

TUTORAT UE6 2011-2012 – Pharmacologie

Séance n°5 – Semaine du 26 / 03 / 2012

Paramètres pharmacodynamiques & Recherche clinique *(Histoire des médicaments)* – Petit (+ Blayac)

Séance préparée par la team UE6 + MAPS

Numerus clausus 2011/ 2012 :

Médecine : 209 (répartition Montpellier 2/3, Nîmes 1/3)

Pharmacie : 187

Odontologie : 52

Maïeutique : 66 (répartition Montpellier : 36, Nîmes 30)

QCM n°1 : L'interaction médicament/cible :

- a) doit être spécifique et réversible.
- b) se fait le plus souvent avec une structure protéique et macromoléculaire.
- c) est pertinente en pharmacologie, quelle que soit la cible.
- d) n'est possible que si la cible est un récepteur.
- e) produit l'effet pharmacologique.
- f) Toutes les propositions précédentes sont fausses.

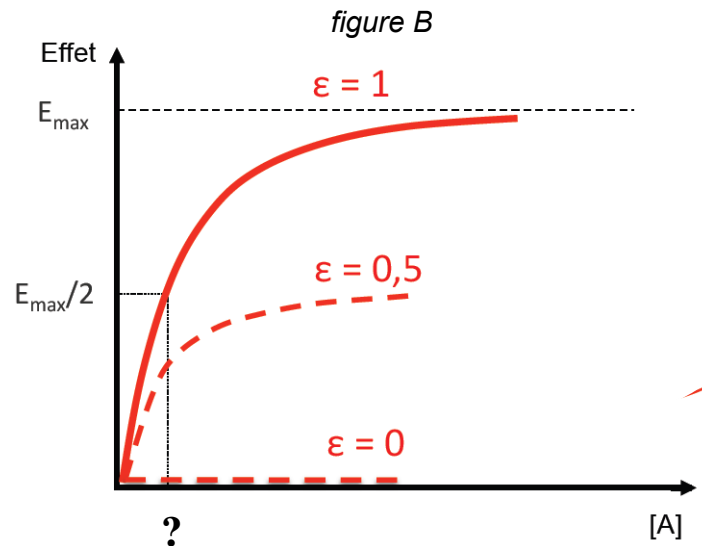
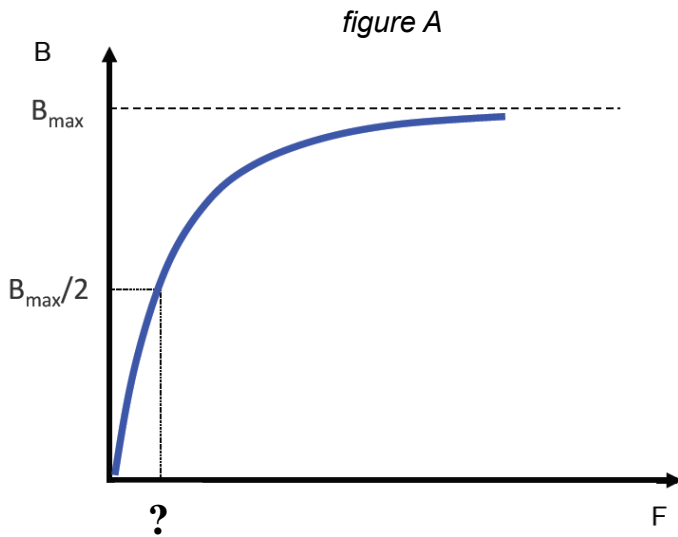
QCM n°2 : Un principe actif agoniste au niveau d'un récepteur :

- a) a une activité intrinsèque : du fait de sa liaison avec le récepteur, il entraîne une réponse biologique.
- b) est utilisé quand il y a une insuffisance de stimulation du récepteur par son ligand naturel.
- c) déclenche une réponse active qui sera activatrice pour la cellule puisque le médicament est un agoniste.
- d) présente une activité intrinsèque et une affinité qui sont déterminées par sa structure chimique.
- e) a une activité intrinsèque qui dépend notamment du changement conformationnel induit par la liaison de l'agoniste sur le récepteur.
- f) Toutes les propositions précédentes sont fausses.

QCM n°3 : L'interaction médicament agoniste récepteur :

- a) résulte de la liaison spécifique du Principe Actif (PA) avec le récepteur.
- b) dépend de l'affinité du PA pour le récepteur.
- c) dépend de la structure chimique du PA.
- d) entraîne un changement de conformation du récepteur.
- e) entraîne forcément une réponse excitatrice.
- f) Toutes les propositions précédentes sont fausses.

QCM n°4 : Associer les caractéristiques qui correspondent à ces deux représentations :



1. courbes d'effet
2. courbes de liaison
3. $B/B_{max} = F / (F + K_d)$
4. $E/E_{max} = A / (A + CE_{50})$
5. $E/E_{max} = \epsilon \cdot A / (A + CE_{50})$
6. ? = K_d
7. ? = CE_{50}
8. hyperbole équilatère
9. phénomène saturable
10. techniques fonctionnelles d'expérimentations
11. techniques biochimiques d'expérimentations

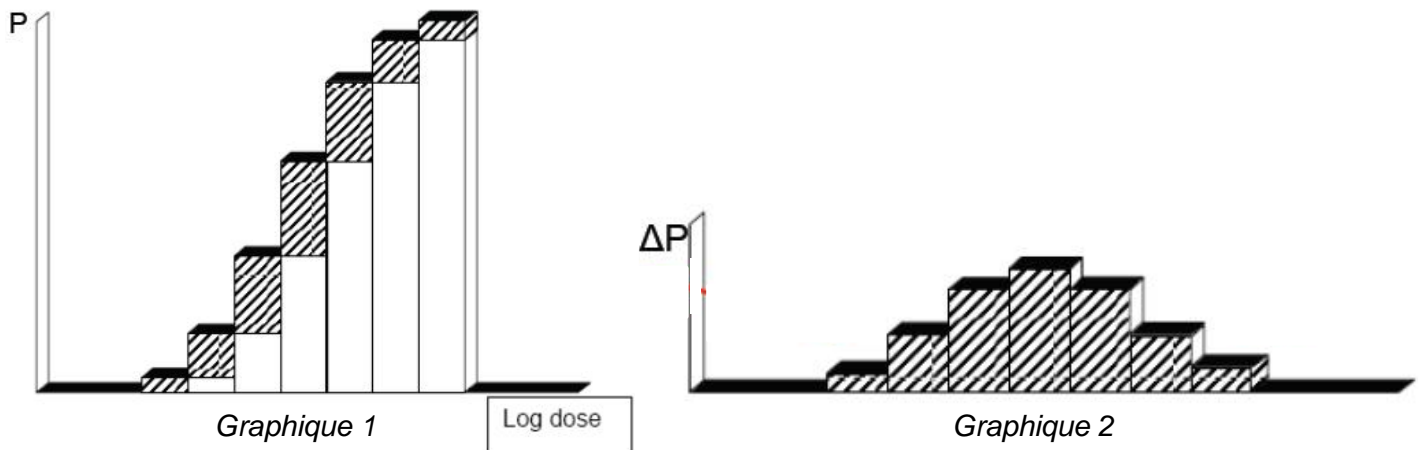
Tableau pour répondre :

A	B

QCM n°5 : Le modèle statistique :

- a) permet l'étude de la relation effet /dose sur une population.
- b) étudie l'évolution de l'effet du principe actif en fonction de la dose administrée.
- c) permet de construire une courbe dont la pente est le reflet de la variabilité de la réponse à différentes doses d'un médicament dans une population.
- d) fonctionne pour des médicaments qui ont un effet "graduel".
- e) étudie une probabilité de réponse : $P_i = r_i/n$ avec r_i = nombre de répondeurs et n = nombre de personnes dans la population.
- f) Toutes les propositions précédentes sont fausses.

QCM n°6 : A propos des graphiques suivants :



- a) le graphique 1 est représentatif de la variabilité pharmacologique dans une population donnée.
- b) sur le graphique 1, les individus de la colonne 5 répondent uniquement à la dose 5
- c) sur le graphique 1, on peut voir que la probabilité de réponse au médicament augmente avec la dose.
- d) le graphique 2 est représentatif de la variabilité de la réactivité pharmacologique dans une population donnée.
- e) sur le graphique 2 les individus situés vers la droite sont hyper réactifs.
- f) Toutes les propositions précédentes sont fausses.

QCM n°7 : La puissance d'un agoniste :

- a) est égale à l'inverse de la concentration inhibitrice à 50%, ou CI 50.
- b) est proportionnelle à son activité intrinsèque : plus un principe actif a une activité intrinsèque ϵ élevée, plus il est puissant.
- c) A1 sera 10 fois plus importante que la puissance d'un agoniste A2 si $CE50_{A1}=10^{-5}M$ et $CE50_{A2}=10^{-4}M$.
- d) jouera sur le choix de la dose unitaire en principe actif car plus un agoniste est puissant, plus il faudra une dose unitaire élevée pour atteindre un effet donné.
- e) peut être exprimé par le pD2, analogue à la notion de pH pour la puissance, qui est égal au logarithme décimal de la puissance ou au logarithme décimal négatif de la CE50.
- f) Toutes les propositions précédentes sont fausses.

QCM n°8 : Un agoniste partiel :

- a) a par définition une activité intrinsèque ϵ inférieure à celle d'un agoniste plein.
- b) peut agir, selon les cas, soit comme un agoniste soit comme un antagoniste.
- c) permettra de diminuer l'activité d'un système non stimulé par un agoniste plein.
- d) sera forcément moins puissant qu'un agoniste plein agissant sur le même site récepteur.
- e) pourra être utilisé si le système est sur-stimulé par un agoniste plein ce qui permettra de diminuer l'activité du système tout en maintenant un effet supérieur à 0.
- f) Toutes les propositions précédentes sont fausses.

QCM n°9 : Notion d'antagonisme :

- a) L'antagonisme compétitif est la liaison de l'antagoniste sur le même site que l'agoniste, il peut être surmonté par excès d'antagoniste.
- b) Lorsqu'un antagoniste se lie sur un site allostérique de celui de l'agoniste, on parle d'antagonisme non compétitif, il est alors insurmontable.
- c) Dans une situation d'antagonisme compétitif entre un agoniste et un antagoniste d'un même récepteur, une augmentation de la concentration de l'antagoniste conduit à un déplacement vers la droite de la courbe concentration-réponse initiale de l'agoniste.
- d) L'effet maximum est toujours atteint pour un antagonisme non compétitif, il suffit pour cela d'augmenter la concentration de l'agoniste.
- e) La liaison de l'antagoniste non compétitif sur son site allostérique entraîne un changement conformationnel de son site et diminue alors l'affinité de l'agoniste pour son site.
- f) Toutes les propositions précédentes sont fausses.

QCM n°10 : D'après le tableau suivant :

Médicament	Cible α : Kd (nmol)	Cible β : Kd (nmol)
A	200	4
B	100	10

- a) La sélectivité d'un médicament est le rapport d'affinité pour deux structures moléculaires avec lesquelles il peut se lier et ainsi interagir.
- b) La sélectivité du médicament A pour la cible β est égale à 50.
- c) La sélectivité du médicament B pour la cible β est égale à 10.
- d) Le médicament A est plus sélectif que le médicament B pour la cible β et son affinité est supérieure.
- e) La tolérance d'un médicament est liée à l'intervalle thérapeutique en rapport avec sa sélectivité.
- f) Toutes les propositions précédentes sont fausses.

QCM n°11 : La recherche clinique ou biomédicale :

- a) est effectuée chez l'animal.
- b) est effectuée avant la recherche fondamentale et l'activité de soin.
- c) est basée sur des textes d'éthiques notamment le code de Nuremberg et la déclaration d'Helsinki.
- d) est basée sur l'exigence du consentement implicite du sujet.
- e) est répertoriée dans les dispositions du 9 août 2004 qui fait suite à la révision de la Loi Huriet-Sérusclat du 20 décembre 1988.
- f) Toutes les propositions précédentes sont fausses.

QCM n°12 : La recherche biomédicale :

- a) comprend des partenaires, notamment les promoteurs qui assurent la direction médicale et scientifique.
- b) nécessite une valeur scientifique du projet.
- c) nécessite le consentement du sujet qui est à recueillir immédiatement après l'information.
- d) oblige le sujet à poursuivre l'expérimentation jusqu'à la fin.
- e) commence seulement lorsqu'elle a obtenu les avis favorables de l'AFSSAPS ainsi que du CPP.
- f) Toutes les propositions précédentes sont fausses.

QCM n°13 : Le placebo :

- a) est un facteur spécifique.
- b) est une forme pharmaceutique qui est en tout point identique au médicament testé.
- c) Le principe de comparaison permet de montrer que la différence observée est liée au seul produit actifs contenu dans le médicament testé en éliminant l'effet placebo.
- d) La technique du double placebo se fait quand le placebo est donné au patient.
- e) Lors d'une comparaison, le placebo est donné au groupe traité.
- f) Toutes les propositions précédentes sont fausses.

QCM n°14 : Test de signification :

- a) il permet de savoir si la différence observée est le fait du hasard ou réelle.
- b) Pour qu'il y ait une différence significative, il faut que le degré de signification p soit supérieur à 0,05.
- c) La puissance d'un essai clinique est son aptitude à mettre en évidence une différence donnée.
- d) Le nombre de sujet est déterminé cliniquement.
- e) Le nombre de sujet dépend uniquement de la taille de la différence escomptée.
- f) Toutes les propositions précédentes sont fausses.

QCM n°15 : A propos du jugement de causalité dans le cadre d'un essai clinique :

- a) Il s'agit de prouver que la différence observée lors d'un essai clinique entre un groupe placebo et un groupe recevant un traitement est due seulement au traitement.
- b) Les biais sont la source permanente de préoccupation dans la construction d'un protocole de recherche clinique et lors de sa mise en œuvre.
- c) Pour obtenir des groupes comparables, on fera une randomisation ce qui permettra à l'investigateur de donner à un patient faiblement malade un placebo et de traiter un patient fortement malade avec le traitement actif.
- d) Lors d'un essai réalisé en double aveugle, le patient ignore la nature du traitement reçu c'est-à-dire qu'il se lancera sans aucune information dans ce protocole.
- e) L'analyse en intention de traiter prend en compte tous les sujets qui ont intégré le protocole d'essai clinique en les analysant dans leur groupe de randomisation.
- f) Toutes les propositions précédentes sont fausses.

QCM n°16 : A propos des plans expérimentaux :

- a) Le plan en groupes parallèles ou cross-over permet de comparer deux groupes (l'un placebo et l'autre témoin) tirés au sort, en double insu.
- b) Lors de la fin de l'essai, on procède seulement en une comparaison de l'effet du traitement par rapport au groupe placebo.
- c) Lors d'un essai en plan croisé les deux groupes essaieront le traitement et le placebo.
- d) Le plan croisé nécessite moins de sujets que le plan parallèle de ce fait il sera moins puissant.
- e) Le plan croisé met plus de temps à être réalisé que le plan parallèle.
- f) Toutes les propositions précédentes sont fausses.

QCM n°17 : La phase I :

- a) est réalisée sur de petits groupes de sujets volontaires malades.
- b) est réalisée uniquement par administration de doses uniques.
- c) évalue la relation dose-effet utile.
- d) évalue la tolérance du médicament en fonction de la dose : dose minimale tolérée, dose maximale active.
- e) C'est lors de cette phase que l'on réalise les études de pharmacocinétique.
- f) Toutes les réponses précédentes sont fausses.

QCM n°18 : La phase IV :

- a) est réalisée après l'obtention de l'AMM pendant une durée déterminée de 5 ans.
- b) permet d'établir définitivement le rapport bénéfice-risque d'un médicament.
- c) permet de réaliser des études sur les populations de malades exclues des essais cliniques comme les femmes enceintes.
- d) C'est lors de la phase IV notamment que l'on réalise la pharmacovigilance.
- e) n'est pas appliquée pour tous les médicaments.
- f) Toutes les réponses précédentes sont fausses.

QCM n°19 : Les différents types d'études :

- a) Les essais cliniques en double insu font partis des études de synthèse.
- b) Les essais cliniques contrôlés en double insu contre placebo conduisent à un plus haut niveau de preuve que les études observationnelles.
- c) Les méta-analyses d'essais sont des analyses bio-statistiques prenant en compte plusieurs essais thérapeutiques.
- d) Les études rétrospectives étudient des séries de cas ainsi que des cohortes.
- e) Lors d'une étude cas témoins, on recherche une exposition antérieure dans un groupe malade et un groupe non malade quelconque.
- f) Toutes les propositions précédentes sont fausses.

QCM n°20 : Les autres types d'études :

- a) Il existe des études interventionnelles qui sont rétrospectives.
- b) Les études cas témoins sont des études qui permettent de rechercher une exposition antérieure dans un groupe de malade et un autre groupe de malade comparables.
- c) Les études observationnelles sont toujours prospectives.
- d) Les études de cohortes sont le suivi des événements dans un groupe exposé et un groupe non exposé.
- e) Les séries de cas sont des études observationnelles descriptives.
- f) toutes les réponses précédentes sont fausses.

ATTENTION : Les QCMs sur le cours de M. Blayac n'ont pas été validés par ce dernier mais nous les avons rédigés dans l'esprit de ce qui a été demandé au concours l'an dernier.

QCM HDM n°1 : Histoire des médicaments dans l'Antiquité :

- a) Un "pharmakon" présente à l'évidence des propriétés biologiques contrairement à un placebo
- b) Hippocrate affirma l'importance de l'expérimentation.
- c) Galien est à l'origine du serment des médecins
- d) La théorie des signatures, élément récurrent dans la littérature chinoise, a été théorisée d'avantage par Avicenne au IV^{ème}-III^{ème} siècle avant J.C.
- e) A l'époque gréco-romaine, on peut voir les prémices d'une démarche scientifique.
- f) Toutes les propositions précédentes sont fausses.

QCM HDM n°2 : Histoire des médicaments au Moyen-Age et à la Renaissance :

- a) Au Moyen-Age, les écrits de l'Antiquité sont préservés intacts dans les monastères
- b) Au Moyen-Age, chrétiens et musulmans ont permis le développement de la chirurgie.
- c) Paracelse rédigea au Moyen-Age le Canon de la Médecine qui fut la base de l'enseignement pendant 5 siècles, du XII^{ème} au XVII^{ème}.
- d) C'est Paracelse qui affirma au XVI^{ème} siècle l'importance de la dose utilisée pour déterminer les effets toxiques et bénéfiques.
- e) Le XIV^{ème} siècle est marqué par l'obtention de nombreux principes actifs comme la morphine ou la codéine.
- f) Toutes les propositions précédentes sont fausses.

QCM HDM n°3 : Histoire des médicaments du XIX^{ème} siècle à nos jours :

- a) L'extraction et la distillation sont des techniques chimiques et physiques qui ont permis l'obtention de principes purs engendrant ainsi un progrès exponentiel de la pharmacologie dès le XIX^{ème} siècle.
- b) Au XIX^{ème} et au début du XX^{ème} siècle, des laboratoires comme Nativelle, Pelletier ou encore Dausse ont été créés souvent à partir d'un seul médicament.
- c) L'école de pharmacologie anglo-saxonne est à l'origine de l'autonomisation de la pharmacologie comme une discipline à part entière au XX^{ème} siècle.
- d) Au début du XX^{ème} siècle, on s'est intéressé sérieusement aux effets indésirables graves des médicaments.
- e) C'est Claude Bernard qui montra l'importance méthodologique du placebo.
- f) Toutes les propositions précédentes sont fausses.