

TUTORAT UE6 2011-2012 – Pharmacologie

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

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

Séance préparée par la team UE6 + MAPS

Attention : errata

QCM 13 item b) : ajouter "**sauf au niveau du principe actif (PA)**" à l'intitulé pour que l'item soit bien **vrai**.

QCM 14 item d) : ajouter "**uniquement**" à l'intitulé pour que l'item soit bien **faux**.

QCM 14 item e) : enlever "**uniquement**" à l'intitulé pour que l'item soit bien **vrai**.

QCM HDM 2 item c) : ajouter "**médical**" à l'intitulé après "à la base de l'enseignement"

QCM n°1 : A, B, E

- a) **Vrai**
- b) **Vrai**
- c) Faux, il faut que la cible ait une pertinence fonctionnelle pour le fonctionnement cellulaire, de façon à ce que le médicament qui va moduler cette cible puisse avoir un effet significatif.
- d) Faux, l'interaction médicament/cible est également possible si la cible est une enzyme, une protéine de transport, etc.
- e) **Vrai**

QCM n°2 : A, B, D, E

- a) **Vrai**
- b) **Vrai**
- c) Faux, la réponse active peut être activatrice ou inhibitrice, mais elle sera la même que celle provoquée par le ligand naturel dans le cas d'un principe actif agoniste.
- d) **Vrai**
- e) **Vrai**, c'est aussi la structure chimique, du fait de la complémentarité structurale, qui va être à la base de l'affinité de la molécule pour le récepteur.

QCM n°3 : A, B, C, D

- a) **Vrai**
- b) **Vrai**
- c) **Vrai**
- d) **Vrai**
- e) Faux, l'interaction médicament récepteur entraîne une réponse **active** mais elle peut être excitatrice ou inhibitrice.

QCM n°4 :

A	B
2	1
3	5
6	7
8	8
9	9
11	10

QCM n°5 : A, C, E

- Vrai**, le modèle statistique est adapté pour une étude sur un groupe d'individus ou d'animaux alors que le modèle physico-chimique permet une étude sur un seul individu.
- Faux, le modèle statistique étudie l'évolution de la probabilité de réponse en fonction de la dose.
- Vrai**, la pente de la courbe obtenue par méthode statistique montre que dans une population les personnes ne répondent pas tous à la même dose d'un médicament, alors que la courbe obtenue par méthode physico chimique montre que pour un individu donné plus on augmente la dose d'un médicament, plus l'effet sera important.
- Faux, le modèle statistique fonctionne pour des médicaments qui ont un effet "binaire" : le médicament fonctionne ou pas pour un dose donnée (il ne peut pas fonctionner que partiellement ou à moitié).
- Vrai**

QCM n°6 : C, D

- Faux, c'est le graphique 2 qui est représentatif de la variabilité pharmacologique dans une population donnée.
- Faux, sur le graphique 1, seule une partie des individus de la colonne 5 répond uniquement à la dose 5 : ce sont ceux représentés par la zone grisée. Tous les autres répondent à des doses moindres (dose 1 au minimum ou dose supérieure) : ce sont ceux représentés par la zone blanche.
- Vrai**
- Vrai**
- Faux, au contraire, les individus situés sur la droite du graphique 2 sont hypo-réactifs car il leur faut une dose forte de médicament pour réagir. Au contraire, les individus situés à la gauche du graphique 2 sont hyper-réactifs, ils seront répondeurs pour une dose même faible de principe actif.

QCM n°7 : C, E

- Faux, la puissance d'un PA est égale à l'inverse de la concentration efficace à 50%, ou CE50, c'est-à-dire l'inverse de la concentration d'agoniste permettant d'obtenir 50% de l'effet maximal.
- Faux, l'activité intrinsèque ϵ d'un principe actif, comprise entre 0 et 1, permet de déterminer si celui-ci est un agoniste plein ($\epsilon=1$), un agoniste partiel ($\epsilon<1<0$) ou un antagoniste ($\epsilon=0$). Un agoniste partiel pourra être plus puissant qu'un agoniste plein, et pourtant son activité intrinsèque sera supérieur : ces deux paramètres ne sont pas liés.
- Vrai**, en effet, puissance = 1 / CE50 donc $\text{puissance}_{(A1)}=10^5$ et $\text{puissance}_{(A2)}=10^4$. Donc on a bien $\text{puissance}_{(A1)} = 10 \cdot \text{puissance}_{(A2)}$.
- Faux, au contraire, plus la puissance sera élevée, moins la dose unitaire nécessaire pour atteindre un effet donnée sera élevée.
ATTENTION : la puissance n'est pas forcément un gage d'amélioration thérapeutique !
- Vrai**, $pD2 = - \log CE50 = \log (1/CE50) = \log (\text{puissance})$.

QCM n°8 : A, B, E

- a) **Vrai**, pour un agoniste plein : $\varepsilon=1$, pour un agoniste partiel : $\varepsilon<1<0$ et pour un antagoniste : $\varepsilon=0$.
- b) **Vrai**
- c) Faux, un agoniste partiel permettra de diminuer l'activité d'un système stimulé par un agoniste plein.
- d) Faux, la puissance et l'activité intrinsèque (qui permet de déterminer si on a affaire à un agoniste plein ou partiel ou à un antagoniste) d'un principe actif sont deux paramètres indépendants.
- e) **Vrai**

QCM n°9 : B, C

- a) Faux, l'antagonisme compétitif est bien la liaison de l'antagoniste sur le même site que l'agoniste, mais il peut être surmonté par un excès d'AGONISTE.
- b) **Vrai**
- c) **Vrai**, de plus, dans le cas d'un antagonisme compétitif, on parle d'antagonisme surmontable car malgré le déplacement vers la droite de la courbe concentration-réponse initiale de l'agoniste, une augmentation de concentration de ce dernier permet d'obtenir le même niveau d'effet que quand il n'y a pas d'antagoniste.
- d) Faux, l'effet maximum n'est pas toujours atteint : il ne l'est que pour l'antagonisme compétitif contrairement à un antagoniste non compétitif.
- e) Faux, la liaison de l'antagoniste non compétitif sur son site allostérique entraîne un changement conformationnel du site de l'AGONISTE, il entraîne en effet une diminution d'affinité de l'agoniste pour le site de liaison qui lui est propre.

QCM n°10 : A, B, C, D, E

- a) **Vrai**, l'affinité est l'inverse du Kd.
- b) **Vrai**, on met au numérateur la cible qui a le plus d'affinité c'est à dire le Kd le plus faible, à savoir pour faire le calcul on fera : $(1/4) / (1/200) = 50$
ATTENTION : la sélectivité s'exprime par rapport à la cible de plus grande affinité.
- c) **Vrai**, on fait de la même façon : $(1/10) / (1/100) = 10$
- d) **Vrai**, mais attention, le médicament le plus sélectif n'est pas toujours le plus affiné.
- e) **Vrai**

QCM n°11 : C, E

- a) Faux, la recherche clinique est effectuée chez (et avec) l'être humain. Cependant, l'expérimentation animale constitue un prérequis fondamental à la recherche clinique ou biomédicale.
- b) Faux, la recherche clinique "est un trait d'union indispensable entre la recherche fondamentale et l'activité de soin". La recherche fondamentale est réalisée en amont, chez l'animal ou dans des systèmes cellulaires et l'activité de soin est réalisée en aval de la recherche clinique.
- c) **Vrai**
- d) Faux, la recherche clinique nécessite un consentement volontaire et explicite du sujet (formulaire)
- e) **Vrai**

QCM n°12 : B

- a) Faux, le promoteur prend la responsabilité administrative de la recherche tandis que l'investigateur assure la direction médicale et scientifique.
- b) **Vrai**
- c) Faux, il y a un délai de réflexion entre l'information du sujet et le recueil de son consentement.
- d) Faux, le volontaire a des droits, il peut retirer son consentement à tout moment sans que cela porte préjudice à la prise en charge dont il va bénéficier.
- e) Faux, la recherche biomédicale doit obtenir l'avis favorable du CPP et l'autorisation de l'AFSSAPS pour commencer.

QCM n°13 : B, C

- a) Faux, le placebo est un facteur non spécifique.
- b) **Vrai**

- c) **Vrai**
- d) Faux, la technique du double placebo se fait quand le placebo ne peut pas être donné au patient pour des raisons éthiques. Le traitement étudié sera comparé au traitement de référence.
- e) Faux, lors d'une comparaison, le placebo est donné au groupe témoin.

QCM n°14 : A, C, E

- a) **Vrai**
- b) Faux, il faut que le degré de signification soit inférieur à 0,05 pour que la différence soit significative.
- c) **Vrai**, la puissance se note $(1-\beta)$, β étant le risque β de ne pas conclure, il est minimisé si l'essai est de forte puissance.
- d) Faux le nombre de sujet nécessaire dépend aussi d'éléments statistiques.
- e) **Vrai**

QCM n°15 : A, B, E

- a) **Vrai**
- b) **Vrai**, en effet, il faut éviter les biais pour que l'on puisse dire que la différence observée lors de l'essai clinique provient uniquement du traitement.
- c) Faux, la randomisation ou tirage au sort permet d'obtenir des groupes comparables, ainsi ce n'est pas l'investigateur qui sélectionne les sujets.
- d) Faux, le patient connaît le protocole global c'est-à-dire qu'il y a un groupe placebo et un groupe traité, toutefois il ne saura pas dans quel groupe il sera affecté pour éviter les biais.
- e) **Vrai**, biais d'attrition= personnes qui ont abandonné l'essai clinique (par exemple pour effets secondaires). De ce fait l'analyse en intention de traiter est beaucoup plus rigoureuse que l'analyse per-protocole qui n'analyse que les personnes qui ont été traitées comme le prévoyait le protocole.

QCM n°16 : C, E

- a) Faux : le cross-over est synonyme du plan croisé, le reste de l'item est vrai.
- b) Faux : il faut lever le double insu et valider le fait que les groupes étaient comparables faute de quoi l'essai ne serait pas bon.
- c) **Vrai** : lors d'une première phase on définit un premier groupe qui prendra le traitement et qui lors d'une deuxième phase prendra le placebo. En même temps il y aura un deuxième groupe qui dans un premier temps prendra le placebo puis le traitement dans un second temps.
- d) Faux : Il y aura la même puissance.
- e) **Vrai** : en effet il y a deux phases.

QCM n°17 : E

- a) Faux, les études cliniques de phase I sont réalisées sur de petits groupes de volontaires sains.
- b) Faux, les études cliniques de phase I sont réalisées par administration de doses uniques ou doses répétées sur des durées **brèves**.
- c) Faux, la relation dose-effet utile (car on peut parler de relation dose-effet indésirable) est réalisée en phase II.
- d) Faux, la phase I évalue la tolérance du médicament en fonction de la dose et permet ainsi de déterminer la **dose minimale active** et la **dose maximale tolérée**
- e) **Vrai**

QCM n°18 : C, D

- a) Faux, les études de phase IV sont réalisées après obtention de l'AMM pendant toute la "durée de vie" du médicament.
- b) Faux, le rapport bénéfice / risque d'un médicament est évolutif, il n'est pas définitivement établi après la phase III et peut être réévalué n'importe quand après la mise sur le marché du médicament à l'occasion d'une étude de phase IV.
- c) **Vrai**
- d) **Vrai** ATTENTION, il y a aussi pharmacovigilance avant obtention de l'AMM !!!
- e) Faux, la phase IV est appliquée pour tous les médicaments.

QCM n°19 : B, C

- a) Faux, les essais cliniques en double insu font partis des études interventionnelles.
- b) **Vrai**, lors des études observationnelles il n'y a pas de contrôle des différents paramètres.
- c) **Vrai**
- d) Faux, les études rétrospectives étudient des séries de cas et des études cas témoins, ce sont les études prospectives qui étudient les cohortes.
- e) Faux, lors d'une étude cas témoins, il faut que les deux groupes ("malades" et "non malades") soient comparables.

QCM n°20 : D, E

- a) Faux, les études interventionnelles sont prospectives : ce sont des essais cliniques contrôlés randomisés en double insu.
- b) Faux, les études cas témoins sont des études qui permettent de rechercher une exposition antérieure dans un groupe de malade et un groupe non malade comparables.
- c) Faux, les études observationnelles peuvent être prospectives (cohortes) ou rétrospectives (série de cas, étude cas témoin).
- d) **Vrai**
- e) **Vrai**

ATTENTION : Les QCMs sur le cours de M. Blayac et leur correction 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 :

- a) voir diapo **3**
- b) voir diapo **6**
- c) voir diapo **5**
- d) voir diapo **5**
- e) voir diapo **5**

QCM HDM n°2 :

- a) voir diapo **7**
- b) voir diapo **7**
- c) voir diapo **10**
- d) voir diapo **10**
- e) voir diapo **12**

QCM HDM n°3 :

- a) voir diapo **11**
- b) voir diapos **12** et **19**
- c) voir diapo **15**
- d) voir diapo **22**
- e) voir diapo **15**