

2^{ème} vague de questions sur les cours de pharmacocinétique et pharmacodynamique

1. Vous dites, concernant les courbes dose-effet, qu'une fois la dose qui correspond à l'effet maximum passé, il n'y a plus d'augmentation de l'effet pharmacologique. Mais la toxicité fait partie des effets pharmacologiques, ainsi des PACES se demandent si finalement comme la toxicité continue à augmenter, l'effet pharmacologique continue lui aussi ? **La toxicité ne peut pas être considérée comme un effet pharmacologique à proprement dit. Néanmoins la relation concentration-toxicité s'établit de la même façon et elle a souvent le même profil que la courbe concentration-effet mais décalée vers des concentrations plus élevées (voir diapos du cours). la différence entre les deux définit l'index thérapeutique. Il est donc possible que l'effet toxique maximal ne soit pas atteint à la même temps que l'effet pharmacologique maximal.**

2. Le cycle entéro-hépatique concerne-t-il toutes les voies d'administration ? **Certainement pas, c'est surtout la voie orale et partiellement rectale qui sont concernées, les voies veineuse**

3. Comptez-vous cette item vrai : La voie IV est la seule voie qui ne nécessite pas d'absorption ? **Sur la forme la question est mal posée, cependant la voie IV permet de shunter l'ensemble des mécanismes d'absorption nécessaires après une administration par voie orale, cutanée ou intramusculaire par exemple.**

4. Les étudiants voudraient savoir s'il y aura des pièges sur la définition de la biodisponibilité. Ainsi si un item dit « La biodisponibilité est la fraction de la dose qui atteint la circulation générale », comptez-vous l'item vrai ou plutôt faux parce qu'il n'y a pas en plus « ET la vitesse à laquelle elle l'atteint » ? **Il n'y a pas de raison de "tendre un piège" dans un QCM à propos d'une définition qui est clairement décrite. Dans votre exemple les 2 éléments évoqués font partie de cette définition, tout dépend de la manière dont la QCM est rédigé.**

5. Concernant le gradient de concentration, les étudiants ont appris en physiologie que celui si irait du moins concentré au plus concentré. Ainsi la diffusion se ferait dans le sens inverse du gradient de concentration, du compartiment le plus concentré au moins concentré. Hors, dans le cours il y a écrit que la diffusion passive se fait dans le sens du gradient de concentration. Quel version doivent retenir les étudiants par rapport à votre cours en UE6 ?

La définition donnée en cours de pharmacologie est pour nous la bonne et elle est logique pour toute diffusion passive d'une molécule qui ira du milieu le moins concentré vers le pls concentré jusqu'à ce que l'équilibre entre la concentration de part et d'autre de la membrane biologique. Seule une diffusion active par transporteur peut conduire à modifier cette règle.

6. En cours vous avez dit que la liaison du médicament aux protéines plasmatiques retarde la distribution tissulaire. Ainsi, un item « La fixation aux protéines plasmatiques empêche la distribution tissulaire » serait à compter vrai ou plutôt faux en gardant en tête que la distribution va quand même se faire, mais elle prendra juste un peu plus de temps ?

Là encore la formulation de la question est trop imprécise. Le nombre de molécules qui se fixent de façon irréversible sur des protéines est excessivement faible. A l'item proposé je répondrais : faux.

7. Une voie parentérale est une voie d'administration qui ne passe pas par le tube digestif. Ainsi, les étudiants aimeraient savoir si une mise en forme galénique parentérale est nécessaire pour les voies par exemple vaginale, rectale, pulmonaire ou oculaire ? Je comprends mal votre question. Si les caractéristiques pharmacocinétiques d'un principe actif lui permettent d'atteindre à des concentrations suffisantes au niveau de sa cible après administration systémique la réponse est non. La mise en forme galénique dépendra des propriétés physico-chimiques de principe actif et du site anatomique à cibler. Une forme spécifique pour les voies évoquées aura pour objectif d'améliorer les concentrations au site d'action, d'éviter largement une diffusion systémique réduisant ainsi la toxicité et dans le cas d'anti-infectieux par exemple de réduire l'apparition de résistances.

8. Enfin, concernant les voies d'administrations, les étudiants aimeraient savoir s'ils peuvent considérer comme synonyme les termes suivants : transdermique, intradermique, percutanée, cutanée ? Non, j'ai montré une diapos qui explique les différences !!!

Dans le cours de pharmacocinétique : la down regulation est une diminution du nombre de Rc suite à une stimulation trop importante des agonistes et la up regulation est une augmentation du nombre de pompe d'efflux. Cependant dans le cours sur la iatrogénèse la up regulation équivaut à une augmentation des récepteurs s'ils sont bloqués.

Remarque : Vous parlez là de pharmacodynamie et pas de pharmacocinétique !

1 – Pouvez-vous préciser les différentes notions de up et down régulation ? "Up" augmentation de la réponse des récepteurs à un stimulus pharmacologique lors d'un traitement, pouvant être due à l'augmentation du nombre de récepteurs ou pour d'autres raisons comme, par exemple, l'augmentation de la sensibilité des récepteurs. La "down régulation" à l'inverse exprime la diminution d'une réponse physiologique suite à un traitement, pouvant être due à la diminution du nombre de récepteurs ou à tout autre phénomène (modification de la structure des récepteurs dans l'espace, internalisation ...).

2 – Y a-t-il aussi une résistance au traitement avec la up regulation ? Non, par contre, lors de traitement hormonaux la up régulation intervient souvent en réponse à un effet insuffisant du traitement.

3 - La up et la down regulation conduisent-ils tous les 2 à une diminution de l'effet du médicament ? Généralement oui pour la "down"

4 - Vous dites que Kd caractérise l'affinité du ligand pour son récepteur, mais plus loin que "Plus Kd est faible plus l'affinité du récepteur pour le ligand augmente ». Kd représente-t-il l'affinité du ligand pour son récepteur et inversement ? Le Kd quantifie la constante de dissociation d'un ligand de son récepteur, donc plus le Kd est faible plus l'affinité du ligand pour son récepteur est forte.

5 – Un item de 2013 disait : la liaison des médicaments aux protéines se définit d'abord par sa constante d'association. Cette notion de constante d'association est-elle a savoir cette année ? Elle le sera de toute façon puisqu'elle est l'inverse de la constante de dissociation.

6 - Si la dose efficace 50 est plus faible, le médicament est-il plus efficace ou plus puissant ? Plus l'ED50 est faible plus le médicament est puissant, il est donc aussi plus efficace !