

TUTORAT UE 6 2013-2014 – Pharmacologie

CORRECTION Séance n°5 – Semaine du 24/03/2014

Paramètres pharmacodynamiques – Recherche clinique – Pharmaco-épidémiologie

Petit

QCM n°1 : A, E

- A. **Vrai.**
- B. Faux, l'activité de l'agoniste est une activité intrinsèque.
- C. Faux, la réponse est active et elle peut être excitatrice ou inhibitrice.
- D. Faux, l'affinité du ligand pour le récepteur dépend de sa structure chimique.
- E. **Vrai.**

QCM n°2 : B, C, D, E

- A. Faux, l'effet quantal correspond au mode binaire.
- B. **Vrai.**
- C. **Vrai.**
- D. **Vrai.**
- E. **Vrai.**

QCM n°3 : A, B, D

- A. **Vrai**, l'effet d'un agoniste est fonction du taux d'occupation des récepteurs :
 $E / E_{\max} = f [(AR) / (R)_T]$.
- B. **Vrai.**
- C. Faux, l'effet de l'agoniste en fonction de sa concentration est représenté graphiquement par une hyperbole. La concentration n'est donc pas directement proportionnelle à l'effet.
 $E_{\max} / 2$ est atteint pour une concentration en agoniste égale à CE_{50} , mais E_{\max} sera atteint à 5% près pour une concentration en agoniste égale à 5 fois la CE_{50} .
- D. **Vrai**, l'effet est directement proportionnel à l'activité intrinsèque et l'activité intrinsèque d'un agoniste partiel est inférieure à celle d'un agoniste plein.
- E. Faux, à partir d'une concentration seuil en agoniste l'effet va plafonner. L'effet dépend du taux d'occupation des récepteurs qui est lui-même limité par le nombre de récepteur.

QCM n°4 : B, C, D

- A. Faux, puissance et activité intrinsèque ne sont pas liées. Un agoniste peut avoir une activité intrinsèque inférieure à un autre tout en ayant une puissance supérieure et inversement.
- B. **Vrai**, la puissance est égale à $1 / CE_{50}$.
- C. **Vrai**, la puissance varie ($1 / CE_{50}$) comme l'affinité ($1 / K_D$) puisque la CE_{50} varie comme le K_D , l'effet dépendant de l'occupation des récepteurs.
- D. **Vrai.**
- E. Faux, les valeurs de la puissance et de l'affinité ne sont pas strictement identiques. Leurs valeurs ne sont assimilables que si on postule qu'il y a une stricte proportionnalité entre effet et liaison et que l'effet maximum résulte de l'occupation de la totalité des récepteurs.

QCM n°5 : B, C, E

- A. Faux, la buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs aux morphiniques.
- B. **Vrai.**
- C. **Vrai.**
- D. Faux, en utilisant un agoniste partiel en même temps que l'agoniste plein (la morphine), l'effet analgésique diminuera jusqu'à atteindre l'effet de l'agoniste partiel.
- E. **Vrai.**

QCM n°6 : A, C, D, E

- A. **Vrai.**
- B. Faux, lors d'un antagonisme non compétitif, la courbe effet/concentration ne conserve pas la même forme et n'est pas seulement déplacée à droite ou à gauche mais plus "vers le bas". En revanche, lors d'un antagonisme compétitif, la courbe sera déplacée vers la droite.
- C. **Vrai.**
- D. **Vrai.**
- E. **Vrai.**

QCM n°7 : B, D, E

- A. Faux, elle est utile pour choisir la dose permettant le maximum d'effet pour un minimum d'effets indésirables. Elle permet ainsi d'optimiser le rapport bénéfices/risques.
- B. **Vrai.**
- C. Faux, la marge thérapeutique est dite "étroite" si les concentrations toxiques sont proches des concentrations thérapeutiques, c'est-à-dire que la limite entre dose trop faible/idéale/trop importante est faible.
- D. **Vrai.**
- E. **Vrai.**

QCM n°8 : A, D

- A. **Vrai**, on étudie la régulation des récepteurs lorsqu'il y a une activation continue ou un blocage soutenu de ceux-ci.
- B. Faux, la cellule réagit de façon opposée (phénomène de contre régulation) à ce qu'on lui impose. Donc, pour avoir une désensibilisation du système d'écoute de la cellule, il faut une activation continue.
- C. Faux, lors d'une activation continue on pourra observer une atténuation de la réponse pharmacologique due à une diminution du nombre de récepteurs ou due à un découplage fonctionnel.
- D. **Vrai**, l'hypersensibilisation est aussi appelée *up regulation*.
- E. Faux, si on arrête brusquement la prise d'un médicament antagoniste, on se retrouve avec un nombre de récepteurs plus important qu'initialement (le nombre de récepteurs ayant augmenté lors du traitement avec l'antagoniste). Le système pourra ainsi être sur-activé et on aura un risque de stimulation excessive. Dans le cas des bêtabloquants on risque une stimulation sympathique excessive avec possibilité d'accident cardiaque grave.

QCM n°9 : C, D

- A. Faux, la recherche clinique est effectuée chez et avec l'Homme. La recherche pré-clinique est effectuée *in vivo* chez l'animal et *in vitro* (on peut étudier des cellules humaines en pré-clinique).
- B. Faux, l'animal est effectivement un modèle insuffisant dans la recherche biomédicale car on ne peut extrapoler un résultat obtenu chez l'animal à l'Homme mais les études sur les animaux sont néanmoins des pré-requis fondamentaux.
- C. **Vrai**, elle permet de mettre au point de nouvelles stratégies diagnostiques et thérapeutiques ; ces stratégies thérapeutiques pouvant être préventives.
- D. **Vrai**, c'est la définition de la médecine fondée sur la preuve.
- E. Faux, la recherche clinique mêle des valeurs éthiques et scientifiques et nécessite des démonstrations scientifiques.

QCM n°10 : A, C

- A. **Vrai.**
- B. Faux, la Loi Jardé n'est pas appliquée car les décrets sont en attente de parution.
- C. **Vrai.**
- D. Faux, le CPP donne un "avis" et pas une "autorisation". Néanmoins, il faut obligatoirement que l'avis rendu soit favorable pour que l'étude puisse commencer.
- E. Faux, le texte de référence le plus récent est la déclaration d'Helsinki (1964).

QCM n°11 : A, C, D

- A. **Vrai.**
- B. Faux, ce sont les promoteurs qui sont chargés d'assurer le financement et la gestion de la recherche.
- C. **Vrai.**
- D. **Vrai.**
- E. Faux, les investigateurs sont les seuls chargés du recrutement et du suivi des sujets volontaires.

QCM n°12 : B, C, E

- A. Faux, le CPP donne un "avis" et pas une "autorisation". Néanmoins, il faut obligatoirement que l'avis rendu soit favorable pour que l'étude puisse commencer.
- B. **Vrai.**
- C. **Vrai.**
- D. Faux, les CPP sont des commissions régionales ou inter-régionales mais pas nationales et encore moins internationales.
- E. **Vrai.**

QCM n°13 : A, B

- A. **Vrai.**
- B. **Vrai**, la relation médecin-malade est un facteur non pharmacologique pouvant influencer sur l'action thérapeutique d'un médicament. Ce paramètre fait donc partie de l'effet placebo.
- C. Faux, pour prouver l'efficacité d'un médicament, il faut établir la liaison entre son action pharmacologique et la probabilité de guérison.
- D. Faux, c'est lors de la phase III des essais cliniques que l'on cherche à prouver l'efficacité thérapeutique.
- E. Faux, l'action thérapeutique d'un médicament connaît des variabilités interindividuelles.

QCM n°14 : A, C, E

- A. **Vrai**, les trois grands piliers méthodologiques des essais cliniques sont le principe de comparaison, le test de signification et le jugement de causalité.
- B. Faux, il consiste à comparer un groupe traité à un groupe témoin qui peut aussi être appelé "*control group*".
- C. **Vrai.**
- D. Faux, la méthode de comparaison n'est pas suffisante pour attribuer la différence de résultats obtenue entre les deux groupes comparés au seul traitement ; il est aussi nécessaire d'avoir recours au jugement de causalité.
- E. **Vrai.**

QCM n°15 : C, E

- A. Faux, le risque β est le risque de ne pas conclure à tort et la puissance $1-\beta$ est l'aptitude à mettre en évidence une différence donnée.
- B. Faux, plus l'essai est puissant, plus il sera capable de mettre en évidence une différence donnée.
- C. **Vrai.**
- D. Faux, lorsqu'on démarre un essai, tout doit avoir été défini au préalable dans le protocole.
- E. **Vrai**, il peut exister des critères de jugement secondaires.

QCM n°16 : F

- A. Faux, il correspond au fait que la différence observée entre les deux groupes de patients puisse être attribuée au traitement et qu'elle est donc bien réelle et ainsi non due au hasard.
Jugement de causalité = rapporter la différence à sa cause.
- B. Les biais peuvent se retrouver à toutes les étapes du protocole.
- C. Faux, ce sont les biais de sélection qui interviennent au niveau du recrutement des sujets. Les biais d'attrition correspondent aux données manquantes et perdus de vue.
- D. Faux, c'est le seul moyen pour obtenir des groupes de sujets comparables ainsi que d'éviter les risques de biais de sélection.
- E. Faux, la constitution d'un échantillon de patients se définit selon des critères définis a priori.
- F. **Vrai.**

QCM n°17 : B, C, D

- A. Faux, c'est lors d'un plan croisé que chaque sujet est son propre témoin.
- B. **Vrai.**
- C. **Vrai.**
- D. **Vrai.**
- E. Faux, le plan le plus fréquemment utilisé est le plan en groupes parallèles.

QCM n°18 : A, E

- A. **Vrai.**
- B. Faux, la phase I n'est pas toujours réalisée sur des volontaires sains car certains traitements ont un rapport bénéfices/risques trop faible pour être administrés sans risque à des individus sains. C'est le cas des chimiothérapies par exemple pour lesquelles il sera nécessaire de tester le traitement sur des personnes malades dès la phase I.
- C. Faux, la première dose administrée au sujet correspond à la dose sans effet toxique ou secondaire déterminée chez l'espèce animale la plus sensible et divisée par un facteur de sécurité.
- D. Faux, le paramètre recherché lors de la phase I est la dose maximale tolérée.
- E. **Vrai.**

QCM n°19 : B, C, D

- A. Faux, la phase IV débute après l'obtention de l'AMM.
- B. **Vrai**, ce sont des essais pragmatiques.
- C. **Vrai.**
- D. **Vrai.**
- E. Faux, c'est la phase III qui a pour but d'obtenir une preuve d'efficacité thérapeutique puisqu'en phase IV le médicament est déjà commercialisé. Il peut néanmoins y avoir en phase IV des études portant sur l'efficacité thérapeutique d'un médicament pour une indication donnée.

QCM n°20 : A, B, D, E

- A. **Vrai.**
- B. **Vrai**, on étudie l'exposition antérieure à un ou plusieurs facteurs.
- C. Faux, on ne peut pas calculer l'incidence parce qu'on n'effectue pas de suivi de la population.
- D. **Vrai**, le rapport de cote est le rapport de la cote d'un ensemble pour un événement donné et de la cote d'un autre ensemble pour un même événement. À savoir que si la fréquence de l'évènement est faible, le rapport des cotes peut approximer le risque relatif.
- E. **Vrai** car on cherche un lien entre la survenue d'un événement et une caractéristique de la population.

QCM n°21 : A, E

- A. **Vrai.**
- B. Faux, il reflète mal l'impact clinique réel, le RR n'est pas la preuve d'un lien causal.
- C. Faux, il peut s'approximer par le rapport de cotes (odds ratio) si la fréquence de l'évènement est faible.
- D. Faux, si l'intervalle de confiance contient la valeur 1 alors il n'y a pas de relation statistique.
- E. **Vrai.**

QCM n°22 : A, B, C, D, E

- A. **Vrai.**
- B. **Vrai.**
- C. **Vrai.**
- D. **Vrai.**
- E. **Vrai.**