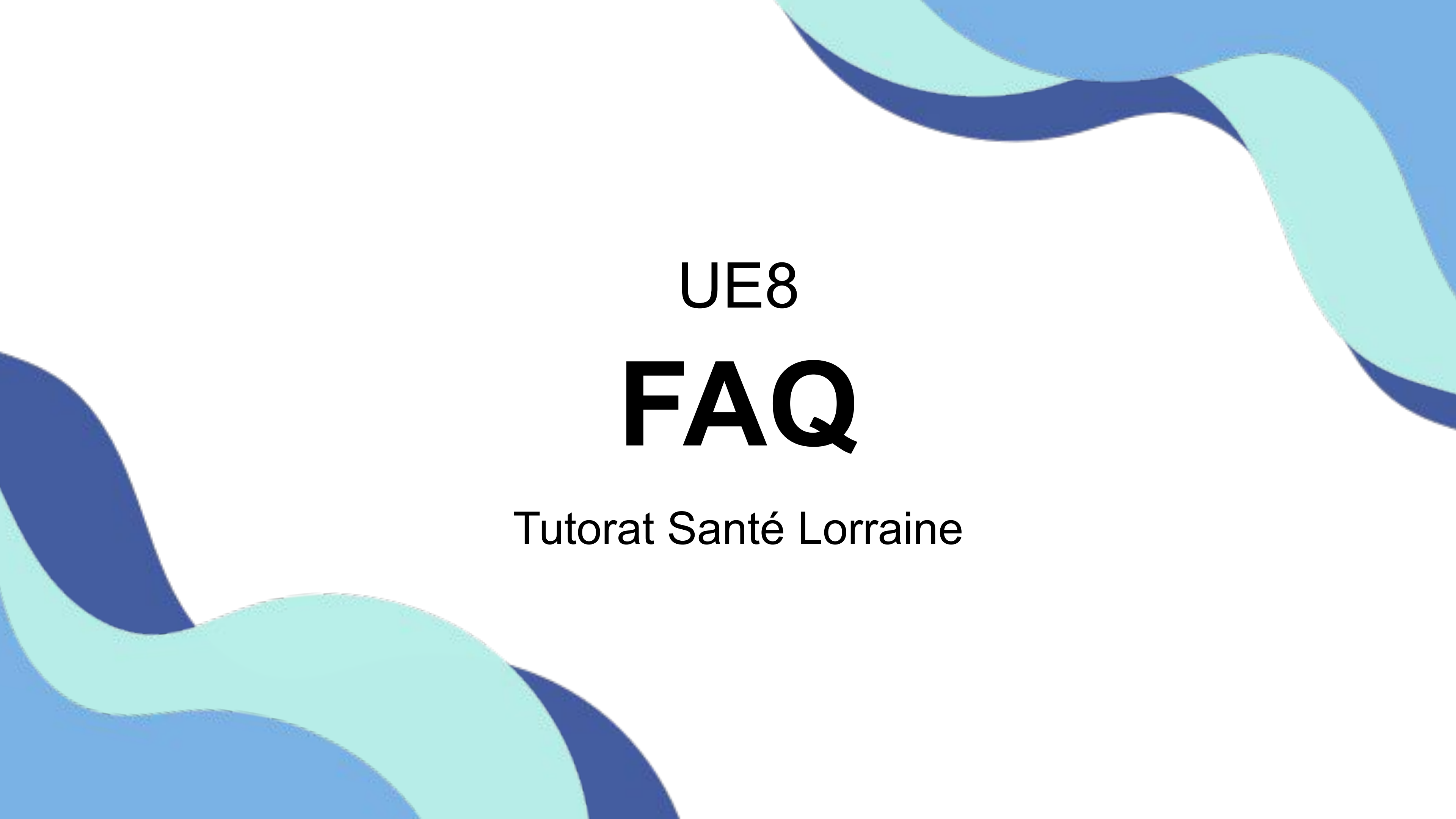




UE8

FAQ

Tutorat Santé Lorraine

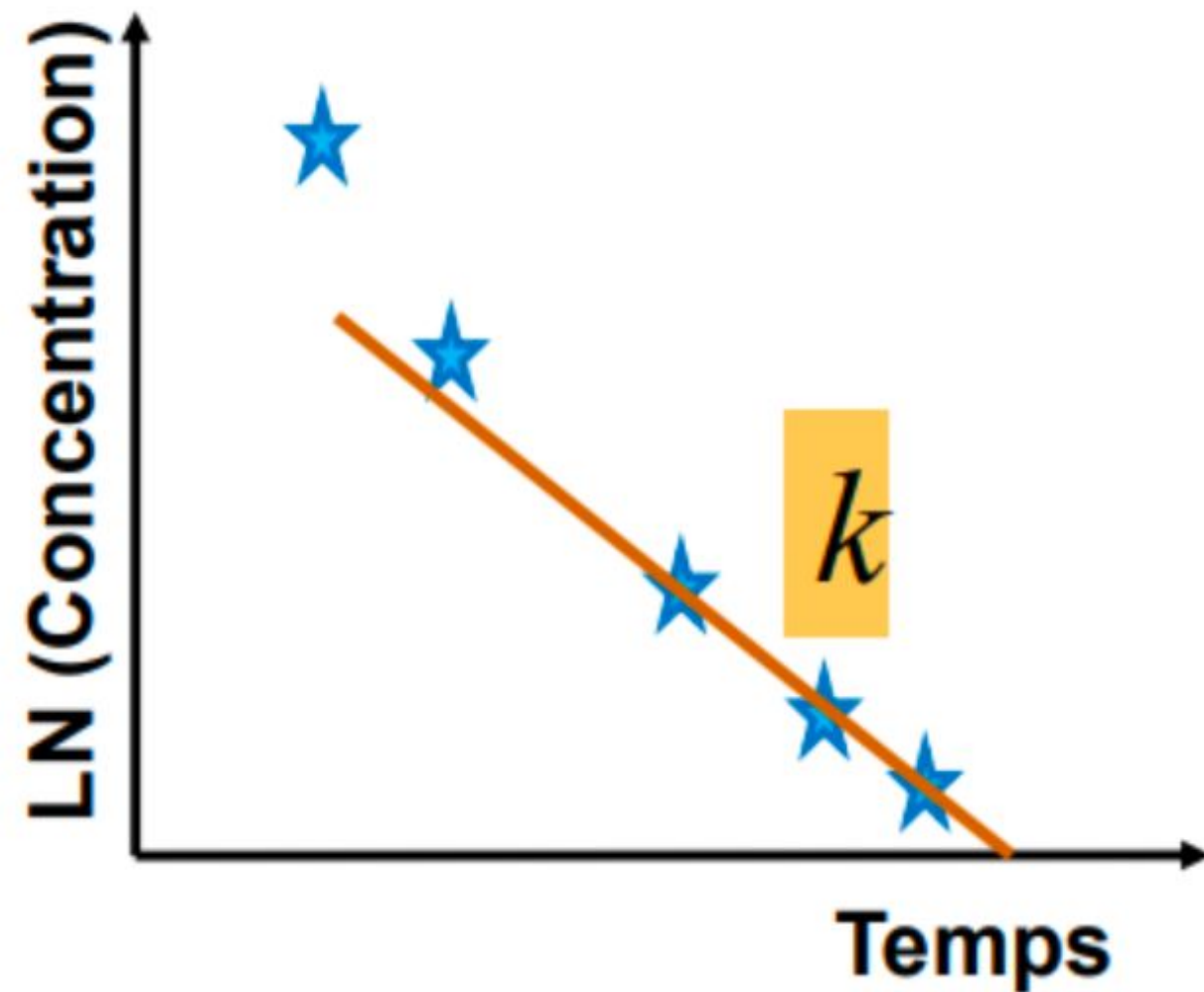
Concept de la FAQ

- Nous répondons aux questions posées la semaine précédente via un Gform
- Si vous avez des questions supplémentaires, vous pouvez les poser dans les salons Discord dédiés à cela car nous avons peu de temps pour de nombreuses questions !
- Les horaires sont les suivantes : 18h-19h
- Coupez vos micros svp pour que tout le monde puisse entendre les explications de vos tuteurs préférés

**Question 1 : Quelles sont les
formules de pharmacocinétique à
connaître ?**

La demi vie d'élimination

=le temps nécessaire pour que la concentration diminue de moitié durant la phase d'élimination



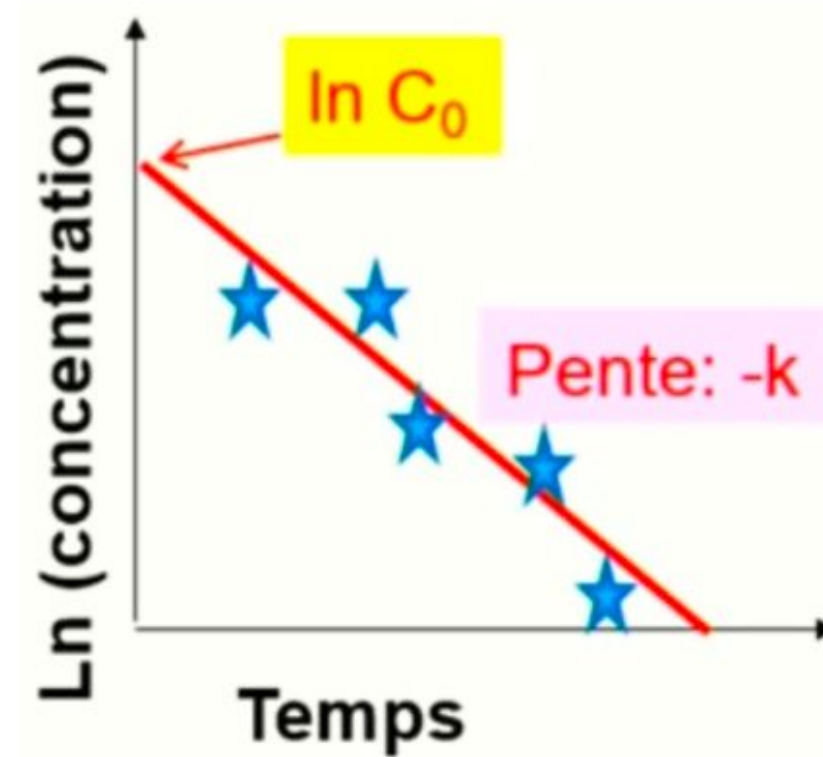
$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k} = \frac{0,693}{k}$$

$$C_t = C_0 e^{-kt}$$

Le volume apparent de distribution

=Volume théorique dans lequel la totalité du médicament est uniformément distribué

$$V_d = \frac{Q_0}{C_0}$$



La clairance

=Volume de sang épuré par unité de temps

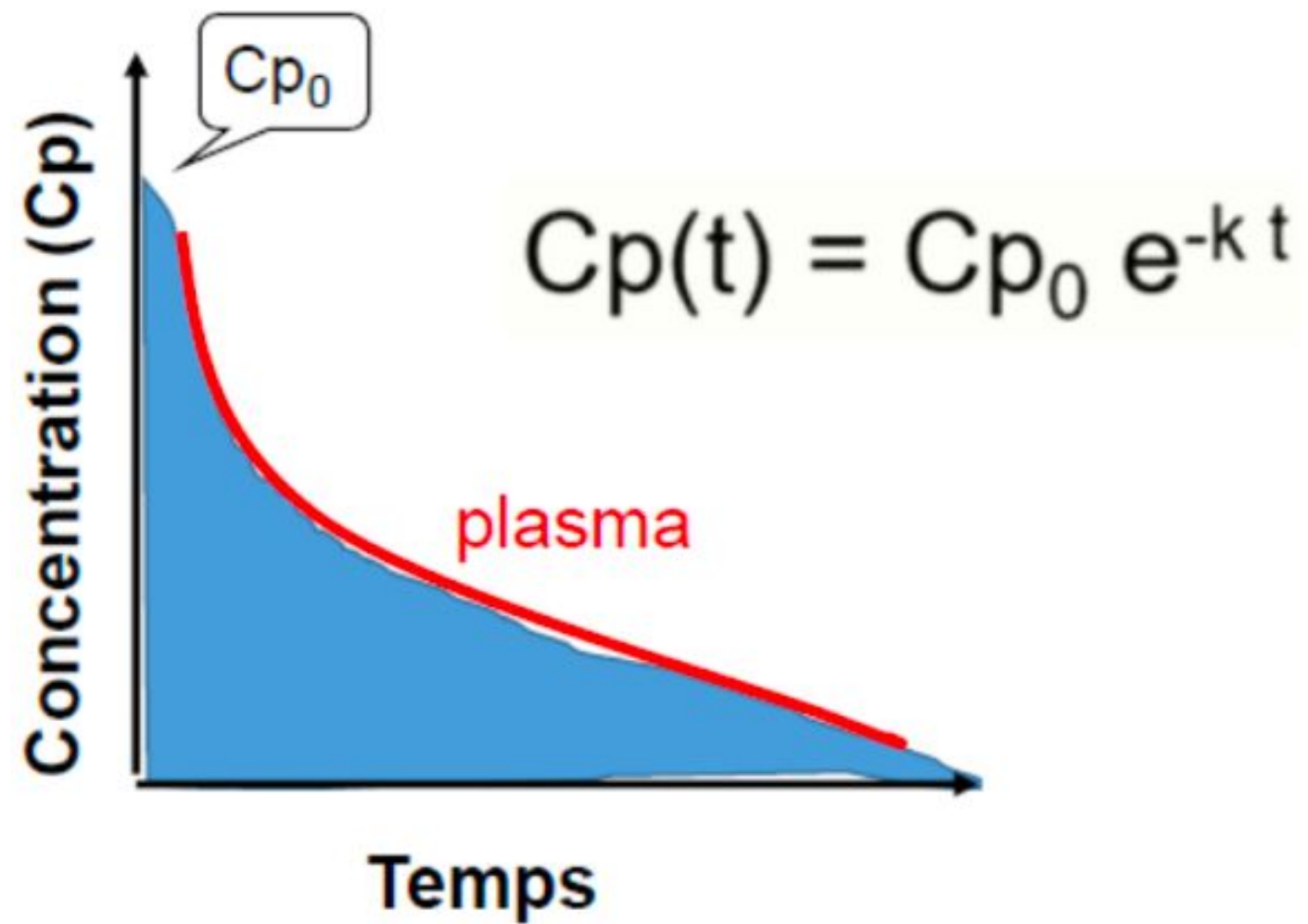
$$Cl = k \times V_d$$

Il existe deux types de clairance, la clairance rénale et la clairance non rénale.

À savoir que $Cl = Cl_r + Cl_{nr}$

$$Cl_r = \frac{U V}{C_p}$$

L'aire sous la courbe (AUC/ASC)



$$AUC = \frac{Cp_0}{k} = \frac{DOSE}{Vd \cdot k} = \frac{DOSE}{Cl}$$

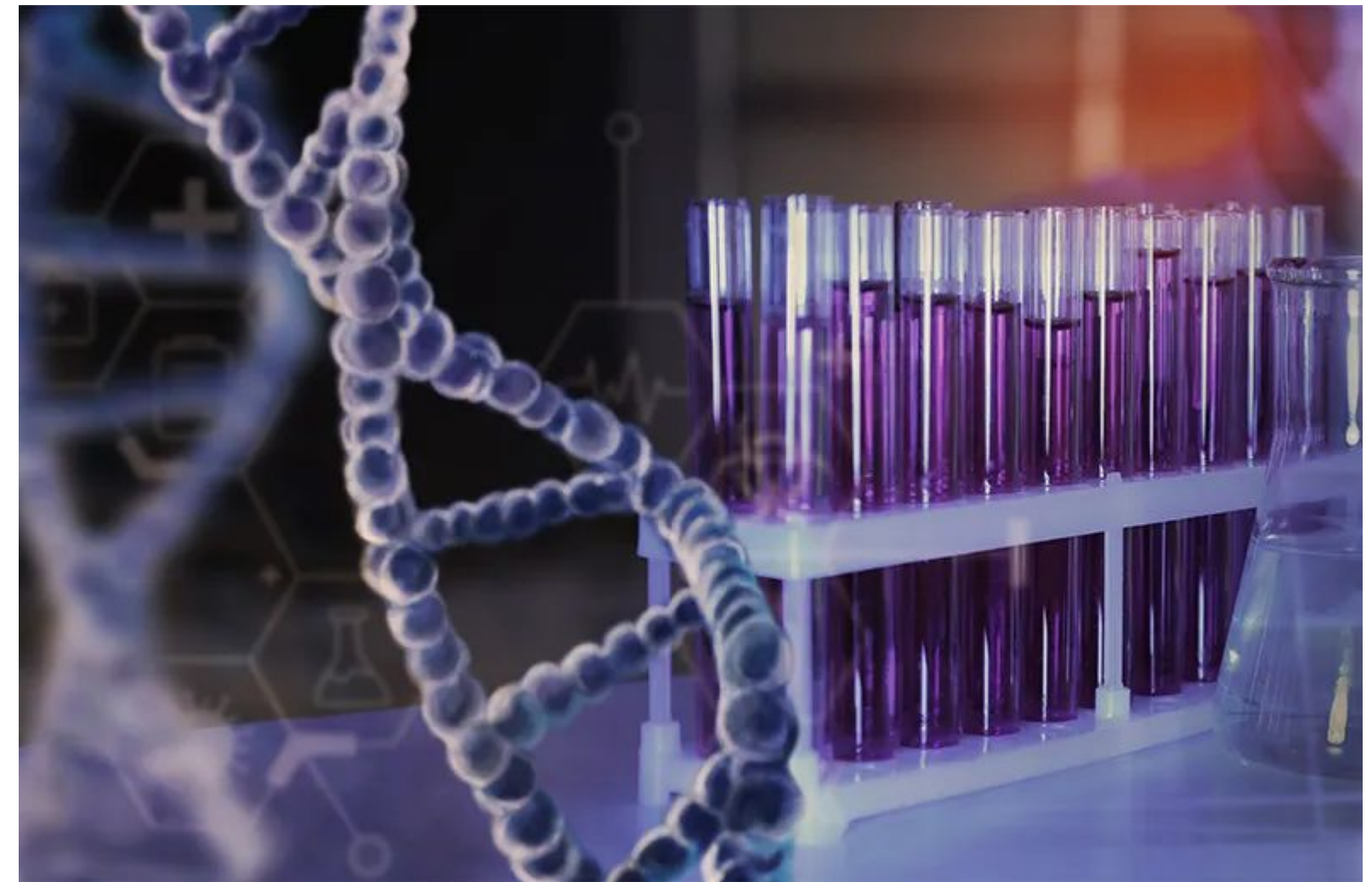
La biodisponibilité

=Vitesse et intensité d'absorption dans l'organisme

Biodisponibilité absolue	Biodisponibilité relative
Comparaison d'une voie autre que la voie IV à la voie IV (F=1)	Comparaison d'une voie à toute autre voie de référence
$F = \frac{\text{Dose}_{\text{IV}}}{\text{Dose}_{\text{PO}}} \times \frac{\text{AUC}_{\text{PO}}}{\text{AUC}_{\text{IV}}} \quad F \leq 1$	$F = \frac{\text{Dose}_{\text{Ref}}}{\text{Dose}_{\text{PO}}} \times \frac{\text{AUC}_{\text{PO}}}{\text{AUC}_{\text{Ref}}} \quad 1 < F \leq 1$

Question 2 : C'est quoi la pharmacogénomique?

→ Étude de la façon dont les gènes affectent la réponses d'une personne aux médicaments.



Question 2 : Pourquoi y a t-il encore des animaux dans les tests préclinique (de toxicité et d'intérêt) ?

Autres techniques



Test in-vitro: test sur des cellules isolés de substances

Test in-silico: test sur ordinateur pour prévoir avec l'IA la toxicité

Avantages: tests de toxicité et de pharmacologie non réalisés sur des êtres vivants



INCONVENIENTS



Test in-vitro:

ils ne sont que sur des cellules isolées et ne permettent pas d'avoir une vision sur un organisme entier

Test in-silico:

Pas encore assez performant et stable pour se reposer uniquement sur ces tests mais des maquettes d'organes sont en train d'être mises en place pour être le plus précis possible

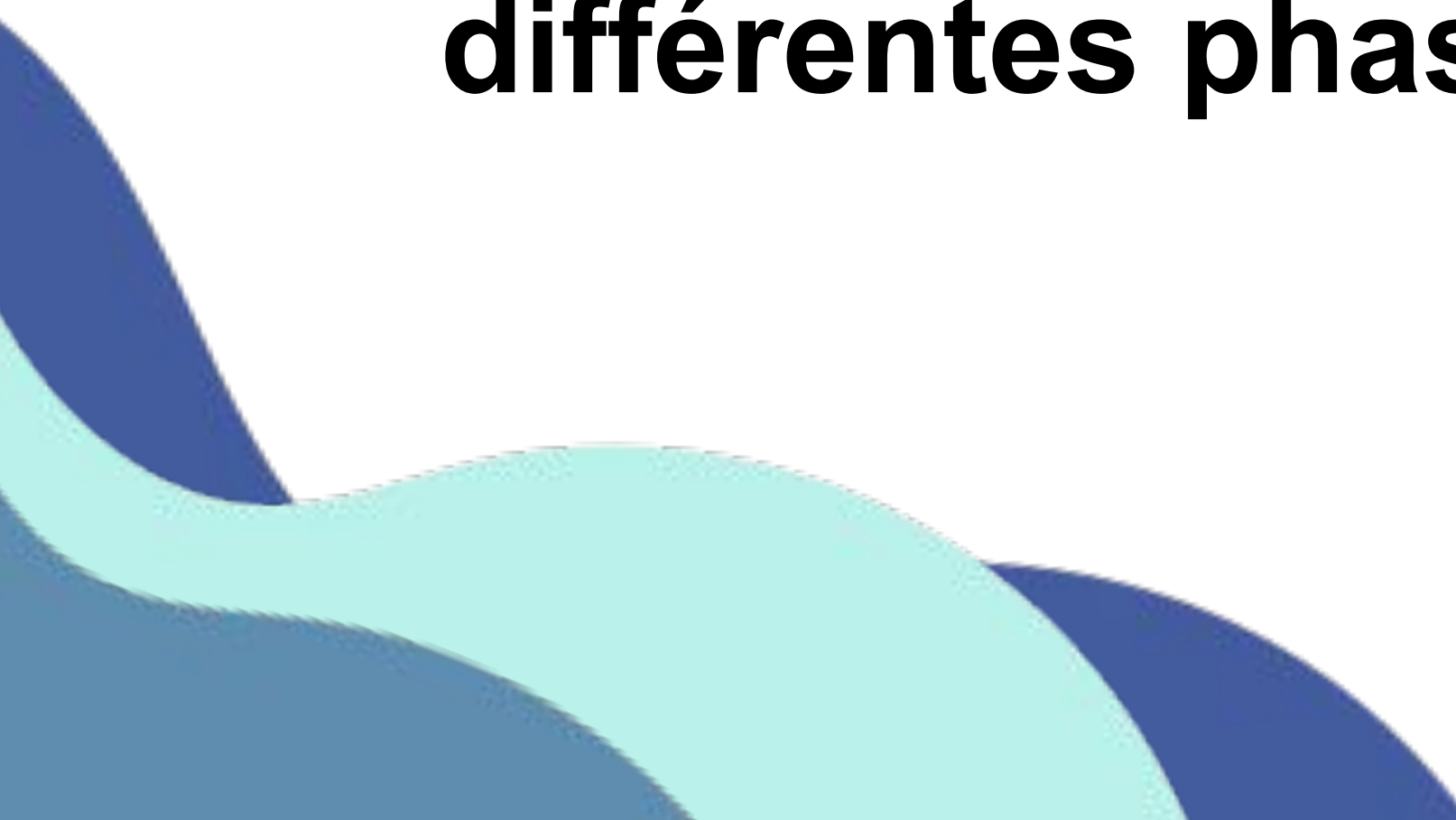
DONC: Tests sur les animaux encore nécessaires pour avoir plus de certitudes avant de passer à l'homme(ils n'ont pas les inconvénients ci-dessus), mais on cherche des alternatives, on ne peut pas rigoler avec la sécurité !!

Pour aller plus loin...

Les lois et les technologies évoluent pour arrêter ces pratiques

Exemple : en 2030 il n'y aura plus de test préclinique pour les substances non-médicamenteuses sur les animaux

Question 3 : Les différentes phases en pharmacocinétique dans le métabolisme (phase I et II) et les différentes phases ADME, où et quand?



Pour simplifier, on a dans l'ordre :

Absorption :

Le médicament traverse les cellules pour aller dans le sang



Distribution :

Le médicament circule dans le corps, il se déplace du site d'absorption vers les tissus en fonction de son affinité avec ces tissus.



Métabolisme :

Il faut évacuer le médicament (cf.élimination) mais il faut le transformer pour cela (principalement transformer dans le foie).



Élimination :

Objectif ici : faire sortir le médicament du corps

Pour imager, on a dans l'ordre :

Absorption :

Colis envoyé à l'entrepôt



Distribution :

Colis pris en charge par le transporteur et colis dirigé vers sa destination



Métabolisme :

Colis ouvert



Élimination :

Emballage jeté ou recyclé

Métabolisme :

Principalement au niveau du foie

- **Enzymes intracellulaires (CYP +++)**

Phase I : Fonctionnalisation

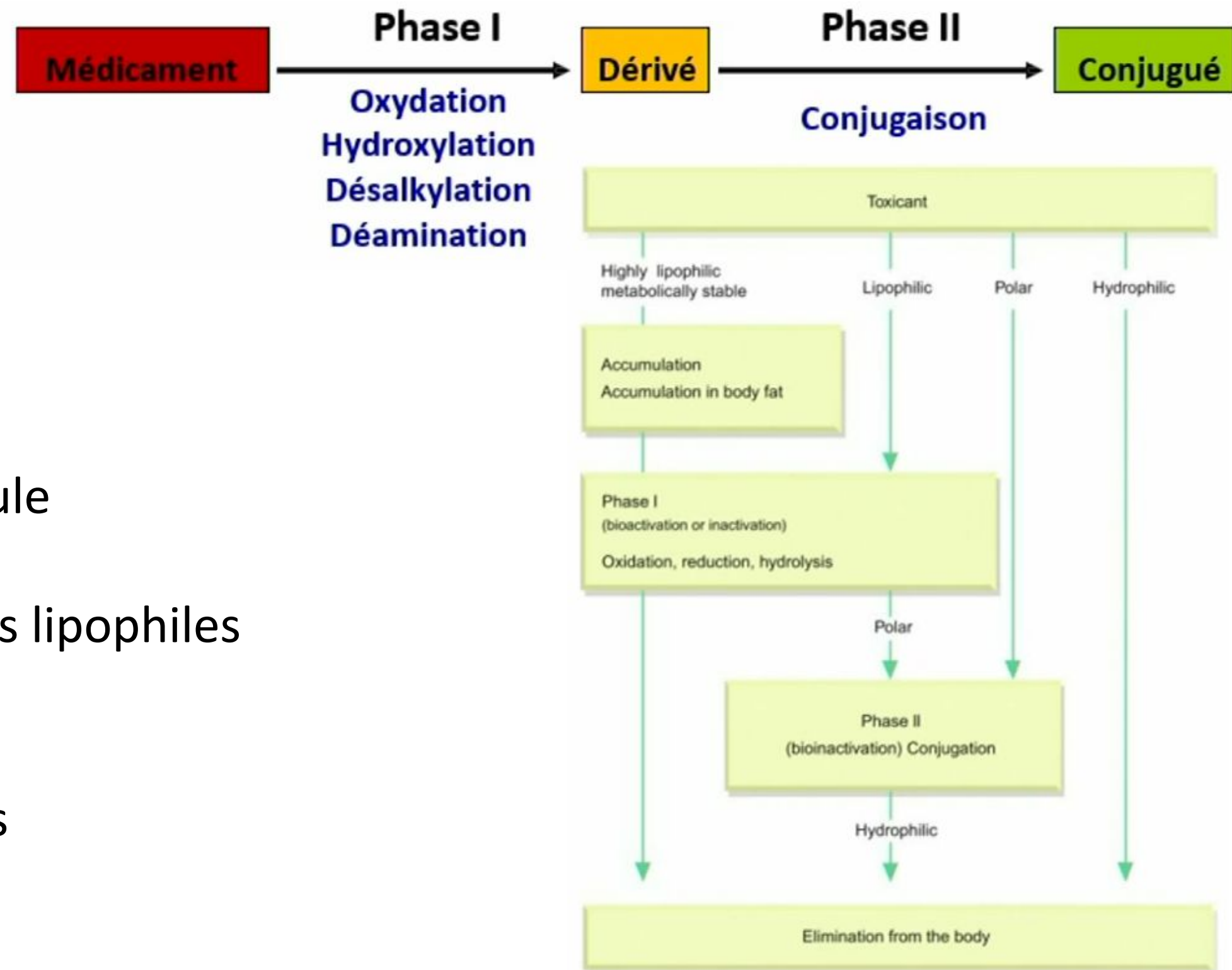
On met des groupements sur la molécule

Les métabolites sont actifs ou inactifs

Cela concerne surtout sur les molécules lipophiles

Phase II : Conjugaison

Les métabolites sont forcément inactifs



Si médicament/principe actif est hydrophile, alors il peut ne pas subir ces phases.

Question 4 : pour une femme mineure, on peut lui prescrire une pilule micro dosée ?

Parce que les pilules COC sont contre-indiquées chez les femmes de moins de 20 ans.

Question 4 :

La nuance se trouve dans le fait qu'il n'y a pas de contre-indication absolue pour les moins de 20 ans



Types de COC	
La dénomination de DOSE des pilules dépend de la concentration en éthinylestradiol	Normodosée : 50 µg d'EE. Avant il y avait STEDIRII qui n'est plus commercialisé depuis 2016. Minidosé : 15 à 35 µg d'EE. Les mini à 15-20 µg sont les moins efficaces, les plus à risque en cas d'oubli, et provoquent plus de spotting (saignements anarchiques durant le cycle). Elles sont à éviter si la croissance osseuse est non terminée, donc déconseillées chez la femme de moins de 20 ans.

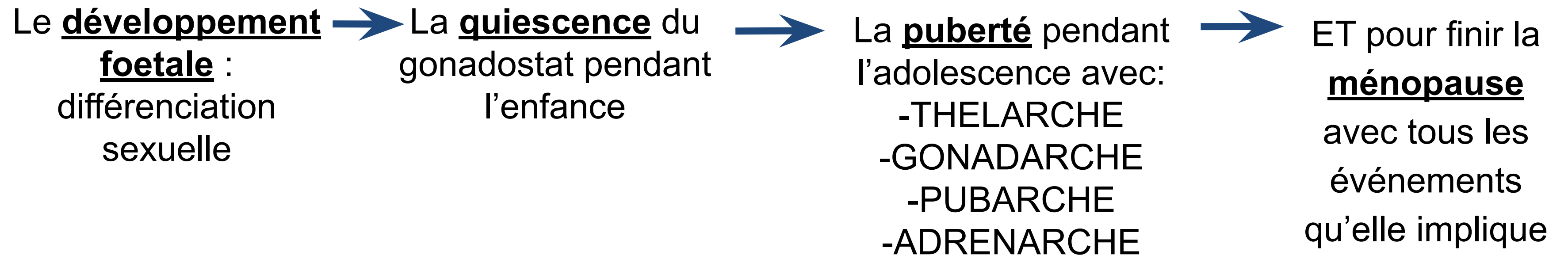
Contre-indications aux COC	- Maladie thrombo-embolique, HTA, AVC, cardiopathie, dyslipidémie - Cholestérol > 3g/L ou triglycérides > 3g / L - Insuffisance hépatique active, insuffisance rénale sévère - Cancer du sein ou de l'utérus - Saignement vaginal de cause non identifié, porphyrie, lupus - Grossesse suspectée ou confirmée, post-partum immédiat. - Tabagisme chez la femme > 35 ans car augmentation du risque thromboembolique et cardiovasculaire avéré. - Migraines vraies avec aura (pas de soucis si pas d'aura) - Diabète avec complication ; obésité morbide (IMC >35) - Méningiome ou ATCD (surtout pour cyprotérone, Nomégestrol, chlormadinone)
-----------------------------------	---

Donc prescription possible, mais avec précaution

Question 5 : Quelles sont les choses importantes dans le cours sur la vie génitale de la femme et quelles contraceptions sont à connaître

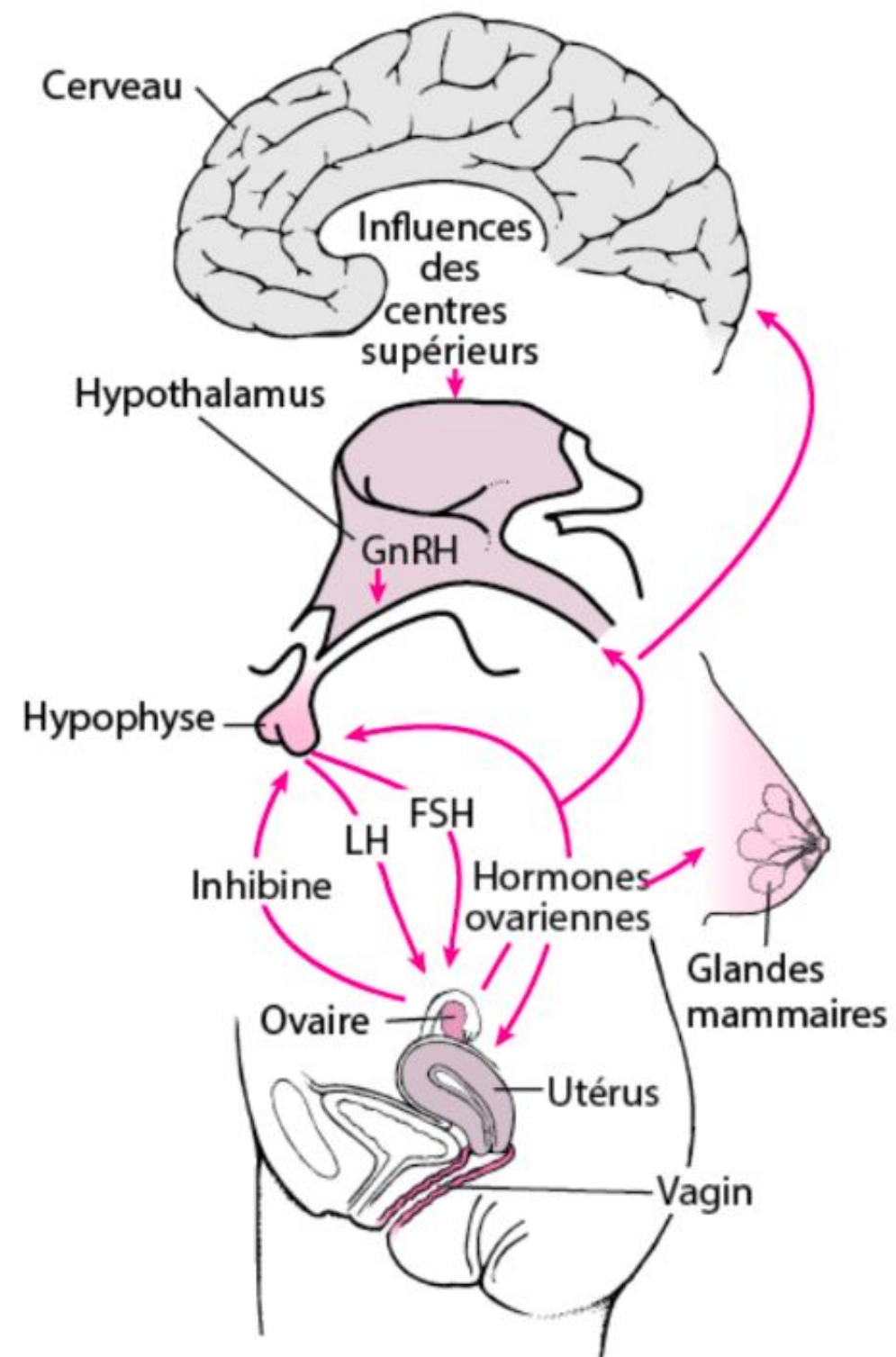
Vie génitale :

Il faut connaître les différents stades de la vie de la femme



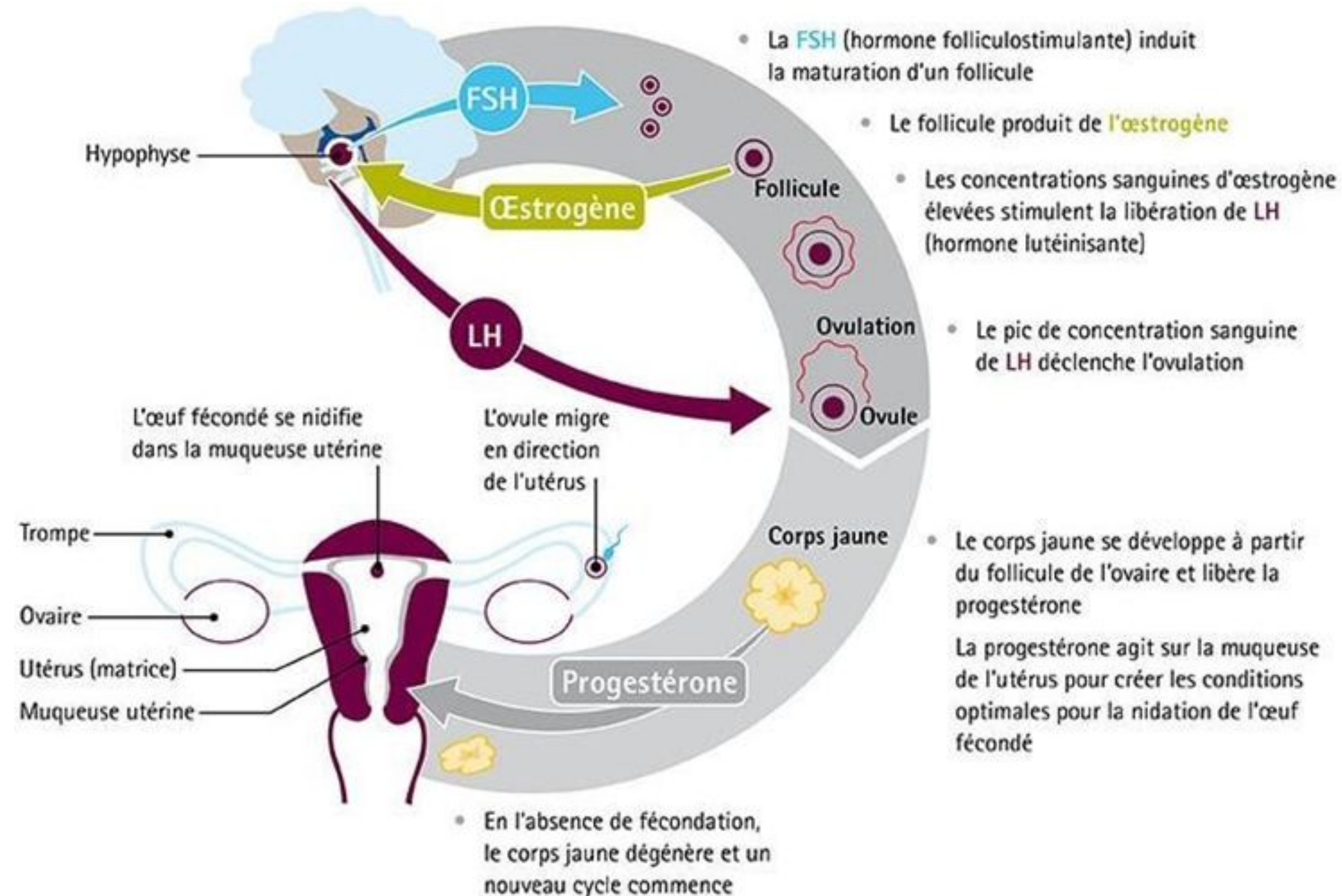
Vie génitale :

Fonctionnement hormonal féminin



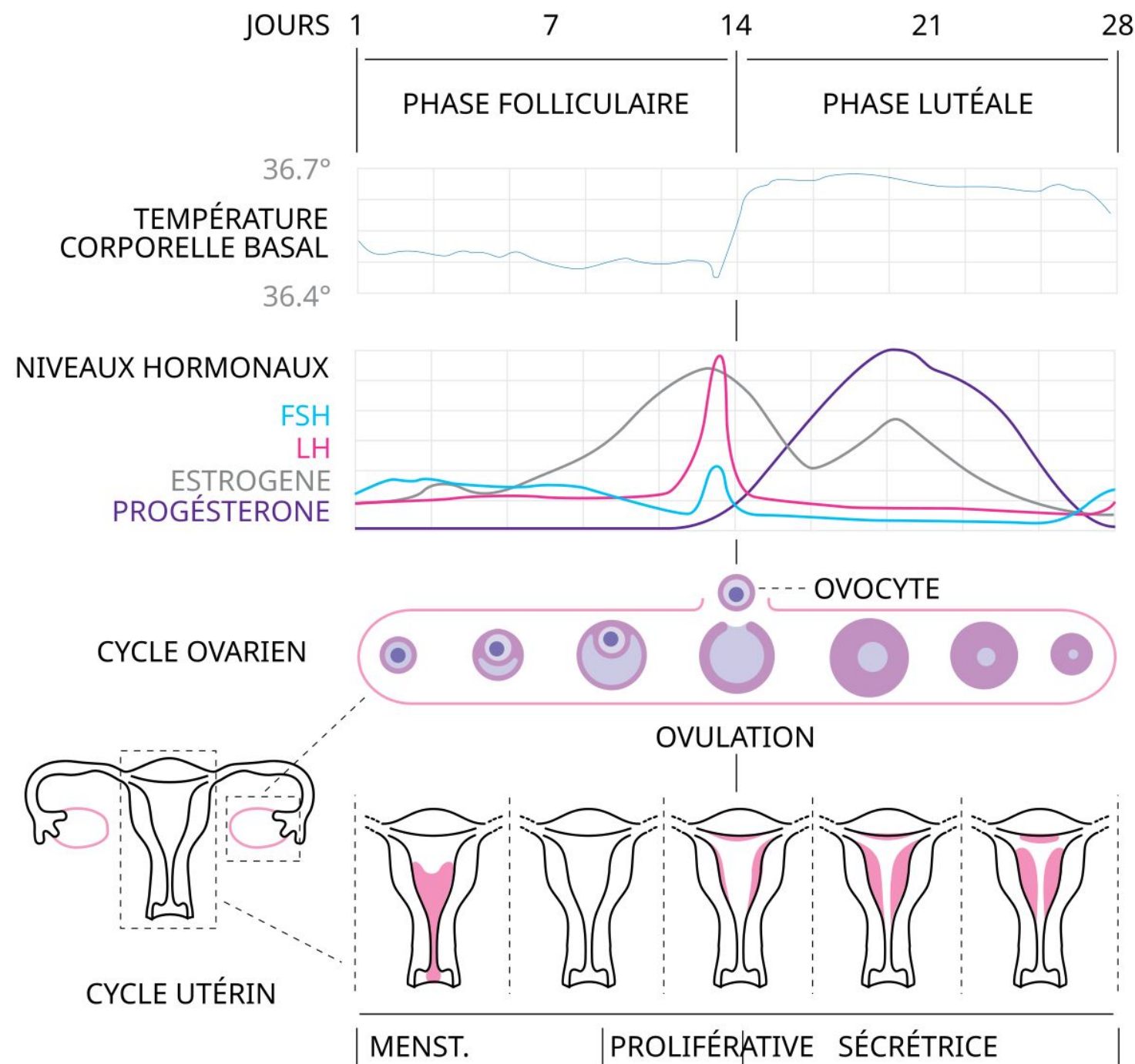
Vie génitale :

Le cycle menstruel est aussi très important dans ce cours, il faut donc maîtriser les différentes phases et hormones qui le compose



Vie génitale :

Le cycle menstruel est aussi très important dans ce cours, il faut donc maîtriser les différentes phases et hormones qui le compose

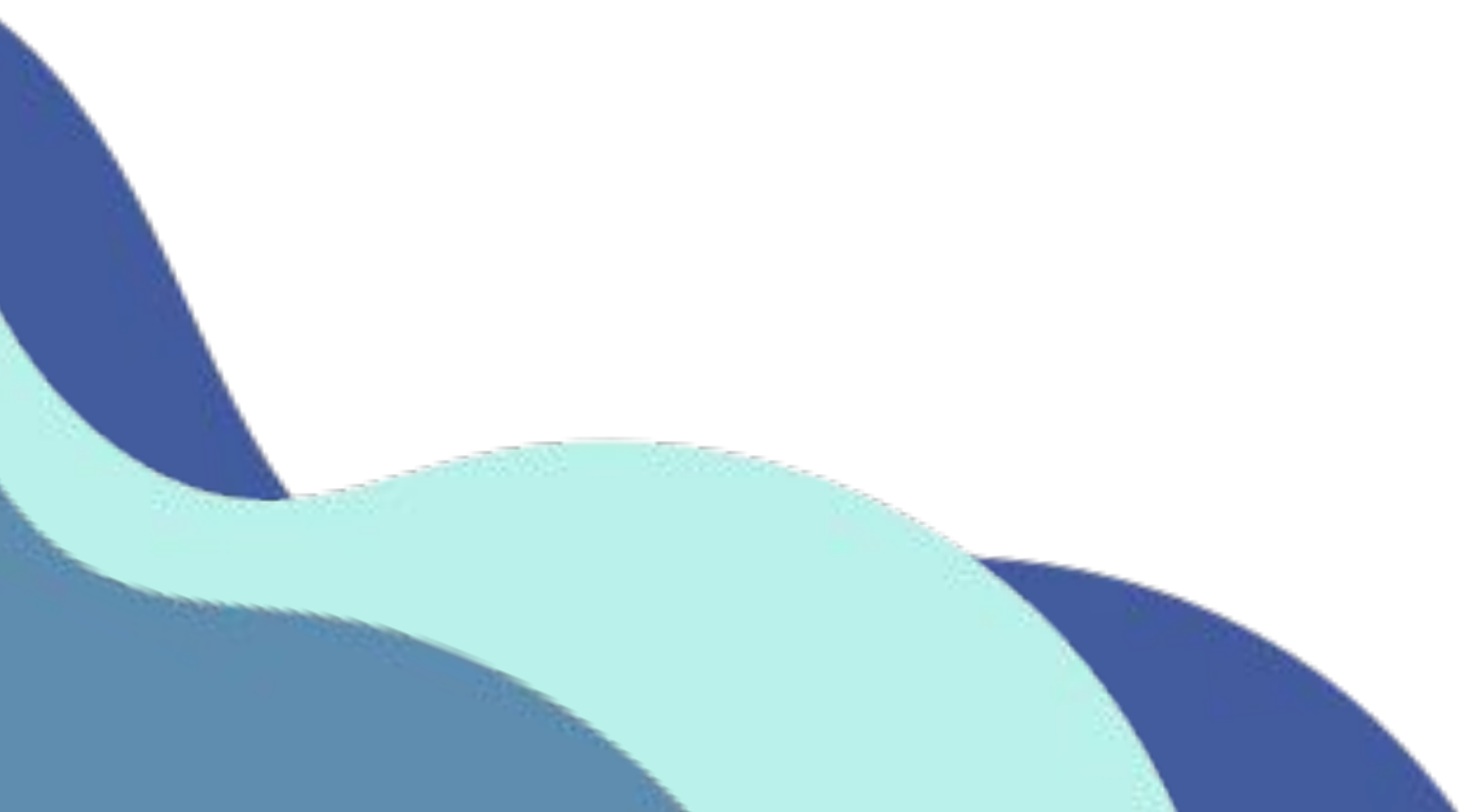


Pour les contraceptifs, il faut, dans l'idéal, tous les connaître mais vous devez vous focaliser sur **les plus importants**: les pilules et préservatifs, ainsi que les **contraceptifs d'urgence**: pilules et DIU.

Leur efficacité (déterminée **indice de Pearl (IP)**) est aussi importante

Méthode de contraception	Taux de grossesses au cours de la première année (pour 100 femmes)	
	Utilisation correcte et régulière	Telle qu'utilisée couramment
Implant sous-cutané	0,05	0,05
Vasectomie	0,1	0,15
DIU au lévonorgestrel	0,2	0,2
Ligature des trompes	0,5	0,5
DIU au cuivre	0,6	0,8
Injection de progestatif seul	0,3	3
Contraceptifs oraux combinés	0,3	8
Pilules avec progestatif seul	0,3	8
Patch combiné	0,3	8
Anneau vaginal combiné	0,3	8
Préservatif masculin	2	15
Préservatif féminin	5	21
Pas de méthode	85	85

Question 6 : Des précisions sur les cours de Pr.Decot ?



Exemples de QCM qui sont tombés au concours :

Concernant les anticorps monoclonaux dirigés contre les points de contrôle immunitaire (immune check point) :

- A.** Ils s'intercalent entre des couples ligands / récepteurs.
- B.** Ils lèvent tous des freins de la réponse immunitaire.
- C.** Ils sont indiqués dans les cancers du poumon.
- D.** Ils sont indiqués dans les cancers cutanés.
- E.** Ils ont une toxicité cutanée et digestive.

Exemples de QCM qui sont tombés au concours :

Tout est juste

A. Vrai : Par exemple les anti-PD1/PDL1 qui s'intercalent entre le couple PD1/PDL1 responsable de l'immunorésistance de certaines cellules cancéreuses.

B. Vrai : C'est l'objectif de ces AC monoclonaux.

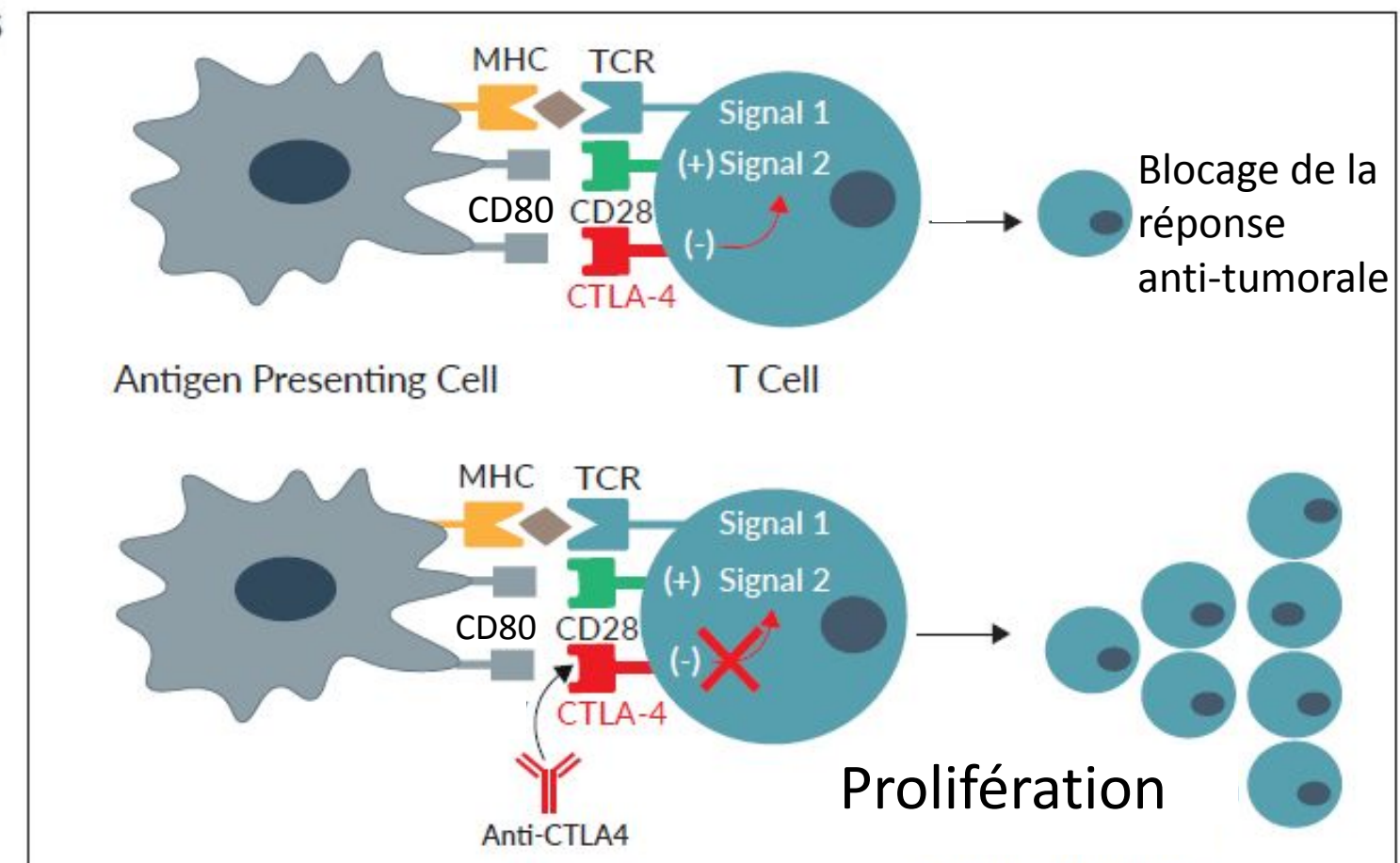
C. Vrai : Il s'agit du Nivolumab qui est anti-PD1.

D. Vrai : L'Avelumab est indiqué en cas de tumeur cutanée (alias le carcinome de Merkel), il est anti-PDL1.

E. Vrai : Les inhibiteurs ont essentiellement une toxicité cutanée, digestive (diarrhées, pertes d'appétit et nausées) mais aussi articulaire.



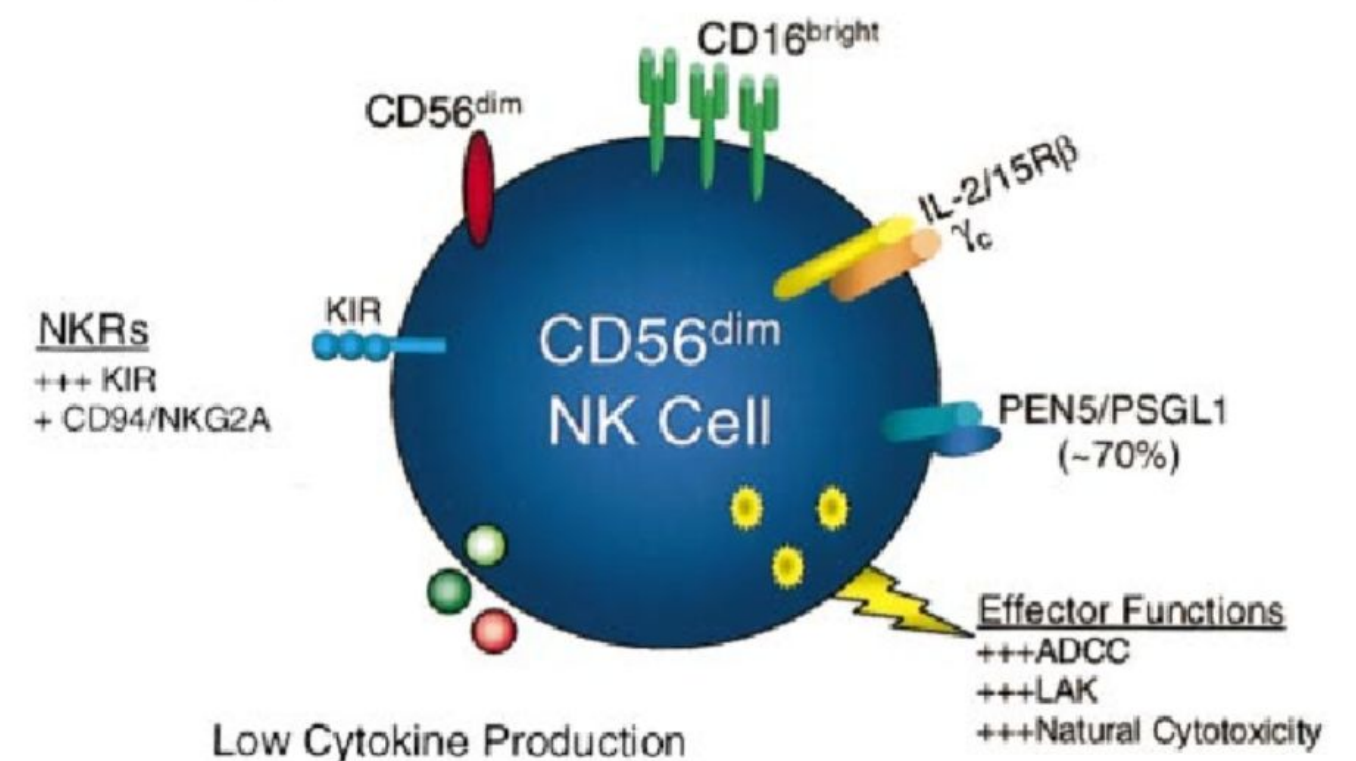
Effect of Anti-CTLA4 on T cell function.



Exemples de QCM qui sont tombés au concours :

A propos des cellules Natural Killer :

- A.** Elles possèdent des récepteurs activateurs et inhibiteurs.
- B.** Elles sont une immunothérapie autologue.
- C.** Elles détectent l'expression des TCR sur les cellules saines.
- D.** Elles sont cytotoxiques via la libération de radicaux libres.
- E.** Elles peuvent être modifiées génétiquement pour donner des CAR-NK.



Exemples de QCM qui sont tombés au concours :

A et E sont vrais.

A. Vrai : Le CMH est un exemple de récepteur inhibiteur, si les cellules NK détectent le CMH sur une cellule cela provoque une inhibition de l'action cytotoxique.

B. Faux : Les cellules Natural Killer sont une immunothérapie allogénique.

C. Faux : Les cellules NK détectent l'expression du CMH sur les cellules saines et non des LT car elles ne possèdent pas de TCR.

D. Faux : Les cellules NK sont cytotoxiques, via leurs granules contenant de la perforine et de la granzyme.

E. Vrai : N'importe quel type de cellule immunitaire peut être transfecté avec un CAR : on peut faire des CAR NK, des CAR macrophages, des CAR lymphocytes T régulateurs...



Récepteurs membranaires

Elles possèdent de nombreux récepteurs de surface :

- **CD56** : c'est le marqueur d'identité des NK
- **CD16** : récepteur de la partie constance Fc des IgG
- **KIR et NCR** : rôle activateur/inhibiteur du NK

Elles ont également d'autres récepteurs, notamment des récepteurs à chimiokines, permettant la migration des NK vers les sites inflammatoires