



TUTORAT UE 6 2014-2015

CORRECTION - Concours blanc n°2

23, 24 et 25 avril 2015

QCM n°1 : B, D

- A. Faux. Ce sont sur les plaques sumériennes, retrouvées en Mésopotamie et datant de -2200 que l'on a retrouvé les premières préparations. Elles étaient faites à base de végétaux et d'organes d'animaux. Le papyrus d'Ebers, lui, est moins ancien, datant de -1550.
- B. **Vrai**. Notamment à base de foie d'animaux et de saule ou de scille.
- C. Faux. On ne retrouve pas de chloroforme, qui a été synthétisé qu'en 1831 par Soubeiran.
- D. **Vrai**. On retrouve la vitamine A dans le foie des animaux utilisés et l'indication était l'amélioration de la vision nocturne.
- E. Faux. C'est de l'acide salicylique que l'on retrouve dans le saule (visée antalgique). L'acide acétylsalicylique, lui, ne sera synthétisé qu'en 1853 par Gerhardt.

QCM n°2 : A, B, C, D

- A. **Vrai**. A partir du saule, qui y est mentionné.
- B. **Vrai**. A travers l'extraction de la salicine en 1825.
- C. **Vrai**. Avec la synthèse de l'acide salicylique et de l'acide acétylsalicylique.
- D. **Vrai**. Avec le brevet sur l'aspirine obtenu en 1899. En effet, ce brevet, initialement allemand, est devenu caduc avec le traité de Versailles, faisant ainsi tomber l'aspirine dans le domaine public.
- E. Faux. L'histoire de l'aspirine est ancienne et ne permet pas d'illustrer la pertinence des méthodes actuelles de sélection des substances médicamenteuses (comme le screening orienté par exemple).

QCM n°3 : A, E

- A. **Vrai**. Au contraire de la définition du médicament par composition, qui est une notion franco-française.
- B. Faux. Il s'agit de « *toute substance ou composition **présentée comme** possédant des propriétés préventives ou curatives à l'égard des maladies humaines ou animales* ». L'action pharmacologique réelle du produit n'intervient pas dans cette définition.
- C. Faux. « *à l'égard des maladies humaines ou animales* »
- D. Faux. Seule la revendication de l'industriel est prise en compte dans cette définition. Ici, il est fait référence à la définition du médicament par composition.
- E. **Vrai**. Alors qu'un indice explicite suffira pour requalifier le produit frontière en médicament par présentation, il faudra en revanche un faisceau d'arguments implicites.

QCM n°4 : B, C, D, E

- A. Faux. Les produits frontières ne font pas l'objet d'une définition européenne contrairement aux médicaments.
- B. Vrai. Comme par exemple les cosmétiques, les dispositifs médicaux ou les compléments alimentaires.
- C. Vrai. L'ensemble de la réglementation pharmaceutique devra alors s'appliquer.
- D. Vrai. Par atteinte du monopole pharmaceutique.
- E. Vrai.

QCM n°5 : A, C

- A. Vrai.
- B. Faux. Ce sont des produits résultant exclusivement d'un procédé industriel.
- C. Vrai. D'après la définition des spécialités, les spécialités doivent être mises sur le marché avec une dénomination spéciale qui pourra être soit une dénomination de fantaisie, soit une DCI.
- D. Faux. Par exemple, les spécialités englobent les génériques, qui ne sont que des copies de médicaments déjà sur le marché, donc, non innovants.
- E. Faux. Les spécialités innovantes sont protégées par un brevet et éventuellement un CCP, mais à durée déterminée. A échéance, la spécialité va tomber dans le domaine public et donc, la commercialisation de génériques sera possible.

QCM n°6 : A, B

- A. Vrai.
- B. Vrai.
- C. Faux. La modernisation du screening est liée à une robotisation, qui a permis d'accélérer le développement de nouvelles molécules : c'est le criblage *in vitro* haut débit.
- D. Faux. La QSAR (Quantification des Relations Structure-Activité) se fait lors de l'optimisation, dans la phase de recherche.
- E. Faux. Ce moyen de recherche est une méthode *in silico* (sur ordinateur), et non *in vitro*.

QCM n°7 : A, B, C, E

- A. Vrai. En effet la phase de production industrielle est précédée d'une phase d'élaboration. Lors de cette phase d'élaboration on associe un PA avec un ou des excipients afin d'obtenir une forme pharmaceutique. On obtient alors des lots d'essais. Par la suite, on passe en lots pilotes cliniques où la formulation peut encore varier selon l'expérimentation clinique. Enfin, on se met d'accord sur une formulation définitive et on passe en lots industriels.
- B. Vrai. La production industrielle intervient après la production de lots cliniques, elle-même intervenant après la production de lots d'essais.
- C. Vrai. La taille du lot n'influence pas sur la qualité de celui-ci. De nombreux contrôles qualité y veille.
- D. Faux. Elle est soumise aux bonnes pratiques de production.
- E. Vrai. Dans l'ordre : livraison, réception, étiquetage, prélèvement, quarantaine, contrôle, stockage des matières premières.

QCM n°8 : A, C

- A. Vrai. Cf. article 5124-2 du code de la SP.
- B. Faux. Ce sont les laboratoires pharmaceutiques qui distribuent aux dépositaires.
- C. Vrai.
- D. Faux. Les seuls établissements pouvant délivrer des médicaments directement aux patients sont les hôpitaux/cliniques et les officines.
- E. Faux. Pour importer ou exporter des lots de médicaments, il faut obtenir une réponse positive du contrôle qualité.

QCM n°9 : D, E

- A. Faux. Cette définition correspond à la galénique/bio-pharmacie. La pharmacocinétique est l'étude du devenir du médicament dans l'organisme après administration à l'homme ou à l'animal.
- B. Faux. La pharmacocinétique prend bien en compte un paramètre de vitesse mais cette définition est encore relative à la galénique/bio-pharmacie.
- C. Faux. Cette définition correspond à la pharmacodynamie. En pharmacocinétique nous étudions la relation entre la concentration en principe actif dans l'organisme et le temps.
- D. **Vrai.** A savoir que l'élimination comprend la métabolisation et l'excrétion.
- E. **Vrai.** En effet la pharmacocinétique s'intéresse au devenir du principe actif dans l'organisme, donc aux potentiels métabolites.

QCM n°10 : A, B, E

- A. **Vrai.** En effet, dès le développement pré-clinique on s'intéresse aux propriétés pharmacocinétiques d'un principe actif avec l'étude par exemple de la pharmacocinétique *in vitro* ou la pharmacocinétique animale.
- B. **Vrai.** Selon la forme galénique la pharmacocinétique varie : exemple des comprimés gastro-résistants.
- C. Faux. Les propriétés pharmacocinétiques influencent beaucoup les modalités de prise du médicament : exemple des tétracyclines et du lait.
- D. Faux. Les propriétés pharmacocinétiques varient d'un patient à l'autre selon l'âge, le poids... On parle de variabilité inter-individuelle.
- E. **Vrai.** Le RCP mentionne les paramètres pharmacocinétiques d'un médicament mais aussi sa forme galénique, sa DCI, ses propriétés pharmacothérapeutiques...

QCM n°11 : F

- A. Faux. Si l'effet de premier passage d'un médicament pris par voie orale est important alors sa biodisponibilité absolue sera diminuée (par rapport à ce même médicament pris par un bolus IV).
- B. Faux. Selon ses propriétés physico-chimiques, un principe actif sera par exemple plus ou moins absorbé, donc sa biodisponibilité absolue en dépend.
- C. Faux. Lors d'une pharmacocinétique dite linéaire la dose administrée ne fait pas varier les paramètres pharmacocinétiques tels que la biodisponibilité ou la clairance.
- D. Faux. La biodisponibilité absolue d'un 100mg d'une molécule prise par bolus IV sera de 100%, la biodisponibilité absolue de 100mg de cette même molécule prise par comprimé oral pourra être de 65% (ou autre).
- E. Faux. La voie de référence pour la biodisponibilité absolue est la voie IV.
- F. **Vrai.**

QCM n°12 : A, D

- A. **Vrai.**
- B. Faux. Le volume de distribution correspond à la quantité totale de principe actif dans l'organisme sur la concentration plasmatique. Ce volume est exprimé en l/kg.
- C. Faux. Le logP quantifie la lipophilie d'un principe actif. Or on sait que plus un principe actif est lipophile, plus il diffusera dans les tissus et plus le volume de distribution sera grand. Le Vd dépend donc du logP.
- D. **Vrai.** Les héparines, qui possèdent un haut poids moléculaire, ne diffusent que très peu dans les tissus et restent surtout dans le sang ($V_d = 0.05$ de l/kg). A contrario, la Morphine, beaucoup plus lipophile, va se distribuer dans les tissus ($V_d = 2$ l/kg).
- E. Faux. Si on est en présence de molécules très lipophiles, étant fortement stockées dans les tissus, on peut avoir affaire à des $V_d > 100$ l/kg. Ceci est possible car le volume de distribution est un volume fictif pouvant être supérieur au volume total de l'organisme.

QCM n°13 : A, B, E

- A. **Vrai.**
- B. **Vrai.**
- C. Faux. L'effet d'un principe actif finit par atteindre une valeur seuil maximale (E_{max}), il ne croît pas indéfiniment lorsqu'on augmente la concentration en principe actif.
- D. Faux. L'effet d'un principe actif et sa puissance n'ont rien à voir ! Efficacité et puissance sont deux grandeurs qui peuvent varier en sens inverse. De plus, il n'existe pas de relation de proportionnalité entre ces deux grandeurs puisque les courbes Concentration-Effet sont d'allure sigmoïde.
- E. **Vrai.**

QCM n°14 : C, D

- A. Faux. C'est l'effet d'une substance pharmacologique agoniste d'un récepteur qui varie en fonction de son activité intrinsèque. L'activité intrinsèque d'un antagoniste est toujours égale à 0.
- B. Faux. Lors d'un antagonisme compétitif, le pA_2 (puissance de l'agoniste) correspond à la concentration molaire de l'antagoniste qui oblige à doubler la concentration de l'agoniste pour obtenir le même effet. Or, comme pour un agoniste, la puissance ne détermine pas complètement l'effet de la substance pharmacologique.
- C. **Vrai.**
- D. **Vrai.** On utilise par exemple la naloxone (antagoniste du récepteur à la morphine) en cas d'intoxication à la morphine.
- E. Faux. L'effet placebo peut être défini comme un effet thérapeutique, non pharmacologique, relevant de processus neurophysiologiques où participent de nombreux facteurs contextuels liés à l'administration du médicament. Ce n'est donc pas l'effet d'une substance pharmacologique antagoniste d'un récepteur qui l'explique, puisqu'il peut être présent lors de l'administration de tout médicament à l'Homme.

QCM n°15 : D

- A. Faux. Les médicaments agonistes des récepteurs beta-adrénergiques sont indiqués dans le traitement de l'asthme.
- B. Faux. Les médicaments inhibant la recapture de la sérotonine sont indiqués dans le traitement de la dépression.
- C. Faux. Les médicaments inhibant les canaux sodiques sont des anesthésiques locaux.
- D. **Vrai.** Ces médicaments permettent de diminuer la contractilité vasculaire.
- E. Faux. Les médicaments antagonistes des récepteurs muscariniques de l'acétylcholine sont indiqués dans le traitement de l'asthme.

QCM n°16 : B, D

- A. Faux. Il implique des récepteurs couplés aux protéines G de type G_i/o .
- B. **Vrai.**
- C. Faux. Il implique une ouverture de canaux potassiques et une fermeture de canaux calciques.
- D. **Vrai.** Les endorphines sont des ligands endogènes de ces récepteurs.
- E. Faux. Il implique une diminution du taux d'AMPc qui induit une baisse d'activation de la PKA.

QCM n°17 : A, B, D, E

- A. **Vrai.**
- B. **Vrai.**
- C. Faux. Une vaso-relaxation peut être induite suite à l'activation de la guanylate cyclase par le NO.
- D. **Vrai.**
- E. **Vrai.** La trinitrine est utilisée dans le traitement de l'angine de poitrine ou angor.

QCM n°18 : A, E

- A. **Vrai.**
- B. Faux. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ont un effet anti-hypertenseur.
- C. Faux. Les médicaments dont le suffixe est *-sartan* sont des antagonistes du récepteur de l'angiotensine 2. Ils ont un effet anti-hypertenseur.
- D. Faux. L'hypercholestérolémie peut être traitée par des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase.
- E. **Vrai.** Ces médicaments sont des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase.

QCM n°19 : E

- A. Faux. Le tamoxifène est antagoniste du récepteur des estrogènes au niveau de l'épithélium mammaire, mais agoniste au niveau d'autres tissus comme l'os et l'endomètre.
- B. Faux. Le raloxifène est une antagoniste du récepteur des estrogènes au niveau de l'utérus.
- C. Faux. Le tamoxifène est un agoniste du récepteur des estrogènes au niveau de l'utérus.
- D. Faux. Le tamoxifène est un antagoniste du récepteur des estrogènes au niveau du sein. C'est pour cette raison qu'il est utilisé dans le traitement du cancer du sein hormonodépendant.
- E. **Vrai.**

QCM n°20 : B, C, D

- A. Faux. Les essais cliniques de phase 1 se font après les expérimentations sur l'animal (qui elles sont des essais préliminaires), en effet on effectue des essais sur les animaux avant de les expérimenter chez l'homme. Elle correspond à une phase d'exploration pharmacologique.
- B. **Vrai.** Ils sont donc très importants. A noter qu'au fur et à mesure des phases, on devra répondre aux principes de sécurité par la maîtrise et la progressivité de l'exposition, en termes de doses, d'effets et de durée.
- C. **Vrai.** Ils seront réalisés sur un petit groupe de sujet volontaires sains sauf si il y a un risque de toxicité élevée, par exemple pour un anticancéreux, auquel cas on les réalisera sur des patients malades.
- D. **Vrai.** Ils visent à évaluer la tolérance en fonction de la dose et donc également à définir la dose minimale active.
- E. Faux. Ils seront réalisés sur un petit groupe de sujets volontaires sains appelé échantillon (tiré au sort). Les résultats observés pourront être extrapolés à la population.

QCM n°21 : B, C

- A. Faux. La différence observée est dite significative quand $p < 0,05$, p étant la probabilité qu'une différence soit due aux fluctuations d'échantillonnage. Donc la probabilité de fluctuation d'échantillonnages n'a pas besoin d'être nulle pour être significative.
- B. **Vrai.**
- C. **Vrai.**
- D. Faux. Cela ne signifie pas que la différence est nécessairement attribuable au traitement expérimental, elle pourrait être le fruit d'une erreur systématique (=biais). Le lien causal avec le traitement devra être établi par ailleurs pour stipuler que la différence est attribuable au traitement expérimental.
- E. Faux. Une différence non statistiquement significative peut signifier que la différence que l'on a tenté de démontrer n'est en fait pas réelle en terme statistique.

QCM n°22 : B, C, D

- A. Faux. Elles ne sont pas une alternative, mais elles sont complémentaires des essais cliniques et visent à mieux connaître les médicaments dans leurs rapports avec la santé publique.
- B. **Vrai.**
- C. **Vrai.**
- D. **Vrai.**
- E. Faux. Ces études permettent d'étudier l'efficacité d'un médicament sur des critères cliniques forts, notamment de morbidité ou de mortalité. Cela ne signifie pas nécessairement que l'on obtiendra la preuve scientifique de l'efficacité du médicament. Il faudra pour cela établir la causalité entre le médicament et les critères cliniques forts observés.

QCM n°23 : A, B, C

- A. **Vrai.** Iatrogène signifie que cela a été provoqué par un acte de soin, une prise de médicament; en effet le fait de prendre plusieurs médicaments pour traiter plusieurs pathologies en même temps peut être à l'origine d'interactions médicamenteuses pouvant être contraignantes pour les patients.
- B. **Vrai.** Si la posologie n'est pas adaptée cela peut entraîner l'accumulation de métabolites actifs pouvant être toxiques pour le rein.
- C. **Vrai.** Les médicaments liposolubles peuvent rester « stockés » dans les tissus adipeux et donc s'y accumuler.
- D. Faux. Aucune modification de la quantité résorbée n'est observée.
- E. Faux. Une molécule à demi-vie intermédiaire devra être choisie. En effet chez les personnes âgées, il y a une augmentation de la sensibilité des récepteurs aux benzodiazépines, ce qui peut entraîner des effets indésirables.

QCM n°24 : A, C, E

- A. **Vrai.** Le médecin traitant a un rôle important dans la bonne pratique de l'observance.
- B. Faux. La mise en place de mesures hygiéno-diététiques peut être bénéfique voire nécessaire dans le cadre de certains traitements (diabète, obésité).
- C. **Vrai.** Il est important que le patient soit correctement informé et éduqué sur les modalités de prise de son traitement afin de bien le suivre.
- D. Faux. Le fait que l'entourage du patient ait également connaissance de la pathologie joue sur l'observance : explications, rappel de prise du traitement, compréhension de l'état psychologique de la personne...
- E. **Vrai.** Certaines personnes trouvant leur traitement trop long et contraignant auront tendance à arrêter de le prendre, alors que s'il est sujet à réévaluation et allégé : certains médicaments peuvent être retirés de la prescription ou remplacés par des associations de médicaments (2 en 1 dans un comprimé), il sera mieux suivi.

QCM n°25 : C, D

- A. Faux. Il a des propriétés agonistes sur les récepteurs opioïdes.
- B. Faux. Les effets indésirables sont dans la rubrique 4.8.
- C. **Vrai.**
- D. **Vrai.**
- E. Faux. C'est l'hyponatémie qui est un effet attendu au sens des propriétés du principe actif d'inhibiteur de la recapture de la sérotonine.