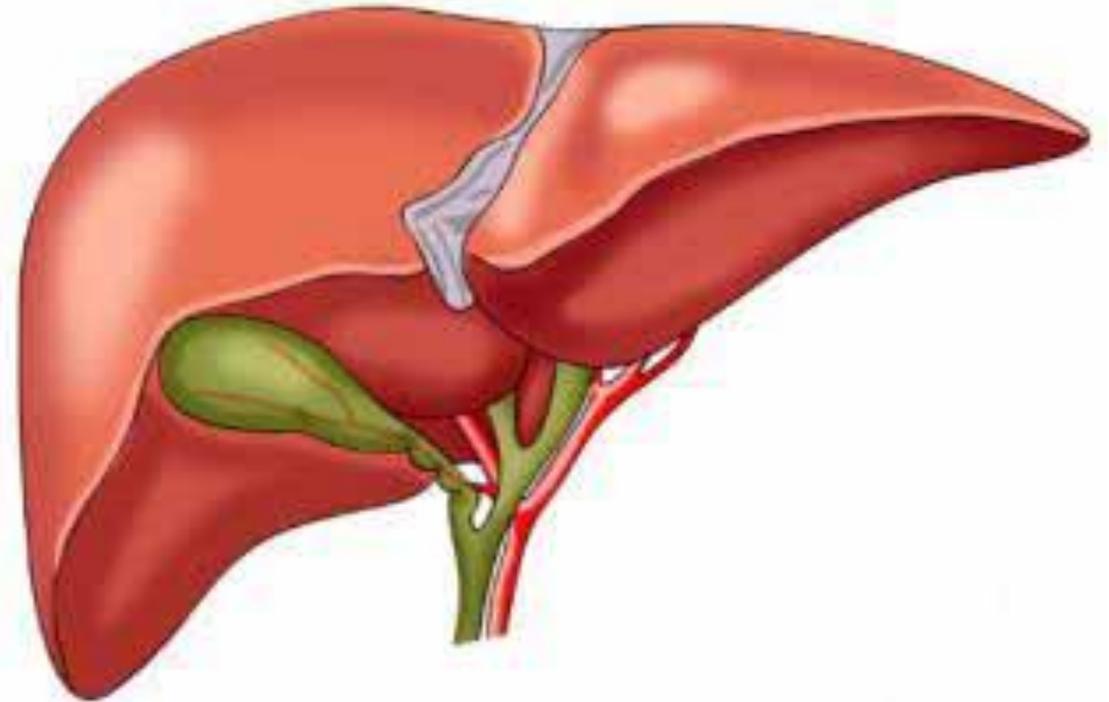
- A. La courbe 1 correspond à un agoniste entier.
- B. La courbe 2 correspond à un agoniste semi-entier, car elle est déplacée à droite par rapport à la courbe 1.
- C. La courbe 3 correspond à un agoniste partiel.
- D. Pour la courbe 1, l'activité intrinsèque  $\alpha$  est égale à 1.
- E. Pour la courbe 3, l'activité intrinsèque  $\alpha$  est égale à 0,88.





# Pharmacocinétique

Cours du Pr LAPICQUE





# Absorption

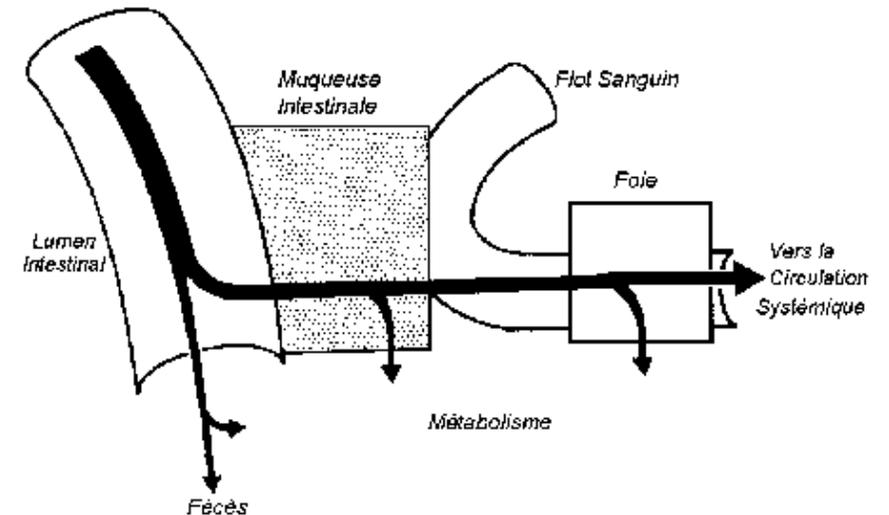
- **Définition** : processus par lequel un principe actif passe de son site d'administration dans la circulation sanguine.
- **Voies d'administration** :
  - IV (intraveineuse) : **pas d'absorption**, la totalité de la dose administrée atteint la circulation générale (**biodisponibilité = 100 %**).
  - IM (intramusculaire)
  - SC (sous-cutanée)
  - Voies digestives (orale, sublinguale, etc.)
  - Voies *in situ* (nasale, intraoculaire, etc.)
  - Autres (pulmonaire, cutanée, etc.)





# Absorption

- L'**effet de premier passage** est le **métabolisme** du médicament avant son arrivée dans la **circulation générale**.
  - Dans le cas d'une **administration orale**, le médicament – comme le reste du contenu gastrique – va être **métabolisé par le foie** avant de rejoindre la circulation générale : c'est le **premier passage hépatique**.
- Ce phénomène est **saturable**.





# Distribution

- Soit elle se fait dans un **tissu possédant les récepteurs** à la molécule → cette dernière exercera alors son **effet pharmacologique**
- Soit le tissu n'a **pas ces récepteurs** → la molécule n'a **aucun effet**.
  
- **Facteurs influents :**
  - Taille de la molécule
  - Ionisation
  - Liaison protéique
  - Débit sanguin
  - Liposolubilité
  - Affinité des tissus





# Fixation protéique

- Dans le sang, les médicaments **se fixent à des protéines**.  
→ phénomène **réversible**
- **Liaisons** : ioniques, hydrogène, hydrophobes, Van der Waals, etc.
- **Protéines concernées** : albumine,  $\alpha$ 1-glycoprotéine
  
- **Constante d'affinité** :  $K_a = [PM]/[P][M]$
- **Constante de dissociation** :  $K = 1/K_a$
  
- **Fraction libre (la seule à participer aux échanges)** =  $1/(1+K_a[P])$





# Mécanisme de diffusion

- **Diffusion passive** : selon le gradient de concentration, non saturable et pas de consommation d'énergie.  
→ **Loi de Fick** :  $dQ/dT = (dk/E).S.(C1-C2)$
- **Diffusion à travers des pores aqueux** : molécules hydrosolubles, faible masse moléculaire.
- **Diffusion passive facilitée** : spécifique, selon le gradient de concentration, ne nécessite pas d'énergie, saturable
- **Actif** : utilise de l'énergie (ATP)





# Métabolisme

- **Définition** : modification chimique, par un ou plusieurs systèmes enzymatiques du principe actif dans l'organisme (biotransformation).
- **Lieu** : **foie** principalement (ainsi que le tube digestif, le sang, le cerveau, le poumon, le rein)
- **2 phases principales** :
  - **Hydroxylation** : augmente le caractère hydrophile de la molécule
  - **Conjugaison** : facilite l'élimination





# Élimination

- Excrétion sous forme :
  - De **principe libre et/ou conjugué**
  - De **métabolites libres et/ou conjugués**
  
- **Élimination urinaire**
  
- **Filtration glomérulaire** : passif
- **Sécrétion tubulaire** : actif (contre le gradient)
- **Réabsorption tubulaire** : actif, rétrodiffusion passive des molécules solubles





# Élimination

$$t_{1/2} = \ln 2/k \Leftrightarrow C(t) = C_0/2$$

- Équilibre :  $5 t_{1/2}$
- Élimination totale de l'organisme :  $7 t_{1/2}$
- **Clairance corporelle** : volume de sang épuré par unité de temps

$$Cl_c = dQ/dt$$

$$Cl_T = k.V_d = \text{clairance rénale} + \text{clairance non rénale}$$

$$\text{Clairance rénale} = U.V/C_p$$

Concentration urinaire

Volume d'urine excrétée en 1 min

Concentration plasmatique





# Élimination

- Modèle à un compartiment :  $Q_1 = Q_0 \cdot e^{-kt}$
- **Volume apparent de distribution** : volume **théorique** dans lequel la totalité du médicament est **uniformément distribuée** pour donner la concentration plasmatique observée.





# Biodisponibilité

- **Définition** : **quantité** de principe actif qui atteint la **circulation générale** et **vitesse** à laquelle elle l'atteint, à partir d'une forme pharmaceutique, du principe actif ou de sa fraction thérapeutique destiné à devenir disponible au niveau des sites d'action.
- **Voie IV** : 100 % de biodisponibilité.
- **Méthode d'étude** : courbes de concentration en fonction du temps.  
→ étude de l'**ASC** ( $\text{h.mg.L}^{-1}$ ) =  $\text{dose}/\text{Cl}_T = \text{concentration} \times \text{temps}$ .
- Biodisponibilité absolue → comparaison avec l'IV.
- Biodisponibilité relative → comparaison avec une autre méthode de référence.





# Accumulation (principe de superposition)

- **ASC dose unique** : ASC entre 2 administrations lorsque l'équilibre est atteint
- **Index d'accumulation théorique**  $R = C_{\max} \text{ à l'infini} / C_{\max} \text{ à } n = 1$   
→ Il dépend de la constante d'élimination entre deux doses et de l'intervalle entre deux doses administrées.





# QCM – énoncé

**Un principe actif a un volume de distribution de 30 litres et une demi-vie d'élimination de 12 heures. Il est administré à la dose unique de 1,2 g à un homme pesant 60 kg, par voie intraveineuse.**

**Sachant que son activité pharmacologique ne se manifeste que pour des concentrations plasmatiques supérieures ou égales à 2,5 mg/L, quelle est la durée d'action de ce principe actif ?**

- A. 12 heures.
- B. 24 heures.
- C. 2 jours.
- D. 4 jours.
- E. 6 jours.





# QCM – réponse et justification

**C est vrai.**

$$C_0 = Q_0/Vd = 1,2/30 = 0,4/10 = 0,04 \text{ g/L} = 40 \text{ mg/L.}$$

↓  
À 1  $t_{1/2}$  : 20 mg/L  
À 2  $t_{1/2}$  : 10 mg/L  
À 3  $t_{1/2}$  : 5 mg/L  
↓ À 4  $t_{1/2}$  : 2,5 mg/L

$$4 t_{1/2} = 4 \times 12 \text{ h} = 48 \text{ h} = \mathbf{2 \text{ jours.}}$$





## QCM – énoncé

**Un médicament M est conditionné en ampoules de 1 g de principe actif dans 5 mL. Son équation pharmacocinétique est :**

$$C(t) = 10 \times e^{(-0,2 \times t)}$$

**On administre par voie intraveineuse 2 mL à un homme de 60 kg. Quel est le volume de distribution du médicament M ?**

- A. 10 L.
- B. 40 L.
- C. 60 L.
- D. 80 L.
- E. 120 L.





# QCM – réponse et justification

**B est vrai.**

- 1 g  $\rightarrow$  5 mL  
? g  $\rightarrow$  2 mL
- $Q_0 = 1 \times 2/5 = 0,4 \text{ g} = 400 \text{ mg}$ .  
Par identification dans la formule :  $C_0 = 10 \text{ mg/L}$ .
- Donc  $V_d = Q_0/C_0 = 400/10 = \underline{\underline{40 \text{ L}}}$ .





# QCM – énoncé

## À propos des paramètres de la pharmacocinétique :

- A. Le volume apparent de distribution est le volume théorique dans lequel une partie du médicament est uniformément distribuée.
- B.  $V_d = Q_0/C_0$ .
- C. Le paramètre d'élimination est indépendant des concentrations.
- D. Au bout de 7 demi-vies, la quantité restant d'un médicament est très faible.
- E. La clairance rénale est le volume de plasma épuré d'une substance par le rein en une minute.





# QCM – réponses

## À propos des paramètres de la pharmacocinétique :

- A. Le volume apparent de distribution est le volume théorique dans lequel une partie du médicament est uniformément distribuée.
- B.  $V_d = Q_0/C_0$ .
- C. Le paramètre d'élimination est indépendant des concentrations.
- D. Au bout de 7 demi-vies, la quantité restant d'un médicament est très faible.
- E. La clairance rénale est le volume de plasma épuré d'une substance par le rein en une minute.





# QCM – justification

À propos des paramètres de la pharmacocinétique :

A. Le volume apparent de distribution est le volume théorique dans lequel **la totalité** du médicament est uniformément distribuée.

B.

C.

D.

E.





Santé Lorraine

**Merci de votre attention 😊**

*Avez-vous des questions ?*