

TUTORAT UE 6 2012-2013 – Pharmacologie

CORRECTION de la Colle – Semaine du 08/04/2013

ERRATUM dans le sujet : QCM 12, item B : l'item devient "Si on connaît la dose de PA injectée en bolus IV et la concentration plasmatique au temps $t=0$, on peut en déduire le volume de distribution".

QCM n°1 : B, E

- A. Faux, le développement de la chimie pharmaceutique a rendu possible la synthèse de PA artificiels à partir de molécules chimiques. Si on n'avait pas cette technique, on serait obligé, par exemple, d'utiliser des tonnes de saule pour obtenir une quantité raisonnable d'aspirine.
- B. **Vrai.**
- C. Faux, F. Magendie montra bien l'importance de l'effet placebo dans les essais cliniques mais il faisait partie de l'école française de pharmacologie.
- D. Faux, c'est l'école de pharmacologie allemande et notamment Rudolf Buchheim qui fonda le premier Institut de Pharmacologie expérimentale en Estonie au XIX^{ème} siècle. Claude Bernard, membre de l'école française de Pharmacologie au XIX^{ème} également a, pour sa part, écrit l'ouvrage "Introduction à la Médecine expérimentale".
- E. **Vrai.**

QCM n°2 : A, C, E

- A. **Vrai.**
- B. Faux, l'étude de compatibilité est obligatoire afin d'éviter d'éventuels effets secondaires.
- C. **Vrai**, même si on essaye de les limiter au maximum, il y en a quand même.
- D. Faux, les excipients peuvent être sous forme gazeuse.
- E. **Vrai.**

QCM n°3 : D

- A. Faux, le but est d'affiner cette dose d'où l'évolution tout au long du développement de la formulation pour arriver à la formulation définitive vers le milieu des phases cliniques.
- B. Faux, la solubilité ou la concentration de la solution saturée est un facteur limitant de l'absorption car la molécule doit être suffisamment dissoute (et non ionisée) pour passer les membranes.
- C. Faux, le pH influe sur l'état d'ionisation de la molécule : on va chercher un pKa pour lequel la molécule ne sera pas ionisée sur le site d'absorption. On vise alors le tractus digestif car la surface d'absorption est maximale.
- D. **Vrai.**
- E. Faux, l'eau et l'octanol sont immiscibles. Une molécule amphiphile présente un pôle hydrophile et un pôle lipophile, elle sera donc entre les 2 phases avec une répartition moins claire.

QCM n°4 : A, B, E

- A. **Vrai.**
- B. **Vrai.**
- C. Faux, une partie seulement des matières premières est contrôlée (étape de prélèvement avant la mise en quarantaine).
- D. Faux, les formes pharmaceutiques sont mises en conditionnement primaire puis secondaire, elles ne sont pas ensuite directement expédiées car il y a nécessité d'un contrôle qualité avant l'expédition.
- E. **Vrai.**

QCM n°5 : F

- A. Faux, la notion de médicament par composition ne concerne que les produits diététiques répondant aux deux conditions : avoir un élément anormal de l'alimentation et posséder des propriétés thérapeutiques ou de repas d'épreuve.

- B. Faux, la définition de médicament par composition est peu appliquée parce qu'elle n'est pas validée par l'Union Européenne (notion franco-française) et qu'elle est redondante avec la notion de médicament par fonction.
- C. Faux, il sera requalifié en médicament par fonction. Il faut qu'il contienne un élément anormal de l'alimentation pour que ce soit un médicament par composition.
- D. Faux, un produit qui se rapproche de la définition d'un médicament est un produit frontière. Lorsque sa définition rentre dans celle du médicament (définition d'un médicament par composition par exemple), il est requalifié en médicament et est soumis à la réglementation pharmaceutique.
- E. Faux, un médicament doit remplir notamment trois critères : qualité, efficacité, sécurité.
- F. **Vrai.**

QCM n°6 : D

- A. Faux, on effectue une succession de dilutions à partir de la teinture mère pour obtenir les dosages souhaités.
- B. Faux, par principe tout médicament nécessite obligatoirement l'AMM pour sa commercialisation mais ici c'est une exception : les doses infinitésimales de PA rendent les études et les essais cliniques difficiles et quasi impossibles. On ne peut donc pas avoir d'AMM pour ces médicaments. Ils seront simplement enregistrés, comme c'est le cas pour les médicaments à base de plantes. L'enregistrement se fait à partir de données bibliographiques.
- C. Faux, les médicaments orphelins ne concernent qu'une faible population et ne sont donc pas rentables pour les laboratoires. C'est pourquoi il existe une incitation financière pour aider à leur mise sur le marché durant les différentes phases.
- D. **Vrai.**
- E. Faux, les générateurs, les troussees et les précurseurs ne sont pas des médicaments mais des matières premières !

QCM n°7 : C, E

- A. Faux, dans le cadre des génériques, si le labo choisi la dénomination de fantaisie, il a l'obligation de rajouter à la fin le suffixe Gé. De même, s'il choisi la DCI, il a l'obligation de rajouter à la fin son nom. La dénomination de fantaisie est en général utilisée pour le princeps alors que pour le générique, c'est la dénomination commune internationale (suivie du nom du laboratoire donc) qui est la plus utilisée.
- B. Faux, pour commercialiser ou distribuer des spécialités, l'établissement doit répondre à certains critères du cahier des charges (normes édictées par l'ANSM), ce qui n'a aucun rapport avec le dossier d'AMM (critères efficacité, sécurité, qualité).
- C. **Vrai.**
- D. Faux, les bonnes pratiques concernent toutes les activités autour des spécialités, comme la fabrication, la distribution, la publicité, etc.
- E. **Vrai.**

QCM n°8 : A

- A. **Vrai.**
- B. Faux, l'ANSM est chargée de contrôler toutes les publicités, aussi bien celles destinées au grand public que celles destinées aux professionnels.
- C. Faux, depuis la réforme de 2011, une des nouvelles missions de l'ANSM est d'évaluer plus régulièrement le rapport bénéfice/risque et pas seulement deux fois.
- D. Faux, ATU signifie Autorisation Temporaire d'Utilisation.
- E. Faux, au contraire la nouvelle mission est de rendre plus régulièrement publics les travaux et les comptes rendus des réunions, pour plus de transparence.

QCM n°9 : A, B, E

- A. **Vrai**, un bon modèle va permettre de décrire les observations, expliquer les mécanismes de transfert et d'élimination, calculer les posologies nécessaires pour atteindre les doses cibles.
- B. **Vrai**, (*il ne faut pas en savoir d'avantage sur ce modèle !*).
- C. Faux, au contraire, les compartiments sont fictifs et n'ont aucune réalité physiologique ni anatomique (un compartiment peut être un ensemble de tissus très différents d'un point de vue anatomique, histologique... dans lesquels le PA a le même comportement).
- D. Faux, le compartiment central correspond au sang (à partir duquel on peut faire des prélèvements).
- E. **Vrai.**

QCM n°10 : C, D

- A. Faux, la classe 4 a comme caractéristique une faible solubilité et une faible perméabilité. Elle a donc la moins bonne biodisponibilité.
- B. Faux, la tétracycline (antibiotique) forme des complexes insolubles avec le calcium (contenu dans les aliments lactés). Ces complexes vont être mal absorbés et vont donc diminuer la biodisponibilité.
- C. **Vrai.**
- D. **Vrai.**
- E. Faux, la formation de liaisons hydrogènes (liaisons faibles) entre le mucus et certains médicaments (tétracycline et étoposide) retarde l'absorption.

QCM n°11 : E

- A. Faux, la biodisponibilité est définie par la quantité de PA qui arrive dans la circulation générale mais aussi par la vitesse d'entrée du PA.
- B. Faux, le rapport des ASC traduit l'intensité de la biodisponibilité.
- C. Faux, la biodisponibilité absolue est évaluée chez un même patient.
- D. Faux, si les doses iv et orale sont différentes, la formule du facteur de biodisponibilité n'est pas qu'un simple rapport orale/iv ; il faut normaliser la dose : $F = \frac{ASC_{po}}{ASC_{iv}} \times \frac{Dose_{iv}}{Dose_{po}}$
- E. **Vrai.**

QCM n°12 : B, C, D, E

- A. Faux, la phase de distribution est quantifiée par le volume de distribution, que l'on mesure, en général, en dosant la concentration de PA à un instant "t" dans le plasma car les organes ne sont pas ou difficilement accessibles.
- B. **Vrai.**
- C. **Vrai.**
- D. **Vrai**, $V_d = \text{dose en PA} / \text{concentration plasmatique} = 500 / 10 = 50L$
- E. **Vrai.**

QCM n°13 : C, D

- A. Faux, le site récepteur et le site effecteur sont sur la même protéine : la liaison de l'agoniste se fait du côté extracellulaire et l'activité enzymatique est intracellulaire.
- B. Faux, ce sont les guanylates cyclases cytosoliques (récepteurs intracellulaires) qui seront la cible des médicaments utilisés dans le traitement l'angor.
- C. **Vrai**, ils produisent du GMPc à partir du GTP.
- D. **Vrai.**
- E. Faux, ce sont les guanylates cyclases cytosoliques qui sont des récepteurs du NO.
***ATTENTION !** Ne pas confondre les récepteurs membranaires à activité guanylate cyclase et les guanylates cyclases cytosoliques qui sont des récepteurs intracellulaires.*

QCM n°14 : A, C, E

- A. **Vrai.**
- B. Faux, le récepteur de l'EGF est un récepteur à activité tyrosine kinase qui peut effectivement être la cible de médicaments anticancéreux.
- C. **Vrai.**
- D. Faux, le sorafenib, inhibiteur enzymatique, cible RAF (ou la MAPKKK), et non l'EGFR.
- E. **Vrai**, les médicaments anticorps monoclonaux ont le suffixe "-mab".

QCM n°15 : A, D, E

- A. **Vrai.**
- B. Faux, les SERMs ne bloquent pas la production d'œstrogènes mais empêchent l'activation du récepteur suite à leur fixation sur ce dernier.
- C. Faux, les SERMs peuvent moduler l'action des récepteurs aux œstrogènes à plusieurs niveaux.
- D. **Vrai.**
- E. **Vrai**, en fonction du tissu cible (cerveau, cœur, sein, thyroïde), les SERMs induisent des effets œstrogéniques différents.

QCM n°16 : A, B, C, E

- A. **Vrai.** Très important ! Ceci est à la base du monde d'action des SERMs (ou Selective Estrogen-Receptor Modulator).

- B. **Vrai.** ATTENTION! « seulement » ou « toujours » dans un QCM ne signifient pas qu'il sera systématiquement faux !
- C. **Vrai.**
- D. Faux, très important : les SERMs ont des effets oestrogéniques variables selon les tissus, on parle d'agonistes partiels ou antagonistes des récepteurs aux œstrogènes.
- E. **Vrai.**

QCM n°17: B, C, D

- A. Faux, CE_{50} correspond à la concentration de l'agoniste qui produit 50% de l'effet maximum ($E_{max}/2$). Si on la multiplie par 2, on n'obtient pas 100% de l'effet maximum car la relation concentration-effet n'est pas linéaire.
- B. **Vrai**, en effet la puissance est l'inverse de CE_{50} (puissance = $1/CE_{50}$) donc plus la CE_{50} est faible, plus l'agoniste est puissant.
- C. **Vrai**, si $\epsilon=1$ l'agoniste est plein et si $0<\epsilon<1$, l'agoniste est partiel.
- D. **Vrai**, s'il y a une proportionnalité stricte entre l'effet de l'agoniste et l'occupation des récepteurs et que l'on a un effet maximal quand 100% des récepteurs sont occupés, alors à la CE_{50} , 50% des récepteurs seront occupés et 50% seront libres.
- E. Faux, la pente de la sigmoïde est fonction du type de récepteur mais aussi de l'activité de l'agoniste.

QCM n°18: A, B, C, E

- A. **Vrai.**
- B. **Vrai.**
- C. **Vrai**
- D. Faux, les BPC concernent toute la chaîne chronologique de l'essai : conception et réalisation de l'essai, recueil des données, analyse des résultats, etc.
- E. **Vrai.**

QCM n°19: B

- A. Faux, l'effet thérapeutique non pharmacologique est la définition de l'effet placebo.
- B. **Vrai**, un placebo est une forme pharmaceutique en tous points identique au médicament testé (sauf en principe actif), notamment en terme de forme galénique.
- C. Faux, le placebo ne porte jamais d'activité pharmacologique.
- D. Faux, les facteurs non spécifiques sont contenus dans le placebo et le médicament test. La comparaison de ces 2 formes permettra de mesurer la part de l'intervention pharmacologique par rapport aux facteurs non spécifiques, relevant de l'effet placebo.
- E. Faux, attention, en double placebo, il y a bien intervention du placebo mais on compare un médicament test (forme IV par exemple) à un médicament de référence (forme orale par exemple). Rien à voir avec la comparaison "simple", où l'on compare un médicament à un placebo.

QCM n°20: B, E

- A. Faux, la sélectivité est le rapport d'affinité ($=1/Kd$) d'une molécule pour deux cibles thérapeutiques, avec au numérateur la cible avec la plus grande affinité. Ici : sélectivité(A) = $(1/20) / (1/100) = 5$
- B. **Vrai**, cf l'item A.
- C. Faux, attention aux unités : Kd (B pour X) = $30,0 \cdot 10^{-7} M = 3000 nM$
donc sélectivité(B) = $(1/1,0) / (1/3000) = 3000$
- D. Faux, cf l'item C.
- E. **Vrai**, la sélectivité de B, égale à 3000, est supérieure à celle de A, égale à 5, pour la cible Y.

QCM n°21: A, B, C, E

- A. **Vrai.**
- B. **Vrai**, il y a notamment souvent eu avant les scandales des déclarations d'effets indésirables qui n'ont pas été prises en compte par les experts et l'Agence du médicament (dont le nom a changé au fil des scandales).
- C. **Vrai.**
- D. Faux, les médecins et autres professionnels de santé sont en relation directe avec les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV).
- E. **Vrai.**

QCM n°22: A, C

- A. **Vrai**, la méthode française d'imputabilité des EIM est applicable quel que soit le type d'EIM.

- B. Faux, c'est une méthode évolutive dépendante des nouvelles connaissances physiopathologiques, pharmacologiques, etc.
- C. **Vrai**, ces sont les tables sémiologiques et chronologiques.
- D. Faux, c'est un critère chronologique.
- E. Faux, on sépare le score bibliographique de l'imputabilité intrinsèque d'un cas nouveau car si on tient compte de ce qu'on sait on ne découvrira plus de nouveaux effets indésirables.

QCM n°23: A, B, E

- A. **Vrai**, on peut penser par exemple aux insuffisants rénaux ou hépatiques.
- B. **Vrai**, les personnes âgées ont souvent de nombreux traitements concomitants et leur observance n'est pas toujours optimale.
- C. Faux, le nomadisme médical est le fait de changer très régulièrement de médecins.
- D. Faux, au contraire, les médicaments à marge thérapeutique étroite nécessitent une surveillance rapprochée de leur efficacité et de leur tolérance car ils présentent en général plus de risques que les autres médicaments. A noter que la mise en route de tout médicament nécessite une surveillance de sa tolérance et de son efficacité même si l'importance de celle-ci varie selon les médicaments en question.
- E. **Vrai**.

QCM n°24: A, C, E

- A. **Vrai**.
- B. Faux, les études pharmaco-épidémiologiques évaluent l'efficacité en milieu réelle sur des critères cliniques forts (mortalité, morbidité ou qualité de vie). En revanche les essais cliniques (pré-AMM) étudient l'efficacité sur des critères intermédiaires (paramètres biologiques ou paracliniques).
- C. **Vrai**, un critère intermédiaire étudié en phase 2 et 3 des essais cliniques serait la glycémie.
- D. Faux, la génotoxicité est étudié bien avant lors des essais pré-cliniques chez l'animal! Il ne sert à rien de continuer le développement d'un médicament génotoxique!
- E. **Vrai**.

QCM n°25: A, B, C

- A. **Vrai**.
- B. **Vrai**.
- C. **Vrai**, un médicament mal conservé peut être altéré.
- D. Faux, le prescripteur doit prendre en compte le patient dans sa globalité et l'ensemble de ses pathologies quand il prescrit afin notamment d'éviter les interactions et ainsi les erreurs médicamenteuses.
- E. Faux, les pharmaciens d'officine n'ont pas accès au dossier patient et manquent donc parfois de certaines informations qui permettraient d'éviter les erreurs médicamenteuses.