



# TUTORAT UE 6 2014-2015 – Initiation à la connaissance du médicament CORRECTION Séance n°6 – Semaine du 13/04/2015

## *Recherche clinique - pharmaco-épidémiologie – Iatrogénie – Récepteurs nucléaires*

M. Petit, Mme. Peyrière et M. Pujol

### QCM n°1 : A

- A. **Vrai.**
- B. Faux. Elle s'effectue chez l'Homme.
- C. Faux. Le consentement VOLONTAIRE est ABSOLUMENT nécessaire. Ceci est régi par le code de Nuremberg et d'Helsinki.
- D. Faux. L'avis du CPP est obligatoire avant de débuter toute recherche à l'échelle humaine.
- E. Faux. On parle ici des recommandations d'Helsinki, mais celles-ci sont régulièrement révisées.

### QCM n°2 : A, D

- A. **Vrai.**
- B. Faux. Ce sont les promoteurs qui sont chargés de la responsabilité administrative.
- C. Faux. Ce sont les investigateurs qui sont chargés du recrutement et du suivi des sujets volontaires.
- D. **Vrai.**
- E. Faux. Ce sont les promoteurs qui sont chargés du financement de la recherche.

### QCM n°3 : A, C, D

- A. **Vrai.**
- B. Faux. Les participants peuvent se retirer à tout moment de la recherche.
- C. **Vrai.** C'est aussi le cas lors d'arrêt prématuré.
- D. **Vrai.**
- E. Faux. Ce sont toujours les intérêts de la personne qui priment sur ceux de la science et de la société.

### QCM n°4 : A, C, D, E

- A. **Vrai.**
- B. Faux. La démarche expérimentale consiste à mettre le raisonnement scientifique à l'épreuve des faits.
- C. **Vrai.** L'action thérapeutique considère 2 effets thérapeutiques distincts : l'effet pharmacologique spécifique et l'effet placebo (facteurs extérieurs tels que la situation thérapeutique, la relation médecin-malade...).
- D. **Vrai.** L'efficacité testée en recherche clinique correspond uniquement à l'effet pharmacologique du médicament. On ne prend pas en compte l'effet placebo dans l'efficacité propre d'un médicament puisque celui-ci sera différent pour chaque relation médecin-malade et chaque situation thérapeutique.
- E. **Vrai.**

### QCM n°5 : D

- A. Faux. C'est la probabilité pour qu'une différence observée soit due au hasard.
- B. Faux.  $p > 0,05$ .
- C. Faux. Il s'agit du risque  $\alpha$ .
- D. **Vrai.**
- E. Faux. La puissance est  $1 - \beta$ , le risque  $\beta$  représente le risque de ne pas conclure sur une différence significative entre 2 groupes.

### QCM n°6 : A, B

- A. **Vrai.**
- B. **Vrai.**
- C. Faux. Après l'analyse des résultats le médecin et le patient peuvent savoir la nature du traitement reçu.
- D. Faux. Elle permet d'éviter le biais d'attrition.
- E. Faux. L'analyse per-protocole ne porte que sur les patients qui ont été traités.

### QCM n°7 : C, E

- A. Faux. Lors d'un plan en parallèle, un patient recevra soit un traitement, soit un placebo, lors d'un plan en croisé en revanche, chaque patient recevra le traitement et le placebo (l'un d'abord, puis l'autre après une période de *Wash out*).
- B. Faux. Les plans croisés sont plus long que les plans en groupes parallèles, en effet dans les plans croisés il y a une période de *Wash out*.
- C. **Vrai.** A partir de sept demi-vies, on passe sous la barre du 1% résiduel.
- D. Faux. Durant cette période on ne rajoute pas de substance active.
- E. **Vrai.**

### QCM n°8 : A

- A. **Vrai.**
- B. Faux. Les études de phase IV se déroulent après l'obtention de l'AMM lorsque le médicament est sur le marché. Elles permettent d'évaluer l'utilisation thérapeutique.
- C. Faux. Les phases I et II concernent l'exploration thérapeutique mais la phase III permet de confirmer l'efficacité thérapeutique.
- D. Faux. C'est aussi et surtout la vocation de la phase III.
- E. Faux. Le nombre de sujets ainsi que leur état de santé (sain / malade) évolue au cours des différentes phases. En phase I, on travaille en général avec des sujets volontaires sains. En phase II avec des petits groupes de malades. En phase III on augmente le nombre de malades et en phase IV on travaille sur toute une population de malades.

### QCM n°9 : A, C, D

- A. **Vrai.** Cependant la population en phase IV est plus grande qu'en phase III car l'étude ne se fait pas sur un échantillon de malade mais sur la population réelle.
- B. Faux. En phase III, le nombre de sujets est bien inférieur à celui étudié en phase IV. Ce sont donc les événements indésirables les plus fréquents qui peuvent être observés. Il faudra attendre l'étude en phase IV pour observer des événements indésirables plus rares.
- C. **Vrai.**
- D. **Vrai.** D'où le grand intérêt des études de phase IV.
- E. Faux. Au contraire la qualité de vie fait partie des critères à forte signification clinique.

### QCM n°10 : B, C, E

- A. Faux. Il s'agit d'études observationnelles.
- B. **Vrai.**
- C. **Vrai.**
- D. Faux. C'est l'inverse : l'efficacité correspond à l'utilité du médicament dans les vraies conditions de prescription; le terme efficace, par contre, qualifie un médicament pour lequel la réalité d'au moins un effet thérapeutique a été démontrée à l'aide d'études cliniques.
- E. **Vrai.**

### QCM n°11 : A, B, E

- A. **Vrai.** Elle étudie les associations existant entre la survenue d'un événement, dans cet exemple il s'agit de la survenue d'effets indésirables, et une caractéristique de la population, ici l'exposition à un médicament.
- B. **Vrai.**
- C. Faux. Elle établit aussi des associations qui peuvent être non causales.
- D. Faux. C'est l'approche analytique qui permet de définir des facteurs de risques et des sous-groupes à risque.
- E. **Vrai.**

### QCM n°12 : A, C

- A. **Vrai.** Risque de référence :  $3 / 9 = 0,333$ .
- B. Faux.
- C. **Vrai.** Risque absolu :  $7 / 37 = 0,189$ .
- D. Faux. Risque relatif : risque absolu / risque de référence =  $0,189 / 0,333 = 0,568$ .
- E. Faux. On utilise le rapport de cotes lorsque l'incidence d'un événement est impossible à savoir, or ici l'étude est prospective, ce qui permet de calculer le nombre de nouveaux cas. Si l'incidence ne peut être déterminée directement, l'odds ratio alors une bonne approximation du risque relatif à condition que la fréquence de l'événement étudié soit faible. Il est souvent utilisé dans les études cas-témoins.

### QCM n°13 : A, D, E

- A. **Vrai.**
- B. Faux. Les études de cohortes permettent de calculer l'incidence de la maladie ainsi il est plus pertinent de calculer le risque relatif.
- C. Faux. A leur inclusion dans l'étude les sujets ne présentent pas la maladie étudiée, on ne peut donc pas identifier la présence de la maladie. Tout d'abord on inclut les sujets et on caractérise l'exposition puis on suit ces sujets au cours du temps (= suivi longitudinal) afin de recueillir les informations sur l'incidence de la maladie dans chacun des groupes (exposé / non exposé) dans un deuxième temps.
- D. **Vrai.**
- E. **Vrai.** Attention à ne pas confondre avec la randomisation dans les essais cliniques.

### QCM n°14 : B, D

- A. Faux. Les études interventionnelles correspondent à des essais comparatifs en double insu avec tirage au sort du traitement. Les études cas-témoins sont des études observationnelles car on "observe" une exposition antérieure qui pourrait expliquer l'apparition ou non d'une maladie, il n'y a pas de réelles actions effectuées sur les patients questionnés.
- B. **Vrai.** Remarque : cette proposition est très générale et ne vaut pas que pour les études cas témoins, mais plutôt pour la comparaison des différents types d'études.
- C. Faux. On compare bien deux groupes : les malades et les non malades, cependant les cas sont les malades et les témoins sont les non malades.
- D. **Vrai.**
- E. Faux. Il n'y a pas de suivi de la population après une exposition on ne peut donc pas calculer l'incidence (le nombre de sujets est fixé par l'équipe réalisant la recherche).

### QCM n°15 : A, C, D

- A. **Vrai.** C'est une approximation du risque relatif.
- B. Faux. Le risque relatif, comme les autres indicateurs d'association, ne reflète que le lien statistique possible entre le facteur de risque et l'événement. Il n'y a donc pas de lien causal et l'impact clinique réel est mal démontré.
- C. **Vrai.** Il correspond au RRR (réduction du risque relatif).
- D. **Vrai.**
- E. Faux. Quand la valeur 1 est dans l'intervalle de confiance il n'existe pas de relation statistique.

QCM n°16 : A, B, E

- A. **Vrai.**
- B. **Vrai.**
- C. Faux. Les doses de médicament switch dispensées lorsque le patient n'a pas d'ordonnance sont des doses limitées étant donné que ceux-ci sont initialement soumis à la prescription.
- D. Faux. Il est non listé, le reste de l'item est juste.
- E. **Vrai.**

QCM n°17 : A, B

- A. **Vrai.**
- B. **Vrai.**
- C. Faux. La gravité ne rend pas plus observant. Le lien gravité/observance n'est pas prouvé.
- D. Faux. Les cas de non-observance sont le plus souvent identifiés chez les personnes âgées et les enfants.
- E. Faux. Pour le VIH, il s'agit de 95% de la dose.

QCM n°18 : A, B, C, E

- A. **Vrai.** Car ces formes permettent une réduction du nombre de prise du médicament et donc elles réduisent les risques d'oublis par le patient.
- B. **Vrai.**
- C. **Vrai.** Plus le patient aura compris les consignes données lors de la prescription et/ou la dispensation, plus l'utilisation du traitement sera bénéfique.
- D. Faux. Le faible niveau scolaire est un facteur de mauvaise observance.
- E. **Vrai.**

QCM n°19 : A, B, D

- A. **Vrai.**
- B. **Vrai.**
- C. Faux. L'observance du traitement rapportée par les patients eux-mêmes est souvent plus *forte* que l'observance réelle.
- D. **Vrai.**
- E. Faux. L'envoi de texto aux patient permet de rappeler au patient de prendre son traitement, ainsi d'améliorer l'observance du traitement, seulement cela n'assure pas que le patient a pris son traitement.

QCM n°20 : A, B

- A. **Vrai.**
- B. **Vrai.** Le ligand peut aussi passer les membranes (cytoplasmique et nucléaire) pour se fixer directement sur son récepteur nucléaire situé dans le noyau.
- C. Faux. La fixation du complexe ligand récepteur sur l'ADN se fait via le domaine DBD du récepteur nucléaire. Le domaine LBD sert à la fixation du ligand sur le récepteur.
- D. Faux. La transconformation est une modification de conformation du récepteur ! Elle correspond à un repliement de l'hélice 12 permettant de dévoiler des sites de fixation à d'autres protéines.
- E. Faux. La séquence NLS correspond bien à un domaine du récepteur nucléaire mais elle permet la localisation du récepteur dans le noyau.

QCM n°21 : B, C

- A. Faux. Au contraire l'affinité varie ce qui permet d'avoir des modulations de l'expression.
- B. **Vrai.**
- C. **Vrai.**
- D. Faux. Elle fait partie des voies de signalisations qui peuvent être activées par les SERM ajoutant un niveau supplémentaire de régulation.
- E. Faux. En 2000 l'isoforme  $\beta$  a bien été mise en évidence permettant d'expliquer l'action des œstrogènes au niveau des vaisseaux et du COEUR.

### QCM n22 : B, C, E

- A. Faux. Il s'agit d'un SERM de deuxième génération, car il a été développé pour éviter les effets secondaires du Tamoxifène.
- B. **Vrai.**
- C. **Vrai.**
- D. Faux. Par rapport au Tamoxifène, on accroit ces effets secondaires.
- E. **Vrai.** Ceci est possible grâce à son action agoniste sur l'os.

### QCM n23 : C

- A. Faux. Les anomalies somatiques ne touchent pas toutes les cellules de l'organisme, mais seulement un groupe de cellules, cependant elles entraînent bien, le plus souvent, une surexpression des récepteurs nucléaires touchés par celles-ci.
- B. Faux. Ce sont les anomalies somatiques qui sont responsables de la survenue des cancers du sein et de prostate.
- C. **Vrai.**
- D. Faux. Le Fulvestran empêche la dimérisation du récepteur aux œstrogènes. Il est utilisé dans le traitement du cancer du sein.
- E. Faux. C'est l'inverse, on utilise en premier lieu le Tamoxifène, et s'il y a échappement au traitement chez la femme ménopausée, dans ce cas on passe au Fulvestran.

### QCM n24 : F

- A. Faux. La production périphérique se situe au niveau de la surrénale. La castration physique (gonades) empêche la production gonadique.
- B. Faux. Elle met en jeu une aromatase.
- C. Faux. Elles peuvent agir plus en aval, notamment en supprimant l'effet des hormones sexuelles au niveau des récepteurs nucléaires des cellules tumorales.
- D. Faux. Malgré un essor de pratiques chirurgicales invasives au début des recherches, on s'accorde désormais à bloquer la production périphérique au niveau des surrénales en bloquant ces dernières par des glucocorticoïdes, ou via des anti-aromatase.
- E. Faux. Les inhibiteurs d'aromatase, utilisés pour freiner la production périphérique d'estrogène, constituent une des dernières avancées très notables. Ils font partie du champ prometteur de la thérapie ciblée.
- F. **Vrai.**

### QCM n25 : B, E

- A. Faux. C'est l'inverse, la 5 alpha réductase active la testostérone en Dihydrotestostérone.
- B. **Vrai.** Le fait d'administrer un agoniste gêne la pulsativité de la LHRH nécessaire à son bon fonctionnement ce qui mène in fine à une inhibition de la sécrétion de LH.
- C. Faux. Le kétoconazole est un antifongique, utilisé pour empêcher la synthèse de testostérone au niveau du testicule même.
- D. Faux. Le Finastéride n'a pas d'action anti androgénique sur les muscles ni sur la libido, contrairement aux anti androgènes qui eux ont une action sur tous les tissus cibles.
- E. **Vrai.**