

# TUTORAT UE 6 2012-2013 – Pharmacologie

## CORRECTION Séance n°5 – Semaine du 25/03/2013

### *Paramètres pharmacodynamiques + Recherche clinique* Petit

#### QCM n°1 : A, B, D, E

- A. **Vrai.**
- B. **Vrai.**
- C. Faux, un PA agoniste peut avoir une activité intrinsèque  $\epsilon < 1$ , on parlera alors d'agoniste partiel.
- D. **Vrai.**
- E. **Vrai.**

#### QCM n°2 : B, C, E

- A. Faux. L'interaction médicament agoniste – récepteur suit la loi d'action de masse selon le modèle physico-chimique.
- B. **Vrai.** Cette réponse active peut être excitatrice ou inhibitrice.
- C. **Vrai.**
- D. Faux. L'interaction médicament-récepteur est bien spécifique et saturable mais elle est réversible.
- E. **Vrai.**

#### QCM n°3 : E

- A. Faux. La relation concentration/effet peut être étudiée selon deux modélisations: le modèle statistique et le modèle physico-chimique. Le modèle répondeur/non répondeur correspond au modèle statistique.
- B. Faux. CE<sub>50</sub> représente la concentration de l'agoniste qui produit 50% de l'effet maximal.
- C. Faux. A E<sub>max</sub>/2 correspond CE<sub>50</sub>.
- D. Faux. K<sub>d</sub> est déterminée sur la courbe représentant le nombre de récepteurs occupés en fonction de la concentration en agoniste.
- E. **Vrai.**

#### QCM n°4 : A, E

- A. **Vrai.**
- B. Faux. Les individus pour lesquels il faut une très faible dose pour obtenir l'effet attendu sont les hyperréactifs et pas les hyporéactifs.
- C. Faux. La DL<sub>50</sub>, ou "dose létale 50", est la dose qui produit l'effet attendu sur 50% des animaux de l'expérimentation, c'est-à-dire qu'elle entraîne la mort de la moitié du groupe.
- D. Faux. Lorsqu'il n'y a pas d'effet tout ou rien on peut quand même utiliser ce modèle séparant les "répondeurs" des "non répondeurs". Si on a, par exemple, une échelle d'effet graduel, on définit un seuil au-delà duquel l'individu est "répondeur" et en deçà duquel l'individu est considéré comme "non répondeur".
- E. **Vrai.**

#### QCM n°5 : C, D, E

- A. Faux, le pD<sub>2</sub> correspond à -log CE<sub>50</sub> c'est-à-dire le logarithme décimal de l'inverse de CE<sub>50</sub> (log 1/CE<sub>50</sub>). Il n'est donc pas proportionnel à l'inverse de CE<sub>50</sub> car la fonction log n'est pas linéaire.
- B. Faux, la puissance est une question de dose et pas d'efficacité thérapeutique. Plus un PA est puissant moins il faudra une dose importante pour obtenir le même effet mais deux médicaments présentant la même activité intrinsèque et la même E<sub>max</sub> auront la même efficacité même si la puissance d'un des deux est mille fois supérieure à celle de l'autre.

- C. **Vrai.**
- D. **Vrai.**
- E. **Vrai.**

**QCM n°6 : A, B**

- A. **Vrai.** En revanche, un antagoniste n'a pas d'effet propre. Un antagoniste peut en effet diminuer l'effet d'un agoniste et ainsi avoir un effet mais un antagoniste seul n'aura pas d'effet sur un système non stimulé.
- B. **Vrai.**
- C. Faux, un antagoniste a de l'affinité pour le récepteur puisqu'il s'y lie. En revanche, la liaison de l'antagoniste au récepteur n'entraîne pas un effet propre à l'antagoniste.
- D. Faux,  $CI_{50}$  est la "concentration inhibitrice 50" c'est-à-dire la concentration de l'antagoniste qui inhibe 50% de l'agoniste et pas l'inverse.
- E. Faux, l'activité intrinsèque d'un agoniste ne dépend pas de la dose. Un agoniste plein a toujours une activité intrinsèque égale à 1 alors qu'un agoniste partiel a une activité intrinsèque strictement supérieure à 0 et strictement inférieure à 1.

**QCM n°7 : A, E**

- A. **Vrai.**
- B. Faux, au contraire l'association de ces deux médicaments est à proscrire car la buprénorphine entraîne une diminution de l'action analgésique de la morphine. Cette interaction est indiquée dans le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) et dans le Vidal.
- C. Faux, la buprénorphine est un agoniste partiel, qui lorsqu'il occupe la totalité des récepteurs opioïdes, induit un effet analgésique inférieur à celui de la morphine
- D. Faux, les symptômes de sevrage peuvent apparaître lors d'un arrêt brutal d'un traitement à la morphine.
- E. **Vrai.**

**QCM n°8 : F**

- A. Faux, on peut aussi utiliser un médicament antagoniste inhibant l'effet d'un autre médicament, en cas de surdosage (exemple de la Naloxone qui inhibe l'effet de la morphine en cas d'intoxication).
- B. Faux, c'est un antagoniste non compétitif qui va se lier sur un site de liaison allostérique, c'est-à-dire différent de celui de l'agoniste. (le reste de la phrase est vrai)
- C. Faux, on observe un déplacement de la courbe effet-concentration vers la droite, on pourra toujours atteindre l'effet maximum, en augmentant la concentration de l'agoniste ; on parle d'antagonisme surmontable.
- D. Faux, c'est un antagoniste non compétitif qui va induire une diminution d'affinité de l'agoniste pour son récepteur, par changement conformationnel du site de liaison.
- E. Faux, c'est un antagonisme non surmontable : on aura beau augmenter la concentration d'agoniste, on ne pourra pas ré-atteindre l'effet maximum.
- F. **Vrai.**

**QCM n°9 : A, C, D**

- A. **Vrai**, dans le cas de l'intervalle thérapeutique les deux structures moléculaires sont la cible qui sous-tend l'effet utile et la cible qui sous-tend l'effet indésirable.
- B. Faux, pour le calcul de la sélectivité, on met au numérateur la cible ayant l'affinité la plus grande et donc le  $K_d$  le plus faible (inverse de l'affinité) suivant la formule :

$$\text{sélectivité} = \frac{(\text{affinité})_{\text{grande}}}{(\text{affinité})_{\text{petite}}} = \frac{\left(\frac{1}{K_d}\right)_{\text{grand}}}{\left(\frac{1}{K_d}\right)_{\text{petit}}} = \frac{\frac{1}{K_d_{\text{petit}}}}{\frac{1}{K_d_{\text{grand}}}} = \frac{1}{K_d_{\text{petit}}} \times \frac{K_d_{\text{grand}}}{1} = \frac{K_d_{\text{grand}}}{K_d_{\text{petit}}}$$

**REMARQUE :** Sachez surtout appliquer cette formule à des exemples, le Pr. Petit est au courant des ambiguïtés donc des items de sémantique de ce genre ne devraient pas tomber.

- C. **Vrai**, la notion de sélectivité est utile pour discriminer un effet cible d'un effet non voulu voire d'un effet indésirable.

- D. **Vrai**, c'est l'ensemble des doses avec le maximum d'efficacité et le minimum d'effets indésirables.
- E. Faux, plus sa sélectivité sera grande pour la cible qui sous-tend l'effet bénéfique et non la cible qui sous-tend l'effet indésirable.

#### QCM n°10 : A, B, D

- A. **Vrai**.
- B. **Vrai**.
- C. Faux, la recherche clinique est précédée par l'expérimentation animale.
- D. **Vrai**.
- E. Faux, la recherche clinique concilie notamment le respect du principe d'autonomie et les exigences de la vie en collectivité (économie, santé publique), les avancées de la science mais aussi le principe de bienfaisance etc.

#### QCM n°11 : B, C, E

- A. Faux, le Code de Nuremberg a instauré l'exigence du consentement volontaire du sujet. C'est la déclaration d'Helsinki qui préconise la mise en place de comités indépendants.
- B. **Vrai**, la déclaration d'Helsinki est le texte de référence car il a été réactualisé plusieurs fois.
- C. **Vrai**, la loi Huriet-Sérusclat a été révisée en 2004
- D. Faux, la loi Jardé définit trois types de recherche : les recherches interventionnelles, les recherches interventionnelles ayant des risques mineurs et les recherches non interventionnelles (ou observationnelles)
- E. **Vrai**, maintenant toute recherche doit avoir l'avis d'un CPP alors qu'avant ce n'était pas le cas.

#### QCM n°12 : F

- A. Faux, les promoteurs peuvent être publics (ou institutionnels) comme les Centres Hospitalo-Universitaires ou privés comme les laboratoires.
- B. Faux, les promoteurs s'occupent de la composante administrative.
- C. Faux, les promoteurs sont tenus de payer une taxe à l'ANSM et au Comité de Protection des Personnes.
- D. Faux, les promoteurs sont tenus de déclarer tout événement grave ou fait nouveau à l'ANSM et au CPP.
- E. Faux, ce sont les investigateurs qui ont un lien important avec les sujets volontaires.
- F. **Vrai**.

#### QCM n°13 : A, B, D

- A. **Vrai**.
- B. **Vrai**.
- C. Faux, un essai clinique doit obtenir l'avis favorable du CPP ainsi que l'autorisation de l'ANSM, autorité compétente.
- D. **Vrai**.
- E. Faux, une recherche clinique sera réalisée si le bénéfice attendu l'emporte sur le risque.

#### QCM n°14 : B, C, E

- A. Faux, si l'avis du CPP est favorable, il faut attendre l'autorisation de l'ANSM pour pouvoir commencer l'essai clinique.
- B. **Vrai**.
- C. **Vrai**.
- D. Faux, l'avis du CPP est émis par membres avec une diversité de compétences : pas seulement des chercheurs ou des médecins mais aussi des paramédicaux, des personnes qualifiées en matière d'éthique.
- E. **Vrai**.

#### QCM n°15 : A, B, E

- A. **Vrai**.
- B. **Vrai**.
- C. Faux, l'effet placebo est difficilement maîtrisable. En effet le problème est que l'on connaît beaucoup de déterminants de l'effet placebo, de nombreux facteurs non maîtrisables.
- D. Faux, l'effet placebo est donné au groupe témoin lors d'un essai comparatif
- E. **Vrai**.

### QCM n°16 : A, C

- A. **Vrai.**
- B. Faux. Mener une expérience en double aveugle signifie que ni le patient ni le médecin ne savent la nature du traitement reçu. Cependant, les patients sont au courant du protocole expérimental dans le cadre des règles éthiques.
- C. **Vrai.**
- D. Faux. L'analyse en intention de traiter permet d'analyser les résultats en gardant chaque patient dans son groupe initial, quoi qu'il arrive, à l'inverse des analyses per-protocole. Cette méthode permet d'éviter les biais d'attrition.
- E. Faux. On évaluera mieux l'efficacité pharmacologique en double aveugle. Dans cet item, l'expérience se fait en simple aveugle puisque le médecin sait ce que chaque groupe reçoit (PA ou placebo).

### QCM n°17: A, C, D, E

- A. **Vrai.**
- B. Faux. Rien à voir !! La méthode du double placebo consiste à comparer un médicament test (oral) vs un médicament référence (IV) en faisant 2 groupes. Les formes pharmaceutiques n'étant pas les mêmes, il est nécessaire d'avoir recours à cette technique. Ainsi, dans le groupe 1, on aura la forme test oral et le placebo IV. Dans le groupe 2, on aura la forme référence IV et le placebo oral.
- C. **Vrai.** La place de l'Homme étant au cœur de la recherche clinique, le nombre de sujet dépend de la « contrainte » éthique. En effet, les arguments statistiques et cliniques retenus (puissance souhaitée, seuil toléré, risque choisi...) sont fonction de l'aspect éthique. « Ce qui n'est pas scientifique n'est pas éthique ».
- D. **Vrai**
- E. **Vrai.**

### QCM n°18: A, C, D

- A. **Vrai.**
- B. **Faux.** En règle générale, à la fin de l'étude, on compare tous les sujets ayant pris le traitement, que ce soit avant ou après le wash-out, avec tous les sujets ayant pris le placebo, avant ou après le wash-out, chaque sujet pourra donc être considéré comme son propre témoin. L'item est bien faux dans tous les cas car les individus de tous les groupes prendront à un moment donné le placebo et à un autre le traitement étudié.
- C. **Vrai.**
- D. **Vrai.**
- E. Faux, le plan le plus fréquemment utilisé est le plan en groupe parallèle.

### QCM n°19: A, B, D

- A. **Vrai.**
- B. **Vrai.**
- C. Faux, le développement clinique est organisé en 4 phases.
- D. **Vrai.**
- E. Faux, la phase IV se situe après l'AMM.

### QCM n°20: A, C, D, E

- A. **Vrai.**
- B. Faux, en phase I, on travaille, en général, sur de petits groupes de sujets sains.
- C. **Vrai.**
- D. **Vrai.**
- E. **Vrai.**

### QCM n°21: C, E

- A. Faux, la phase II permet l'évaluation de l'activité pharmacologique.
- B. Faux, petit groupe de malades homogène.
- C. **Vrai.**
- D. Faux, ils seront recherchés en phase III, ici ce sera les effets indésirables les plus fréquents à court terme.
- E. **Vrai.**

QCM n°22: A, B, E

- A. **Vrai.**
- B. **Vrai.**
- C. Faux, ici un critère à forte signification serait plutôt une diminution du risque cardio-vasculaire.
- D. Faux, il évoluera tout au long de la vie du médicament.
- E. **Vrai.**