

## Identification de molécules à visée thérapeutique

### CCB n°3

**QCM 1 : Remettre dans l'ordre chronologique les étapes du cycle de vie d'un médicament**

1) Développement Clinique – 2) Commercialisation – 3) Recherche de molécules actives – 4) Brevet – 5) AMM – 6) Développement Pré-clinique

- A) 4 – 3 – 6 – 1 – 5 – 2
- B) 4 – 5 – 3 – 6 – 1 – 2
- C) 3 – 5 – 4 – 6 – 1 – 2
- D) 3 – 4 – 6 – 1 – 5 – 2
- E) Les réponses A, B, C et D sont fausses

**QCM 2 : A propos du processus de screening, donner la/les bonne(s) réponse(s)**

- A) Le screening primaire utilise des tests longs et coûteux pour trouver l'activité de la cible
- B) Le screening secondaire utilise les touches identifiées lors du screening primaire
- C) La recherche de la molécule active s'arrête au candidat médicament
- D) Une fois l'identification du candidat médicament, celui-ci est immédiatement mis sur le marché
- E) Les réponses A, B, C et D sont fausses

**QCM 3 : Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) concernant les origines des médicaments ?**

- A) La morphine et les bêtabloquants sont d'origine végétale.
- B) Les immunoglobulines sont d'origine animale.
- C) Les dérivés sanguins sont d'origine humaine.
- D) L'argile est d'origine minérale.
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses.

**QCM 4 : Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) concernant la biothérapie ?**

- A) La biothérapie permet d'avoir de nombreux anticorps thérapeutiques humanisés à grande échelle, dirigés contre les récepteurs (cetuximab dans le cancer colorectal...)
- B) Les médicaments issus de la biothérapie sont très onéreux mais ont un grand bénéfice thérapeutique.
- C) Les protéines recombinantes sont des protéines humaines à partir de gènes humains incorporés dans des micro-organismes.
- D) Les facteurs de la coagulation, les érythropoïétines et la somatropine sont des protéines recombinantes.
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses.

### Tutorat n°2

**QCM 5 : A propos du fonctionnement de certains médicaments, donner la/les bonne(s) réponse(s)**

- A) Les glucosides cardiotoniques inhibent la pompe Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/ATPase, provoquant un effet inotrope négatif.
- B) Les taxanes activent les microtubules, ayant un effet anti-cancéreux.
- C) Le viagra inhibe l'effet du NO, réduisant le GMPc, et activant la PDE-5.
- D) Les AVK (dicoumarol) furent découverts par l'observation d'hémorragies chez les vaches.
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses.

**QCM 6 : A propos de l'identification de molécules actives, donner la/les bonne(s) réponse(s)**

- A) Elle obéit au concept clé/ serrure.
- B) La modélisation moléculaire est peu utilisée et chère.
- C) La modélisation moléculaire utilise le « scaffold » (identification de groupes chimiques).
- D) La modélisation moléculaire est surtout utilisée pour les molécules chimiques et rarement pour les anticorps.
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses.

**QCM 7 : Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) concernant le cycle de vie d'un médicament :**

- A) Il faut compter 20 à 25 ans entre la première étape (recherche pré-clinique) et la dernière étape (disparition du médicament).
- B) Pour arriver à l'AMM il faut 10 ans. Cette 1ère phase est composée de : la recherche de molécule active ; recherche pré-clinique ; et développement clinique.
- C) Il est impératif pour le laboratoire de concilier progrès thérapeutique (santé publique) et rentabilité économique ainsi qu'une balance bénéfique (intérêt thérapeutique) et toxicité (EI).
- D) La recherche est un processus long, qui ne coûte pas cher et est peu réglementée.
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses.

**Tutorat n°4**

**QCM 8 : A propos de la modélisation moléculaire, donner la (les) proposition(s) vraie(s). (relu par le Pr. BRAGUER)**

- A) Dans la découverte par modélisation moléculaire, une fois la cible connue, l'utilisation de l'outil informatique permet la mise au point de nouveaux médicaments spécifiques et optimaux.
- B) La modélisation moléculaire ne concerne que les molécules chimiques.
- C) Elle permet, selon des critères géométriques et électrochimiques, une prédiction des composés actifs.
- D) La modélisation moléculaire est très utilisée et économique dans le développement des synthèses.
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses.

**QCM 9 : Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) concernant le screening et les sélections des nouvelles molécules ? (relu par le Pr. BRAGUER)**

- A) Le screening secondaire permet de sélectionner 200 têtes de séries. C'est un screening non spécifique et très rapide.
- B) Le screening secondaire utilise des modèles cellulaires, ex vivo (chez l'homme) et in vivo (chez l'animal).
- C) Le screening primaire sélectionne, parmi des milliers de molécules, celles qui présentent des propriétés pharmacologiques intéressantes.
- D) Le screening primaire est coûteux, long et élaboré.
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses.

**QCM 10 : A propos de la découverte liée à un système physio/pathologique, donner la/les bonne(s) réponse(s). (relu par le Pr. BRAGUER)**

- A) Les Sartans sont des agonistes du Rc AgII qui sont prescrits contre l'hypertension artérielle.
- B) Les Statines sont des hypocholestérolémiantes, dont la cible est l'HMG-CoA réductase
- C) La découverte issue d'un processus pathologique est surtout utilisée en cancérologie et dans les maladies neuro-dégénératives.
- D) Le Cetuximab bloque directement la phosphorylation du récepteur à l'EGF (EGFR) au niveau intracellulaire.
- E) Les réponses A, B, C et D sont fausses.

**CCB n°4**

**QCM 11 : Parmi les médicaments ci-dessous, le(s)quel(s) ont été découvert(s) à partir de données empiriques ?**

- A) Les Anti-Vitamine K (AVK)
- B) Les Glucosides cardiotoniques
- C) Le Sildénafil (Viagra®)
- D) Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

**Tutorat n°6**

**QCM 12 : Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) concernant le screening et les sélections des nouvelles molécules ?**

- A) Le screening primaire permet d'effectuer des premiers tests pharmacologiques simples, rapides, reproductibles et peu coûteux.
- B) Le screening secondaire concerne les molécules sélectionnées durant le screening primaire : les têtes de séries.
- C) On sélectionne à la fin du second screening, 3-4 candidats-médicament.
- D) Durant les criblages on va avoir de nombreux aller-retours entre le chimiste et le chercheur.
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses.

## Tutorat n°7

### **QCM 13 : Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) concernant la découverte du médicament ?**

- A) La pénicilline fut découverte par Fleming par hasard.
- B) Une découverte empirique est la découverte d'un principe actif résultant de l'observation de l'effet biologique d'une substance naturelle ou synthétique.
- C) Le Glucosides cardiotonique extrait du thé, permet d'inhiber la pompe Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/ATPase dans les cardiomyocytes et fut découverte de manière empirique.
- D) La molécule extraite de la digitale est découverte grâce à ses effets indésirables.
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses.

### **QCM 14 : A propos de la modélisation moléculaire et de la relation structure-activité, donner la (les) proposition(s) vraie(s) :**

- A) Dans la découverte par modélisation moléculaire, une fois la cible connue, l'utilisation de l'outil informatique permet la mise au point de nouveaux médicaments spécifiques et optimaux.
- B) La structure de la molécule doit être connue pour pouvoir faire de la relation structure-activité
- C) Elle permet, selon des critères géométriques et électrochimiques, une prédiction des composés actifs.
- D) La modélisation moléculaire est très utilisée et économique dans le développement des synthèses.
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses.

## CCB n°5

### **QCM 15 : A propos du développement des biothérapies, donner la(les) bonne(s) réponse(s) : (relu par le Pr. BRAGUER)**

- A) Elles concernent les anticorps thérapeutiques, les protéines recombinantes et les molécules chimiques (liste exhaustive)
- B) Le Cetuximab est un anticorps thérapeutique dirigé contre le récepteur de l'EGF (EGFR) utilisé notamment dans le traitement du cancer colorectal
- C) Un biosimilaire est une copie exacte d'une biothérapie dont le brevet vient de tomber, il est ainsi moins cher lorsqu'il arrive sur le marché
- D) Les protéines recombinantes sont obtenues grâce à la production de protéines humaines à partir de gènes humains incorporés dans des microorganismes (bactérie, levure, cellule de mammifère)
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

### **QCM 16 : Concernant la découverte à partir d'une molécule déjà existante, donner la(les) bonne(s) réponse(s) : (relu par le Pr. BRAGUER)**

- A) Elle consiste en la recherche de principes actifs de la même famille que le médicament chef de file déjà commercialisé avec des propriétés a priori optimisées
- B) Un de ses objectifs est d'optimiser les caractéristiques pharmacocinétiques comme le fait de présenter une meilleure efficacité avec moins d'effets indésirables
- C) Cette stratégie de découverte est économique
- D) Le Pindolol est le 1<sup>er</sup> bêta-bloquant qui a ensuite donné de nombreux autres médicaments de la même famille comme le Propranolol
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

## Cibles et mécanisme d'action des médicaments

## CCB n°3

### **QCM 1 : A propos des cibles du mdc, donner la/les bonne(s) réponse(s)**

- A) Il existe 350 cibles connues dont 290 codées par génome humain et 60 organismes pathogènes (ex : cible de l'antibiotique)
- B) Les inhibiteurs d'enzymes représentent la plus grande proportion de médicaments en fonction de leur cible moléculaire
- C) Les ligands des récepteurs couplés aux protéines G représentent 25% des mdc ayant une cible moléculaire
- D) Un médicament n'ayant pas de cible est appelé ligand endogène
- E) Les réponses A, B, C et D sont fausses

**QCM 2 : A propos des cibles du mdc, donner la/les bonne(s) réponse(s)**

- A) Les récepteurs sont des protéines dont la fonction est de lier un ligand spécifique ou non spécifique, induisant une modification du fonctionnement cellulaire
- B) Les récepteurs sont le plus souvent intracellulaires
- C) Les médicaments sont des ligands exogènes qui peuvent exclusivement agir de 2 manières : agoniste et antagoniste
- D) Les récepteurs couplés aux protéines G agissent par l'intermédiaire de second messager (souvent par la déphosphorylation de protéines)
- E) Les réponses A, B, C et D sont fausses

**QCM 3 : A propos des cibles des médicaments, donnez la (les) vraie(s) :**

- A) L'allopurinol est une enzyme qui est inhibée par la Xanthine oxydase pour la goutte
- B) Les statines sont des agonistes de la HMGcoa réductase
- C) L'Enalapril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) dans l'hypertension artérielle.
- D) L'anti-vitamine K bloque le cycle de production de la vitamine k.
- E) Les propositions ABCD sont fausses

**QCM 4 : Parmi les cibles de médicaments suivants, lesquelles sont des récepteurs à activité enzymatique :**

- A) Les récepteurs tyrosine kinase
- B) Les récepteur à la sérotonine
- C) Les récepteurs a activité tyrosine phosphatase
- D) Les glucocorticoïdes
- E) Les propositions ABCD sont fausses

**QCM 5 : A propos des acides nucléiques, donner la/les bonne(s) réponse(s)**

- A) Les Anti-métabolites agissent en empêchant la synthèse de l'ADN
- B) Les Anti-métabolites les plus utilisés sont les sels de platine qui créent des ponts entre les deux brins d'ADN
- C) On peut parfois associer les anticancéreux cytotoxiques non spécifiques avec les thérapies ciblées
- D) Les ADN interférent consistant à introduire des petits bouts d'ADN dans une cellule, pour empêcher l'expression d'un gène spécifique
- E) Les réponses A, B, C et D sont fausses

**Tutorat n°2**

**QCM 6 : A propos des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG), donner la/les bonne(s) réponse(s)**

- A) Les RCPG sont des récepteurs à 5 domaines transmembranaires, formés comme un cercle avec au centre une cavité et un site de liaison.
- B) Une action agoniste va induire un changement de conformation du récepteur, entraînant une interaction avec la protéine G (située sur la face interne de la membrane plasmique).
- C) Lorsqu'un mdc est antagoniste, il y a quand même l'activation de la protéine G malgré l'absence de changement de conformation du récepteur.
- D) L'exemple le plus connu de protéines G est l'adénylate cyclase (2<sup>nd</sup> messenger) et l'AMPC (effecteur).
- E) Les réponses A, B, C et D sont fausses.

**QCM 7 : A propos des systèmes de transport et de recapture, donner la/les bonne(s) réponse(s)**

- A) Les diurétiques sont des inhibiteurs des transporteurs ioniques (ATP dépendants) au niveau du rein.
- B) Les inhibiteurs de la pompe à protons (H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/ATPase) ont un effet anti-ulcéreux en agissant au niveau du duodénum.
- C) La pompe à sodium (Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/ATPase) peut être la cible de digitaliques qui traitent l'insuffisance cardiaque en activant cette pompe.
- D) La Fluoxetine - Prozac© est un antidépresseur qui va inhiber la sérotonine pour stimuler davantage le neurone.
- E) Les réponses A, B, C et D sont fausses.

**QCM 8 : A propos des cibles et mécanismes d'action des médicaments, donner la/les bonne(s) réponse(s)**

- A) La liaison d'un ligand à sa cible est caractérisée par sa puissance.
- B) La plupart des cibles sont des protéines (dont 50% sont des glycoprotéines).
- C) 25% des cibles sont des ligands de récepteurs membranaires.
- D) 15% des cibles sont des ligands de canaux et pompes ioniques et transporteurs membranaires.
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses.

**Tutorat n°4**

**QCM 9 : Quelle(s) est (sont) la(les) proposition(s) exacte(s) concernant les récepteurs à activité Tyrosine kinase ? (relu par le Pr. BRAGUER)**

- A) Ce sont des récepteurs localisés dans le noyau.
- B) Les AC monoclonaux bloquent le récepteur.
- C) Le récepteur de GABA-A est un récepteur tyrosine kinase.
- D) Leur activation se fait par phosphorylation d'un résidu tyrosyl.
- E) Les propositions ABCD sont fausses.

**QCM 10 : A propos des systèmes de transport, donner la(les) proposition(s) vraie(s). (relu par le Pr. BRAGUER)**

- A) Une protéine de transport nécessite de l'énergie pour fonctionner contrairement aux pompes ioniques.
- B) Les diurétiques sont des médicaments majeurs qui inhibent les transporteurs ioniques au niveau de la vessie.
- C) Les inhibiteurs de pompes à proton sont utilisés comme antiulcéreux.
- D) La pompe Na-K-ATPase est ATP indépendante, ses inhibiteurs sont utilisés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.
- E) Les propositions ABCD sont fausses.

**QCM 11 : A propos des acides nucléiques, donner la(les) proposition(s) vraie(s). (relu par le Pr. BRAGUER)**

- A) L'ADN et l'ARN sont les cibles d'anticancéreux qui bloquent la division des cellules.
- B) Les anti-métabolites agissent en bloquant la synthèse de l'ADN au niveau des bases puriques et pyrimidiques.
- C) Les sels de platine (alkylants) agissent dans le cancer du poumon.
- D) On peut associer les anticancéreux classiques et les thérapies ciblées dans certains cas.
- E) Les propositions ABCD sont fausses.

**CCB n°4**

**QCM 12 : A propos des cibles et mécanismes d'action des médicaments, donner la(les) bonne(s) réponse(s) :**

- A) Le Cetuximab est un exemple de petite molécule inhibitrice de la tyrosine kinase (ITK) agissant sur les récepteurs de l'EGF (EGFR)
- B) Le Bicarbonate de Sodium agit au niveau de la pompe H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase de l'estomac pour diminuer l'acidité gastrique
- C) Les alkylants sont des exemples d'anti-cancéreux qui agissent en se liant directement à un récepteur nucléaire
- D) Le Salbutamol est un agoniste des récepteurs bêta2-adrénérgiques ayant un effet bronchodilatateur
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

**Tutorat n°6**

**QCM 13 : A propos des médicaments à mode d'action physico-chimique, donner la(les) bonne(s) réponse(s) :**

- A) Ils possèdent une cible moléculaire
- B) Ils modifient l'environnement physico-chimique
- C) Le mannitol diminue la synthèse de cholestérol
- D) Le bicarbonate de sodium est utilisé dans l'acidité gastrique.
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses.

**Tutorat n°7**

**QCM 14 : A propos des récepteurs de protéine G, donner la(les) bonne(s) réponse(s) :**

- A) Un RCPG est constitué de 7 domaines transmembranaires, on y retrouve notamment le domaine intracellulaire (COOH) avec la protéine G et le domaine extracellulaire (H<sub>2</sub>N)
- B) Il existe 3 classes de RCPG : récepteurs muscariniques, récepteurs nicotiques, récepteurs sérotoninergiques
- C) L'Atropine est un antagoniste des récepteurs muscariniques de l'Acétylcholine
- D) Les Curares sont des antagonistes des récepteurs nicotiques à l'Acétylcholine
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

**QCM 15 : A propos du mécanisme d'action des médicaments, donner la(les) bonne(s) réponse(s) :**

- A) Les Sulfonylurées hypoglycémiantes sont des antagonistes des canaux sodiques ATP-dépendants
- B) La Fluoxétine inhibe la recapture de la sérotonine
- C) L'Enalapril et le Captopril sont des médicaments utilisés dans l'hypertension artérielle pour bloquer l'hormone anti-diurétique (HAD)
- D) La Cholestyramine est un exemple de résines bloquant l'HMG-CoA réductase pour diminuer le taux de cholestérol
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

**QCM 16 : Concernant les canaux ioniques, donner la(les) bonne(s) réponse(s) : (relu par le Pr. BRAGUER)**

- A) Les récepteurs canaux se caractérisent par leur sélectivité vis à vis d'un ion, leur conductance et leur domaine d'activation (entre autres)
- B) Les ligands de canaux et pompes ioniques et de transporteurs membranaires représentent 15% de l'ensemble des médicaments en fonction de leur cible moléculaire
- C) Les Sulfonylurées hypoglycémiantes utilisés dans le diabète de type 2 sont des antagonistes des canaux calciques ATP-dépendants
- D) La liaison d'un ligand à un récepteur canal entraîne un transfert d'ions à l'origine d'une réponse cellulaire excitatrice ( $\text{Na}^+$  et  $\text{Ca}^{2+}$ ) ou inhibitrice ( $\text{Cl}^-$ )
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

**QCM 17 : Concernant le mécanisme d'action des médicaments, donner la(les) bonne(s) réponse(s) : (relu par le Pr. BRAGUER)**

- A) La cortisone est le chef de file des glucocorticoïdes allant modifier la transcription des gènes de l'inflammation pour diminuer la réponse inflammatoire
- B) Le récepteur GABA-A, de part la présence de nombreux sites allostériques, est la cible de nombreux médicaments utilisés en cardiologie (antihypertenseur, antiangoreux, antiarythmique)
- C) Le Rituximab est un exemple d'anticorps neutralisant dirigé contre un marqueur spécifique des lymphocytes B dans le lymphome
- D) Les digitaliques sont des inhibiteurs de la pompe à sodium ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase) utilisés dans l'insuffisance cardiaque
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses