****



Unité d’Enseignement 6

BANQUE DE QCMs

**CONCEPTION DU MÉDICAMENT (1)**

***Pr. Le Borgne***

Mis à jour pour l’année 2019/2020

**Question 1 :**

1. En remplaçant le groupement OH de l’acide carboxylique de l’aspirine par un groupement amine on obtient le salicylamide.
2. L’ibuprofène a un carbone asymétrique portant entre autres un acide carboxylique. Il appartient donc à la classe des acides arylcarboxyliques.
3. Le naproxcinod est un acide naphtyl alcanoïque appartenant à la série des acides arylalcanoïques.
4. Les dérivés anthraniliques sont issus d’une extension des acides arylcarboxyliques.
5. Le sulindac est un promédicament constitué d’un cycle indène qui a été modifié à partir du 3-indolylacétique.

**Question 1 : CDE**

1. **FAUX.** Il faut connaître la formule générale et les différentes modifications possibles dessus.
2. **FAUX.** Tout est **VRAI.** sauf que l’ibuprofène appartient à la classe des acides arylalcanoïques.
3. **VRAI.** La classification des AINS est aussi à bien connaître. Par contre, à priori, le professeur ne vous fera pas de pièges sur la différence entre les mots classe, série et sous série.
4. **VRAI.** Une substitution sur la série des anthraniliques donnera un acide méfénamique qui lui-même, s’il subit des modifications de cycle, conduira à l’acide niflumique.



1. **VRAI.** Pour mémoire, un promédicament est un médicament qui doit être métabolisé pour devenir actif.

**Question 2 :**

1. Le sundilac va donner entre autres un sulfone qui possède l’activité biologique anti-inflammatoire du médicament.
2. Le sundilac est un AIS.
3. Pour optimiser la structure moléculaire d’un médicament, on peut rigidifier une molécule.
4. Les acides phénylacétiques possèdent tous au moins un carbone asymétrique.
5. Le Diclofénac dérive d’un acide phénylacétique.

**Question 2 :**

1. **FAUX.** Le sulindac subit des réactions qui vont aboutir à 2 composés hydroxylés, un sulfone et un dérivé de sulfure. Seul le dérivé de type sulfure pourra agir dans l’organisme pour donner l’activité anti inflammatoire.
2. **FAUX.** Le sulindac appartient à la famille des AINS,
3. **VRAI. C**ela fait partie des différentes stratégies mises en place par les laboratoires pour optimiser la structure. En rigidifiant la molécule, cela permet de garder la meilleure conformation et d’éviter les modifications de structure in vivo. On peut aussi rallonger la molécule, lui ajouter des cycles aromatiques.. afin de toujours chercher la structure la plus optimale.
4. **FAUX.** Les acides phénylacétiques ne possèdent JAMAIS de carbone asymétrique.
5. **VRAI.**

**Question 3 :**

1. Le paracétamol est un AINS de la série des acides arylcarboxyliques.
2. Un bon candidat médicament doit être un médicament stable dans des conditions variées et original par son mécanisme d’action.
3. L’ibuprofène ou (2RS)-2-[4-(2-méthylpropyl)phényl]propanoïque est le chef de file des acides 2-phénylpropioniques.
4. La bioconversion énantiomérique permet, par l’intermédiaire de la CoA racémase, d’obtenir un mélange racémique.
5. La synthèse du naproxène se fait en 6 étapes en commençant par une réaction d’acylation.

**Question 3 : BCE**

1. **FAUX.** Le paracétamol est un antalgique non opioïde. L’aspirine par contre est un AINS de la série des arylcarboxyliques.
2. **VRAI.** Un bon candidat médicament doit remplir de nombreux critères dont ces deux-là. On pourrait rajouter aussi : actif sur plusieurs modèles animaux, atoxique, non mutagène…
3. **VRAI.** Petite piqûre de rappel pour pas que vous oubliez les formules IUPAC ;)
4. **FAUX.** L’ibuprofène arrive dans l’organisme sous forme d’un mélange racémique. Les énantiomères R vont être fixés par une CoA synthètase qui lui ajoute un résidu CoA. Ce nouveau CoA présent sur les énantiomères R va alors être fixé par la **CoA racémase** qui a pour rôle de transformer l’énantiomère R en S. À la fin des ces étapes, on a donc un mélange enrichi en énantiomères S et non un mélange racémique.
5. **VRAI.** C’est la réaction de Friedel-Craft. J’attire encore votre attention sur la petite différence qu’il y a avec le cours du professeur Jordheim.

**Question 4 :**

1. En rajoutant un ester sur la fonction phénol de l’acide salicylique on obtient le salicylate d’hydroxyéthyle.
2. En enlevant la chaîne isobutyle de l’ibuprofène et en ajoutant sur le cycle un groupementbenzoyle, on obtient le kétoprofène.
3. Les acides naphtylalcanoïques appartiennent aux acides arylcarboxyliques.
4. La nomenclature IUPAC du naproxène est (2RS)-2-[4-(2méthylpropyl)phényl]propanoïque.
5. Associer le naproxène avec la pseudoéphédrine est indiqué dans le traitement des ulcères gastro-duodénaux associés à la prise d’AINS.

**Question 4 :** **B**

1. **FAUX.** On obtient l’acide acétylsalicylique. C’est l’Aspirine. Il faut rajouter un sel sur la fonction acide de l’acide salicylique pour obtenir le salicylate d’hydroxyéthyle.
2. **VRAI.** Il faut aussi connaître les modifications sur l’ibuprofène conduisant au fénoprofène, flurbiprofène et alminoprofène.
3. **FAUX.** Ils appartiennent aux acides arylalcaloïques. Les travaux de pharmacomodulations ont permis de découvrir le naphtalène sur lequel de nombreuses modifications ont été faite. Ceci a permis la découverte du naproxène.
4. **FAUX.** C’est celle de l’ibuprofène. La nomenclature IUPAC du naproxène est acide (2S)-2-(6-méthoxynaphtalén-2-yl)propanoïque.
5. **FAUX.** C’est indiqué dans le traitement de rhume par un effet décongestionnant. Pour les ulcères gastro-duodénaux associés à la prise d’AINS, du naproxène associé à un inhibiteur de la pompe à proton (ex : lanzoprazole ou ésoméprazole) sera préféré.

**Question 5 :**

Parmi les propositions suivantes concernant la « drug discovery », indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

1. La drug discovery est un processus multi-­‐étapes de mise au point d’un médicament. Il va de l’identification de hits jusqu’à l’obtention d’une AMM.
2. L’évaluation des molécules sur des cibles thérapeutiques permet d’identifier un lead qu’on optimisera plus tard.
3. Un bon Lead est une molécule atoxique et stable dans une condition définie.
4. Après l’obtention du brevet il y a une étape appelée preuve duconcept qui consiste à la mise en place d’essais complémentaires.
5. L’optimisation pharmacocinétique et pharmacodynamique se fait sur les hits.

**Question 5 :** **BD**

1. **FAUX.** La drug discovery conduit à un candidat médicament et pas à l’obtention d’une AMM. C’est l’essai clinique qui conduit à une AMM.
2. **VRAI.** Il faut bien connaitre les grandes étapes de la drug discovery. Je vous remets le schéma du cours à savoir : 
3. **FAUX.** Il faut que le Lead soit stable dans des conditions diverses et actif sur plusieurs modèles animaux pour être retenu.
4. **VRAI.** Cf B
5. **FAUX.** Cf B

**Question 6 :**

Parmi les propositions suivantes concernant les différentes classes de médicaments relatives à l’inflammation, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

1. Le paracétamol est un AINS
2. La codéine est un antalgique opioïde mixte
3. L’articaïne est un anesthésique local utilisé par les chirurgiens-­‐dentistes.
4. Les glucocorticoïdes sont les médicaments antidouleur les plus prescrits.
5. Le 5-­‐ASA est un AIS utilisé dans la maladie de Crohn.

**Question 6 :** **C**

1. **FAUX.** Le paracétamol est un antalgique non opioïde.
2. **FAUX.** La codeïne est un antalgique opioïde faible.
3. **VRAI.**
4. **FAUX.** C’est le paracétamol qui est le médicament le plus prescrit
5. **FAUX.** Le 5-­‐ASA n’est pas un AIS, il est issu de la pharmacomodulation des acides arylcarboxyliques donc des AINS.

**Question 7 :**

Parmi les propositions suivantes concernant le métabolisme des molécules actives, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

1. Le Sulindac est un promédicament. C’est-­‐à-­‐dire qu’il subit une bioconversion énantiomérique pour être actif.
2. Le Sulindac une fois métabolisé donne entre autres un composé sulfone qui est le métabolite actif.
3. Toutes les molécules actives avec un carbone asymétrique subissent une bioconversion énantiomérique.
4. L’acide (2RS)-­‐2-­‐[4-­‐(2-­‐méthylpropyl)phényl]propanoïque subit une bioconversion énantiomérique pour donner un mélange composé à 75% de forme S.
5. L’acide (2S)-­‐2-­‐(6-­‐méthoxynaphtalén-­‐2-­‐yl)propanoïque subit une bioconversion énantiomérique pour donner un mélange composé à 75% de forme S

**Question 7 :** **D**

1. **FAUX.** Un promédicament est un médicament dont l’effet thérapeutique passe par une étape de métabolisation car ce sont les métabolites du principe actif qui détiennent l’effet thérapeutique. La bioconversion énantiomérique de son côté enrichit un mélange racémique du principe actif en sa forme la plus active une fois ingéré.
2. **FAUX.** Le Sulindac est un exemple de promédicament. Sa métabolisation donne 2 hydroxyles un sulfure et un sulfone cependant c’est le sulfure qui est biologiquement actif et pas le sulfone.
3. **FAUX.** Le naproxène contient un carbonne assymètrique mais ne subit pas de bioconversion.
4. **VRAI.** C’est la nomenclature de l’ibuprofène qui est l’exemple donnée dans le cours pour la bioconversion énantiomèrique.
5. **FAUX.** C’est la nomenclature du naproxène. Ce sont les deux nomenclatures à savoir +++

**Question 8 :**

Concernant la molécule candidate :

1. Elle doit être non mutagène.
2. Elle doit être stable dans des conditions diverses.
3. On doit maitriser son isomérie.
4. On doit maîtriser le métabolisme.
5. Elle doit être originale par son mécanisme d’action

**Question 8 : ABCDE**

Correction **ABCDE** : Ce sont les différents points donnés dans le cours dans la partie « Caractéristique d’un bon candidat-médicament ». Il faut retenir qu’une bonne molécule candidate au développement est une molécule originale, non dangereuse (atoxique, non mutagène, stable…) et qu’on peut maitriser (isomère et métabolisme).

**Question 9 :**

1. La codéine est un antalgique opioïde faible tandis que le paracétamol est un antalgique non opioïde.
2. L’Articaine gel est un anesthésique local de type amide très utilisé par les dentistes.
3. Les AIS ont quatre fonctions : anti-inflammatoire, antipyrétique, antiagrégant plaquettaire et antalgique.
4. Percutalgine gel est une spécialité qui associe AIS et AINS.
5. Les coxibs et les acides énoliques comme les oxicans font partis des AINS.

**Question 9 : ABDE**

1. **VRAI.** Les antalgiques peuvent être non opioïde (ex : paracétamol) opioïde (ex : morphine) opioïde faible (ex : codéine) et opioïde mixte.
2. **VRAI.** C’est tous ce qu’il faut savoir sur l’articaïne. Pour mémoire il y a trois classes d’anesthésique locaux : ester, éther et amide.
3. **FAUX.** Attention ce sont les propriété des AINS!
4. **VRAI.** Cette spécialité résulte de l’association de salicylamide (AINS), salicylate d’hydroxyéthyle (AINS) et de dexaméthasone (AIS).
5. **VRAI.** Ça fait partie de la classification à connaitre des AINS.

**Question 10 :**

1. Le déxaméthasone appartient aux glucocorticoïdes qui eux-mêmes appartiennent aux anti-inflammatoires stéroïdiens.
2. Le terme « drug discovery » désigne le processus multi-étapes aboutissant à la mise au point d’un médicament.
3. Le sulindac est un pro-médicament. Un des métabolites actifs auquel il donne naissance est le sulfure.
4. Une bonne molécule candidate doit être atoxique mais pas nécessairement stable dans des conditions variées.
5. Une bonne molécule candidate n’est pas nécessairement active sur différents modèles d’animaux tant que le modèle de la souris répond bien au traitement.

**Question 10 : ABC**

1. **VRAI.**
2. **VRAI.**
3. **VRAI.**
4. **FAUX.** Une bonne molécule candidate doit être atoxique et stable dans des conditions variées.
5. **FAUX.** Une bonne molécule candidate doit être active sur différents modèles d’animaux.

**Question 11 :**

1. Les quatre propriétés générales des AINS sont : anti-inflammatoire, antalgique, antipyrétique et antiagrégant plaquettaire.
2. Les anti-inflammatoires regroupent les antalgiques, les AINS et les glucocorticoïdes.
3. La pharmacomodulation de l’acide salicylique peut se faire sur la fonction OH, sur la fonction COOH, mais pas sur le cycle.
4. L’acide 5-aminosalicylique connu sous le nom de Pentaza® peut être utilisé dans le traitement de la maladie de Crohn.
5. Les dérivés anthraniliques font partie des acides arylalcanoïques tandis que l’acide 2- thiophènepropionique appartient aux acides arylcarboxyliques.

**Question 11 : AD**

1. **VRAI.**
2. **FAUX**,les anti-inflammatoires regroupent les AINS et les AIS (=Glucocorticoïdes).
3. **FAUX**, la pharmacomodulation peut également se faire sur le cycle (cf. diapo 28).
4. **VRAI.**
5. **FAUX**, c’est l’inverse : les dérivés anthraniliques appartiennent aux acides arylcarboxyliques, tandis que l’acide 2-thiophènepropionique appartient aux acides arylalcanoïques.

**Question 12 :**

1. L’articaïne est un anesthésique local appartenant à la famille chimique des amides utilisé notamment en chirurgie dentaire.
2. La molécule chef-de-file des acides arylcarboxyliques est l’acide acétylsalicylique.
3. Cette molécule est l’acide (2RS)-2-[4-(2-méthylpropyl)phényl]propanoïque].
4. Cette molécule est l’ibuprofène, présente dans la spécialité Nurofen®.
5. Le kétoprofène et le fénoprofène sont des analogues de l’ibuprofène de la famille des acides 2-phénylpropioniques.

**Question 12 : ACDE**

1. **VRAI.**
2. **FAUX.** la molécule chef de file de cette famille est l’acide salicylique. L’acide acétylsalicylique est le nom scientifique de l’aspirine.
3. **VRAI,** **acide (2RS)-2-[4-(2-méthylpropyl)phényl]propanoïque] est la nomenclature IUPAC de l’ibuprofène.**
4. **VRAI.**
5. **VRAI.**

**Question 13 :**

1. L’ibuprofène présente un centre de chiralité.
2. Tous les acides 2-phénylpropioniques possèdent un carbone asymétrique.
3. Seul l’énantiomère (S) du naproxène est utilisé en thérapeutique.
4. Un AINS “parfait” doit inhiber Cox1.
5. Toutes les réponses sont **VRAI.**es.

**Question 13 : ABC**

1. **VRAI,** l’ibuprofène possède un carbone asymétrique.
2. **VRAI,** l’ibuprofène est d’ailleurs le chef de file des acides 2-phénylpropioniques.
3. **VRAI.**
4. **FAUX.** un AINS “parfait” doit inhiber sélectivement Cox2.

*Pour rappel : Cox1= constitutive (protection de l’organisme et notamment de la paroi intestinale), Cox2= réactionnelle (participe à l’inflammation).*

1. **FAUX.** (cf. D)

**Question 14 :**

1. Le naproxène ne subit pas de bioconversion énantiomérique.
2. L’ibuprofène est commercialisé sous forme racémique: 50% (S), 50% (R)
3. La modulation de la fonction acide sur l'acide acétylsalicylique donne naissance à des amides, des esters et des sels.
4. Le diclofénac appartient à la série des dérivés anthraniliques.
5. La synthèse originale du naproxène contient 6 étapes.

**Question 14 : ABE**

1. **VRAI.**
2. **VRAI.** A bien savoir !!
3. **FAUX.** c’est la modulation de la fonction acide sur l'acide salicylique.
4. **FAUX.** il appartient à la série des acides phénylacétiques.
5. **VRAI.**

**Question 15 :**

1. Les AINS ont des propriétés analgésiques réduisant la fièvre, antipyrétiques réduisant la douleur et anti-inflammatoires réduisant l'inflammation.
2. La dexaméthasone est un glucocorticoïde qui appartient à la classe des AINS.
3. Les dérivés de la fonction acide de l’acide salicylique donne des esters, des amines, et des sels.
4. L’aspirine et l’ibuprofène sont des AINS largement utilises.
5. Le médecin peut prescrire du lansoprazole afin d’éviter un ulcère gastro-duodénal du a la prise d’AINS.

**Question 15 : DE**

1. **FAUX.** antipyrétiques= contre la fièvre et analgésique = contre la douleur.
2. **FAUX.** la dexaméthasone est bien un glucocorticoïde qui appartient donc à la classe des AIS.
3. **FAUX.** des ami**d**es et non des ami**n**es.
4. **VRAI.**
5. **VRAI.**

**Question 16 :**

1. L’indométacine, tout comme le sulindac, fait partie de la série de l’acide 3-indolylacétique et apparentés.
2. Les travaux de pharmacomodulation peuvent consister en une rigidification de la molécule.
3. La spécialité Naprosyne 500mg peut être indiquée comme traitement de longue durée des arthroses sévères.
4. L’identification des relations structure-activité est une des principales étapes de la ≪ Drug Discovery ≫.
5. La formule générale des acides arylcarboxyliques est : 

**Question 16 : ABCD**

1. **VRAI.**
2. **VRAI.**
3. **VRAI.** *Cette question n’est pas très représentative des questions posées par le professeur Le Borgne au concours.*
4. **VRAI.**
5. **FAUX.** c’est celle des acides 2-phénylpropioniques.

**Question 17 :**

1. Le naproxène est également appelé acide (2S)-2(6-méthoxy naphtalèn-3yl) propanoïque.
2. Le naproxène commercialisé est un mélange de 2 énantiomères qui subiront une bioconversion énantiomérique dans l’organisme.
3. Le naproxène ne possède pas de carbone asymétrique.
4. La bioconversion énantiomérique est un phénomène uniquement rencontré in vitro.
5. Le naproxène est utilisé comme AINS.

**Question 17 : E**

1. **FAUX.** même si cela paraît superflu, il est important de bien apprendre correctement toutes les formules (DCI, IUPAC, quelques spécialités qui correspondent au principe actif). Ici, le nom IUPAC correspondant au naproxène est le (2S)-2(6-méthoxy naphtalèn-**2**yl) propanoïque. **Ayez bien en tête la formule du naproxène !**
2. **FAUX.** le naproxène commercialisé est **uniquement sous forme (S).** Il n’y aura pas de bioconversion avec le naproxène.
3. **FAUX.** il possède bien un carbone asymétrique.
4. **FAUX.** uniquement in vivo.
5. **VRAI.**

**Question 18 :**

1. Le sulindac n’est pas le principe actif en lui-même, c’est l’un de ses métabolites qui joue le rôle de principe actif in vivo.
2. Le kétoprofène et le naproxcinod font partie de la même classe mais pas de la même série.
3. Un acide arylalcanoïque est un composé qui comporte un groupement aromatique sur lequel est fixé directement un groupement carboxylique.
4. L’aspirine est un médicament qui est vendu dans le monde à hauteur de 80 millions de comprimés par an.
5. Le chef de file des acides 2-phénylpropioniques est le diclofénac.

**Question 18 : AB**

1. **VRAI,** c’est la définition d’un promédicament : molécule inactive in vitro mais active in vivo (une fois qu’on a ingéré ce médicament, il va se métaboliser et subir différentes transformations comme des hydroxylations, des réductions, des oxydations pour produire entre autre du sulfone, du sulfure. C’est le sulfure qui est le principe actif à l’origine de l’activité anti-inflammatoire).
2. **VRAI,** le kétoprofène et le naproxcinod font partie de la même classe (acides arylalcanoïques) mais ne font pas partie de la même série (le kétoprofène appartient aux acide 2-phénylpropioniques tandis que le naproxcinod appartient aux acides naphtylalcanoïques).
3. **FAUX.** C’est ici la définition des acides arylcarboxyliques
4. **FAUX.** On vend 80 milliards de comprimés d’aspirine par an.
5. **FAUX.** Le chef de file des acides 2-phénylpropioniques est l’ibuprofène.

**NB :** Les AINS sont répartis en 4 classes elles-mêmes divisées en séries OU en séries elles-mêmes divisées en sous-séries. *A noter que ce genre de question est très peu représentatif des questions posées par le professeur Le Borgne au concours.*

**Question 19 :**

1. L’ibuprofène ne possède qu’un seul carbone asymétrique.
2. C’est la forme S de l’ibuprofène qui possède l’activité anti-cyclooxygénase.
3. L’acide acétylsalicylique est optiquement actif.
4. En 2009, le chiffre d’affaire des AINS représentait environ 405 millions d’euros.
5. L’indométacine possède un cycle indène.

**Question 19 : ABD**

1. **VRAI.**
2. **VRAI,** c’est bien la forme S qui est responsable de l’inhibition non sélective des COOX 1 et 2, supprimant la synthèse des prostaglandines. C’est pour cette raison qu’il existe un phénomène de bioconversion énantiomérique de la forme R en forme S.
3. **FAUX.** L’acide acétylsalicylique ne possède pas de carbone asymétrique donc est optiquement inactif.
4. **VRAI.**
5. **FAUX.** L’indométacine possède un cycle indole, c’est le sulindac qui possède un cycle indène.

**Question 20 :** L’acide acétylsalicylique :

1. Se présente sous deux formes énantiomériques : R et S (la forme commercialisée étant la forme S, qui agit en tant qu’inhibitrice des cyclo-oxygénases).
2. Est obtenu par pharmacomodulation de la fonction phénol de l’acide salicylique, la réaction qui est en jeu est une réaction d’éthérification.
3. Est obtenu par pharmacomodulation de la fonction phénol de l’acide salicylique, la réaction qui est en jeu est une réaction d’estérification avec de l’éthanol.
4. Est obtenu par pharmacomodulation de la fonction phénol de l’acide salicylique, la réaction qui est en jeu est une réaction de méthylation.
5. Est obtenu par pharmacomodulation de la fonction acide de l’acide salicylique, la réaction qui est en jeu est une réaction d’estérification avec de l’éthanol.

**Question 20 : AUCUNE REPONSE JUSTE**

1. **FAUX. Archi FAUX. !** L’aspirine (ou acide acétylsalicylique) n’a pas de carbone asymétrique donc forcément, ni de forme S ni de forme R !
2. **FAUX.** Cf C.
3. **FAUX.** Ce n’est pas avec de l’éthanol mais avec de l’acide acétique que la réaction se fait ! En revanche, il s’agit bien d’une estérification.

* Estérification : L'estérification est une réaction de chimie organique au cours de laquelle un groupe fonctionnel ester -COOR est obtenu par condensation d'un groupe acide carboxylique - COOH et d'un groupe alcool -OH.
* Ethérification : Réaction de formation d’un **éther** à partir d’un alcool.

D. **FAUX.** Cf C.

E. **FAUX.** Cf C.

**Question 21 :**

1. Le diclofénac est un dérivé de l’acide phénylacétique subissant après administration per os une biostéréoconversion enzymatique.
2. La conception des AIS est issue d’une recherche autour du cortisol. ***(Hors programme)***
3. Le sulindac est un promédicament.
4. Les études des paramètres ADME d’un candidat médicament sont essentielles dans le processus de R&D et sont réalisées uniquement lors des essais cliniques de phase 2.
5. Aucune réponse juste.

**Question 21 : BC**

1. **FAUX.** Les acides phénylacétiques ne comportent pas de carbone asymétrique et donc ne peuvent pas donner lieu à une bioconversion énantiomérique.
2. **VRAI,** le cortisol est un anti-inflammatoire : il diminue la synthèse de prostaglandines.
3. **VRAI.**
4. **FAUX.** L’optimisation est réalisée en phase pré-clinique.
5. **FAUX.** B et C **VRAI.**es.

**Question 22 :**

1. Le paracétamol est un antalgique faisant partie des opioïdes faibles.
2. Le paracétamol est un antalgique faisant partie des opiacés.
3. Le 5-ASA possède une fonction chlore, en plus d’une fonction carboxylique et d’une fonction phénol.
4. Le Vardénafil a été développé comme un « me too drug » du Sildénafil.
5. Toutes les réponses sont justes.

**Question 22 : D**

1. **FAUX.** Le paracétamol fait partie des antalgiques non opioïdes.
2. **FAUX.** Le paracétamol fait partie des non opioïdes.
3. **FAUX.** Le 5-ASA ne possède pas de fonction chlore mais plutôt une fonction amine.
4. **VRAI,** ils ont le même nombre d’azote mais à des endroits différents et l’autre différence est qu’un éthyle est présent dans le varnéfil alors qu’un méthyle est présent dans le sildénafil (viagra).
5. **FAUX.**

**Question 23 :**

1. L’acide acétylsalicylique est la première molécule chef de file des AINS.
2. L’indométacine est un AINS.
3. L’indométacine possède un noyau indole.
4. Le sulindac contient un noyau indène.
5. L’articaïne est un médicament appartenant à la même famille que le dexaméthasone qui est très utilisé par les chirurgiens-dentistes.

**Question 23 : BCD**

1. **FAUX.** c’est l’acide salicylique.
2. **VRAI.**
3. **VRAI.**
4. **VRAI.**
5. **FAUX.** L’articaïne n’est pas un AIS (le dexaméthasone en étant un), c’est un anesthésiant utilisé par les chirurgiens-dentistes. L’articaïne est un amide.

**Question 24 :**

1. L’ibuprofène est le chef de file des AINS, il possède 2 carbones asymétriques.
2. L’acide méfénamique est un acide anthranilique faisant partie des acides arylcarboxyliques.
3. La spécialité Profemigre est plus vendue en officine que la spécialité Kardégic. Le naproxène se présente sous une forme de poudre blanche, soluble dans l’eau ayant un point de fusion se situant entre 154 et 158°
4. On peut associer le naproxène à d’autres médicaments comme de l’ésoméprazole ou des Inhibiteurs de la Pompe à Proton (IPP) pour le traitement des ulcères gastro-duodénaux.

**Question 24 : BE**

1. **FAUX.** L’ibuprofène est le chef de file des AINS, il possède 1 seul carbone asymétrique.
2. **VRAI.**
3. **FAUX.** C’est l’inverse (cf diapo 22 du cours) : le Kardégic occupe le 5ème rang alors que le Profemigre occupe le 38ème rang des médicaments les plus vendus en officine en 2009 selon des données de l’AFSSAPS. *Cette question n’est pas très représentative des questions posées par le professeur Le Borgne au concours.*
4. **FAUX.** Le naproxène est quasiment insoluble dans l’eau.
5. **VRAI.**

**Question 25 :**

1. Les AINS les plus connus sont l'aspirine et la dexaméthasone.
2. Les AINS sont des anti-inflammatoires non stéroïdiens, comprenant notamment les glucocorticoïdes.
3. Les AINS ont des propriétés analgésiques réduisant la fièvre, antipyrétiques réduisant la douleur et anti-inflammatoires réduisant l'inflammation.
4. Le problème de cette classe de médicament est qu'ils sont non sélectifs, en effet, ils touchent COX-1, causant saignements, acné, douleurs musculaires et lésions musculaires.
5. Les AINS sont des inhibiteurs des COX.

**Question 25 : E**

1. **FAUX.** Aspirine et Ibuprofène. La dexaméthasone est un AIS.
2. **FAUX.** Les glucocorticoïdes ont une action semblable (anti-inflammatoire) mais sont des AIS.
3. **FAUX.** Petit piège bateau: analgésique = réduit la douleur, antipyrétique = réduisent la fièvre.
4. **FAUX.** Les COX-1 sont essentielles pour la protection gastrique et causent donc saignements, perforation, ulcère de l'estomac.
5. **VRAI.**

**Question 26 :**

1. Le terme anglo-saxon « Drug Discovery » est classiquement utilisé pour définir le processus multi-étapes de mise au point d’un médicament.
2. Une bonne molécule candidate au développement doit être facilement synthétisable au niveau industriel, active sur plusieurs modèles d’animaux et bien tolérée par voie intraveineuse.
3. La nomenclature IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) est l’équivalent anglais de la DCI (Dénomination Commune Internationale).
4. Toutes les molécules sont brevetables, dès lors qu’elles répondent à au moins un critère de brevetabilité.
5. L’élaboration d’un arbre de métabolisation est importante car elle permet la découverte de métabolites actifs à partir de promédicaments, comme par exemple le sulindac (AINS).

**Question 26 : AE**

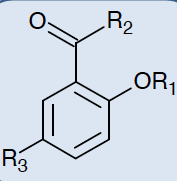
1. **VRAI.**
2. **FAUX.** La caractéristique exacte d’un bon candidat-médicament est bien absorbée par voie orale.
3. **FAUX.** La nomenclature IUPAC et la DCI sont deux nomenclatures bien distinctes à ne pas confondre.  
   Ainsi IUPAC= système pour nommer les composés chimiques, issue de l’Union Internationale de chimie pure et appliquée. La DCI=le nom NON commercial d’une substance active pharmacologique défini par l’OMS, conçu pour être utilisable sans ambiguïté dans un grand nombre de langues.
4. **FAUX.** Au contraire toutes les molécules ne sont pas brevetables et doivent répondre à chaque critère de brevetabilité (nouveauté, application industrielle, activité inventive).
5. **VRAI.**

**Question 27 :**

1. Le naproxène est issu de la série chimique des acides arylcarboxyliques.
2. La base du naproxène est le naphtalène, sur lequel a été ajouté une chaine propionique (-CH-CH3-COOH) et un groupement methoxy (-OCH3).
3. Le premier procédé de synthèse à grande échelle du naproxène contient 6 étapes et aboutit à la production de S-Naproxen (énantiomère actif), on parle de bioconversion énantiomérique.
4. La spécialité « Naprosyne 500mg comprimé » peut être proposée pour des traitements de courte durée au cours de certaines arthroses sévères chez des patients de tout âge.
5. Le Naproxcinod représente une perspective de recherche autour du naproxène, basée sur l’inhibition de cyclo-oxygénase donneur de monoxyde d’azote.

**Question 27 : BE**

1. **FAUX.** naproxène = acides arylalcanoïques, contraiment à l’acide salicylique, appartenant à la série des acides carboxyliques.
2. **VRAI.**
3. **FAUX.** Contrairement à l’ibuprofène, le naproxène ne subit pas de bioconversion énantiomérique et seul l’énantiomère S est utilisé en thérapeutique.
4. **FAUX.** les différentes indications du naprosyne : traitements de longue durée (tels que l’arthrose), traitements de courte durée (tendinite), règles douloureuses. De plus, pour information, médicaments prescrits pas avant 15ans.
5. **VRAI.**

**Question 28 :** D’après le schéma de la formule générale des acides arycarboxyliques ci-dessous :

1. La pharmacomodulation, de la fonction phénol en ester, de l’acide salicylique donne l’acide acétylsalicylque, plus connu sous le nom d’aspirine.
2. L’aspirine, d’après l’OMS, est le médicament le plus ancien et le plus utilisé au monde, avec en moyenne en France, 60 comprimés par an par habitant.
3. Le Pentasa, utilisé pour traiter la maladie de Crohn, a pour formule R1 : -H, R2 : -OH et R3 : -NH2.
4. La fonction acide R2 peut se dériver entre autre en forme sels et donner le déxaméthasone, présent dans la spécialité Percutalgine.
5. Des pharmacomodulations sont réalisables successivement sur la fonction phénol et acide mais ne peuvent être combinées simultanément.

**Question 28 : ABCD**

1. **VRAI.**
2. **VRAI.**
3. **VRAI.**
4. **VRAI.**
5. **FAUX.** Possible et déjà réalisé, avec l’obtention du bénorilate (salipran®). Cependant peu convaincant, puisque l’AMM (autorisation de mise sur le marché) a été abrogée en 2009.

**Question 29 :**

1. L’acide acétylsalicylique est optiquement actif.
2. Tous les acides 2-phénylpropioniques possèdent un carbone asymétrique.
3. Parmi les acides 2-phénylpropioniques, seul l’ibuprofène possède un carbone asymétrique.
4. Une molécule est dite chirale si elle ne présente aucun plan de symétrie.
5. Deux molécules chirales, images l’une de l’autre, possèdent les mêmes propriétés physiques et le même pouvoir rotatoire.

**Question 29 : BD**

1. **FAUX.** L’acide acétylsalicylique ne possède pas de carbone asymétrique, donc pas activité optique.
2. **VRAI.**
3. **FAUX.** L’ibuprofène étant le chef de file de la série chimique des acides arylalcanoïques, l’ensemble des dérivés possède un carbone asymétrique.
4. **VRAI.**
5. **FAUX.** Deux énantiomères ont des pouvoirs rotatoires identiques en valeur absolue, mais de signes opposés.

**Question 30 :**

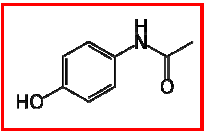
1. L’articaïne est un amide fréquemment utilisé comme anesthésique local de surface par les dentistes.
2. Le principal représentant des glucocorticoïdes naturels (anti-Inflammatoire stéroïdien) est le cortisol, également appelé hydrocortisone. ***(Hors programme)***
3. À propos de la solubilité du naproxène, il est pratiquement insoluble dans l’éthanol à 96% mais très soluble dans l’eau.
4. Les propriétés pharmacologiques des AINS agissent principalement au niveau de la cascade de l’acide arachidonique et plus précisément par blocage d’enzymes appelées cyclo-oxygénases.
5. On distingue, dans la classe des antalgiques, les opioïdes : substances dérivées de l’opium, des opiacés : substances dérivés de la morphine.

**Question 30 : ABD**

1. **VRAI.**
2. **VRAI.**
3. **FAUX.** Le naproxène est pratiquement insoluble dans l’eau et soluble dans l’éthanol à 96% et dans le méthanol.
4. **VRAI.**
5. **FAUX.** Les opioïdes sont les substances dérivées de la morphine, et les opiacés de l’opium.

**Question 31 :**

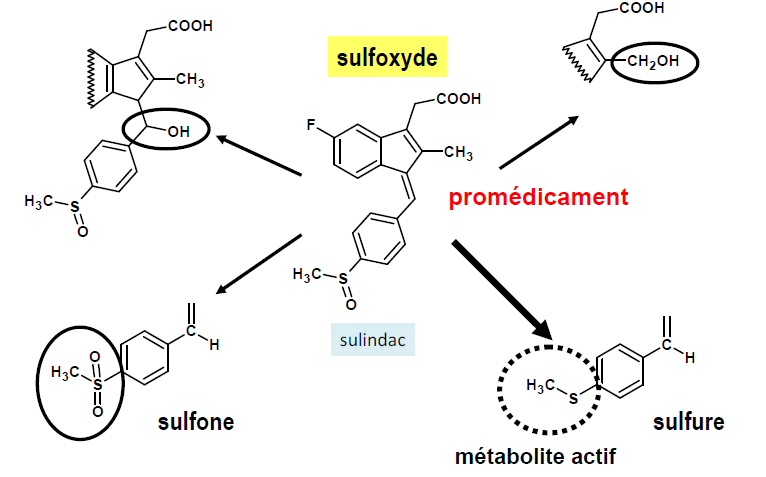
1. Le paracétamol est un antalgique non opioïde.
2. Le sulindac est un promédicament, c’est-à-dire qu’il se métabolise en un certain nombre de molécules dont la sulfone qui est le métabolite actif qui produit l’activité anti-inflammatoire.
3. Il existe 4 grandes classes d’AINS dont celle des acides arylcarboxyliques qui inclut les acides 2-phénylpropioniques.
4. La différence entre l’acide méfénamique et l’acide niflumique réside principalement dans la présence d’un noyau benzène pour le 1er et d’un noyau pyridique pour le 2nd.
5. Le naproxène associé au lansoprazole permet de traiter les ulcères gastro-duodénaux liés à la prise d’AINS.

**Question 31 : ADE**

1. **VRAI,** sa formule est

Attention, la codéine est un opioïde faible et la morphine un opioïde. Ces trois molécules sont des antalgiques (antipyrétiques).

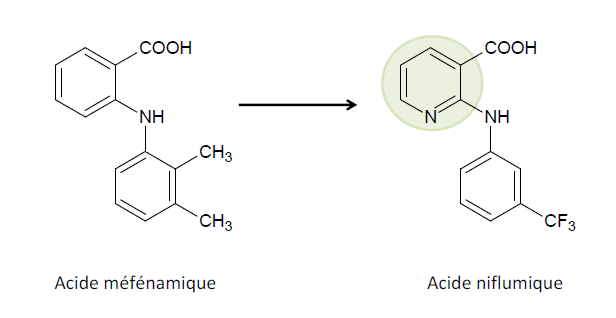
1. **FAUX.** C’est le dérivé sulfure qui est le métabolite actif.

Arbre de métabolisation du Sulindac :

1. **FAUX. Voici la classification :**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Les AINS** | | | |
| **Les acides arylcarboxyliques** | **Les acides arylalcanoïques** | **Les acides énoliques** | **Les coxibs et apparentés** |
| L’acide salicylique et apparentés  Les dérivés anthraniliques (ou fénamates) | Les acides phénylacétiques  L’acide 3-indolylacétique et apparentés  Les acides 2-phénylpropioniques  Les acides naphtylalcanoïques  L’acide 2—thiiophènepropiioniique | La pyrazolidinedione  Les oxicams | Le N-phénylsulfonamide  Les coxibs |

1. **VRAI,** la partie grisée sur l’acide niflumique est une pyridine tandis que c’est un noyau benzénique chez l’acide méfénamique.



1. **VRAI,** il y a 4 associations possibles du naproxène :
   1. Association avec de la pseudoéphédrine. HCl, sympathomimétique (décongestionnant, rhume)
   2. Association avec du lansoprazole, Inhibiteur de la pompe à protons (IPP) (ulcères gastro-duodénaux associés à la prise d’AINS)
   3. Association avec de l’ésoméprazole, IPP (ulcères gastro-duodénaux associés à la prise d’AINS)
   4. Association avec du sumatriptan, agoniste sélectif des récepteurs vasculaires à la 5-hydroxytryptamine-1 (5H1d) (migraine)

**Question 32 :**

1. Le Bénorilate actuellement commercialisé sous le nom de Salipran libère, après administration, une molécule d’aspirine et une molécule de paracétamol.
2. L’Ibuprofène est caractérisé par un benzène substitué à la fois par une chaîne isobutyle et un groupement amino.
3. Le Kétoprofène est un analogue synthétisé de l’ibuprofène dont la chaîne isobutyle a été substituée par un groupement benzoyle.
4. Si l’on remplace le noyau indène du sulindac par un noyau indole on obtient l’indométacine.
5. Le nom IUPAC du Naproxène est l’acide (2S)-2-(6-éthoxynaphtalèn-2-yl) propanoïque.

**Question 32 : C**

1. **FAUX.** Le Bénorilate n’est plus commercialisé depuis 2009, le reste de la phrase est **VRAI.**
2. **FAUX.** L’ibuprofène est caractérisé par 1 benzène substitué à la fois par **1 chaîne isobutyle** et **1 chaîne propionique.**
3. **VRAI.**
4. **FAUX.** Il y a d'autres modifications pas seulement celle des cycles.
5. **FAUX.** Le nom IUPAC du Naproxène est l’Acide (2S)-2-(6-**méthoxy**naphtalèn-2-yl) propanoïque.

**Question 33 :**

1. La durée du processus de recherche et de développement est variable mais peut aller jusqu’à 15 ans.
2. Il existe cinq grands groupes de médicaments pour traiter la douleur et l’inflammation : les antalgiques et/ou antipyrétiques, les anesthésiques locaux, les AIS et les AINS et ceux servant dans les traitements spécifiques.
3. L’Articaïne est un AINS fréquemment utilisé par les chirurgiens-dentistes.
4. La Dexaméthasone fait partie du groupe des glucocorticoïdes aussi appelé AIS.
5. La Percutalgine® est une spécialité contenant au moins un AIS.

**Question 33 : ABDE**

1. **VRAI.**
2. **VRAI.**
3. **FAUX.** C’est un anesthésique local.
4. **VRAI.**
5. **VRAI,** la dexaméthasone.

**Question 34 :**

1. L’absorption d’un médicament par voie orale est un bon indicateur de son absorption sous d’autres formes.
2. L’ibuprofène est le chef de file des acides 2-phénylpropioniques, il possède un seul carbone asymétrique.
3. L’indométacine et le sulindac font partis de la même classe mais pas de la même série.
4. C’est la forme R de l’ibuprofène qui possède l’activité anti-cyclooxygénase.
5. Le naproxène est pratiquement insoluble dans l’éthanol et le méthanol mais est soluble à 96% dans l’eau.

**Question 34 : AB**

1. **VRAI.**
2. **VRAI.**
3. **FAUX.** Classe et série identiques.
4. **FAUX.** C’est la forme S.
5. **FAUX.** Le naproxène est insoluble dans l’eau mais soluble dans l’éthanol 96% et dans le méthanol.

**Question 35 :**

1. Le sulindac est défini comme un « promédicament » et ne subit aucune réaction de métabolisation.
2. Tous les acides-2-phénylpropioniques possèdent un carbone asymétrique.
3. L’ibuprofène contenu dans la spécialité Nurofen® correspond à un mélange racémique, ce mélange est constitué de 75% d’énantiomère (S) et de 25% d’énantiomère (R).
4. L’acide acétylsalicylique est optiquement actif.
5. Toutes les réponses précédentes sont fausses.

**Question 35 : B**

1. **FAUX.** Justement comme c’est un promédicament, il doit être métabolisé pour passer sous forme active.
2. **VRAI.**
3. **FAUX.** Dans un mélange racémique, il y a la même quantité d’énantiomère R et S, soit 50% de l’un et 50% de l’autre.
4. **FAUX.** Car l’acide acétylsalicylique ne possède pas de carbone asymétrique.
5. **FAUX.**

**Question 36 :**

1. La morphine est un antalgique non opioïde.
2. Le paracétamol est un antalgique opioïde.
3. Le paracétamol et la morphine sont des antalgiques non opioïdes.
4. La morphine et la codéine sont des opioïdes faibles.
5. Toutes les réponses sont fausses.

**Question 36 : E**

1. **FAUX.** La morphine est un antalgique opioïde.
2. **FAUX.** Le paracétamol est un antalgique non opioïde.
3. **FAUX.** Cf. réponses A et B.
4. **FAUX.** Seule la codéine est un opioïde faible.
5. **VRAI.**

**Question 37 :**

1. Les chimiothèques sont constituées de 10 000 molécules.
2. Pour un bon candidat médicament, on sélectionne le moins actif pour éviter les risques de toxicité.
3. Le sulindac est un pro médicament : il possède une fonction sulfone qui va être transformée en fonction sulfure, ce sera alors le métabolite actif.
4. La classification chimique des AINS comprend 4 séries dans lesquelles sont réparties des classes.
5. Les acides 2-phénylpropioniques constitue une série chimique.

**Question 37 : AE**

1. **VRAI.**
2. **FAUX.** On sélectionne le plus actif.
3. **FAUX.** Le sulindac possède une fonction sulfoxyde qui sera transformée en sulfone ou sulfure.
4. **FAUX.** 4 classes dans lesquelles sont réparties des séries.
5. **VRAI.**

**Question 38 :**

1. La série des acides naphtylalcanoïques fait partie de la classe des acides arylalcanoïques.
2. Le bénorilate (salipran) est obtenu grâce à la pharmacomodulation de la fonction COOH et OH.
3. Une modulation sur l’acide salicylique a permis de synthétiser le 5-ASA (Pentasa) dans le traitement de la maladie de Crohn.
4. L’ibuprofène appartient à la classe des acides 2-phénylpropioniques.
5. Le naphtalène est issu de la recherche dans la série des acides naphtylalcanoïques.

**Question 38 : ABCE**

1. **VRAI.**
2. **VRAI.**
3. **VRAI.**
4. **FAUX,** il appartient à la série des acides 2-phénylpropioniques.
5. **VRAI.**

**Question 39 :** Quelle(s) propriété(s) pharmacologique(s) possède(nt) les AINS (selon les substances actives) :

1. Antipsychotique
2. Analgésique
3. Pyrétique
4. Antalgique
5. Sédatif

**Question 39 : BD**

1. **FAUX.**
2. **VRAI.**
3. **FAUX.** ATTENTION, ANTIpyrétique !
4. **VRAI.**
5. **FAUX,** pour rappel, les AINS ont des propriétés antipyrétique, antalgique, anti-inflammatoire et antiagrégant plaquettaire.

**Question 40 :**

1. Le sulindac ne subit pas de biotransformation dans l’organisme.
2. Les acides 2-phénylpropioniques font partie des acides arylalcanoïques.
3. Le Bénorilate commercialisé est un mélange de deux énantiomères qui ne subissent pas de bioconversion énantiomérique.
4. Les acides arylcarboxyliques possèdent un châssis moléculaire aromatique.
5. Le sulindac est un anti-inflammatoire dont le châssis moléculaire est un noyau pyrole.

**Question 40 : BD**

1. **FAUX,** sa fonction sulfoxyde va être transformée en fonction sulfure dans l’organisme.
2. **VRAI.**
3. **FAUX,** le bénorilate n’a plus d’AMM depuis 2009.
4. **VRAI,** cf la formule générale des acides arylcarboxyliques.
5. **FAUX,** le sulindac a un noyau indène.

**Question 41 :**

1. L’ibuprofène possède une fonction inhibitrice sur les Cox 2 uniquement.
2. L’ibuprofène est un mélange racémique de deux énantiomères (R) et (S). La proportion d’énantiomère sera modifié successivement par la CoA synthétase puis la CoA racémase.
3. L’acide méfénamique fait partie des dérivés anthraniliques.
4. Le naproxène subit une bioconversion.
5. Le naproxène ne possède pas de carbone asymétrique.

**Question 41 : BC**

1. **FAUX,** sur COX1 et COX2
2. **VRAI.**
3. **VRAI.**
4. **FAUX,** le naproxène ne subit pas de bioconversion énantiomérique. A savoir ++ !
5. **FAUX,** il en possède un !

**Question 42 :**

1. L’ibuprofène appartient à la série des acides arylcarboxyliques.
2. La sous-série des acides 2-phénylpropioniques appartient à la série des acides arylcarboxyliques.
3. Le salicylamide appartient à la série des acides arylcarboxyliques et à la sous-série des acides salicyliques et dérivés.
4. L’indométacine qui appartient à la sous-série des acides 3-indolyacétiques et apparentés, possède un noyau indole.
5. Le kétoprofène a été créé au moyen de pharmacomodulation sur la base structurale de l’ibuprofène.

**Question 42 : CDE**

1. **FAUX,** l’ibuprofène appartient à la série des acides arylalcanoïques.
2. **FAUX,** la sous-série des acides 2-phénylpropioniques appartient à la série des acides arylalcanoïques.
3. **VRAI.**
4. **VRAI.**
5. **VRAI.**

**Question 43 :**

1. Le dexaméthasone est un AINS.
2. Le diclofénac, qui appartient à la série des acides phénylacétiques, n’a pas de carbone asymétrique.
3. La présence d’une fonction –COOH sur l’acide acétylsalicylique permet la préparation de sels ou d’amides.
4. Le sulindac est un promédicament car il doit être métabolisé pour induire l’activité biologique anti-inflammatoire. Le métabolite actif, parmi les 4, est la forme sulfure.
5. Le châssis moléculaire du naproxène est : 

**Question 43 : BCDE**

1. **FAUX,** c’est un AIS.
2. **VRAI.**
3. **VRAI.**
4. **VRAI.**
5. **VRAI.**

**Question 44 :** Les étapes de la Drug Discovery sont :

1. Identification d’une molécule tête de série (=hit).
2. La mise au point d’une évaluation biologique structurée.
3. Identification des RSA : Récepteurs sur le Site Actif.
4. Identification du pharmacophore.
5. Mise au point d’un procédé de fabrication.

**Question 44 : BDE**

1. **FAUX,** une tête de série est un **lead** et non un hit. Le hit est simplement un bon médicament candidat.
2. **VRAI,** phrase du cours.
3. **FAUX.** RSA signifie Relation Structure Activité.
4. **VRAI,** phrase du cours.
5. **VRAI,** phrase du cours.

**Question 45 :**

1. On part d’une chimiothèque de 100000 molécules pour espérer trouver un médicament.
2. Un bon candidat médicament doit être atoxique, non mutagène, et brevetable.
3. La molécule représentée est le paracétamol : 
4. La dexaméthasone est un glucocorticoïde qui appartient à la classe des AINS.
5. L'articaïne appartient à la classe des anesthésiques locaux, c'est un amide.

**Question 45 : BCE**

1. **FAUX.** On part d'une chimiothèque de 10 000 molécules, c'est déjà pas mal !
2. **VRAI,** phrase du cours
3. **VRAI.**
4. **FAUX.** Il s’agit bien d’un glucocorticoïde mais c'est un AIS, non un AINS !
5. **VRAI.**

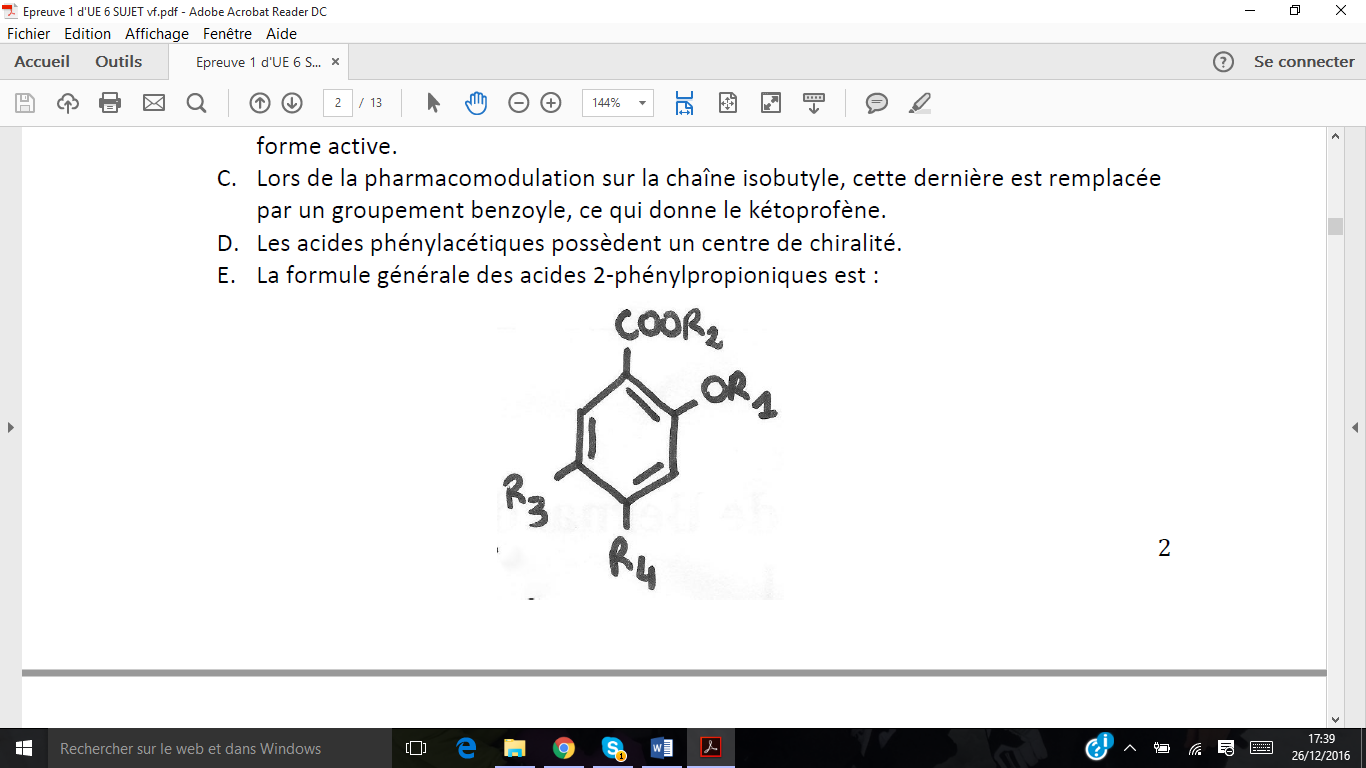
**Question 46 : Quelle(s) est (sont) la (les) réponse(s) juste(s) ?**

1. C’est la fonction sulfoxyde du sulindac qui est active.
2. La fonction sulfone du sulindac est obtenue par oxydation de la fonction sulfoxyde.
3. Le vardénafil est un analogue du sildénafil.
4. Les acides 2-phénylpropioniques appartiennent aux acides arylcarboxyliques.
5. Les dérivés de la fonction acide de l’acide salicylique donne des esters, des amines, et des sels.

**Question 46 : BC**

1. **FAUX.** C’est la fonction Sulfure qui est active.
2. **VRAI.**
3. **VRAI.**
4. **FAUX.** Les acides-2-phénylpropioniques appartiennent aux acides arylalcanoïques.
5. **FAUX.** Donne des fonctions amides et non amines.

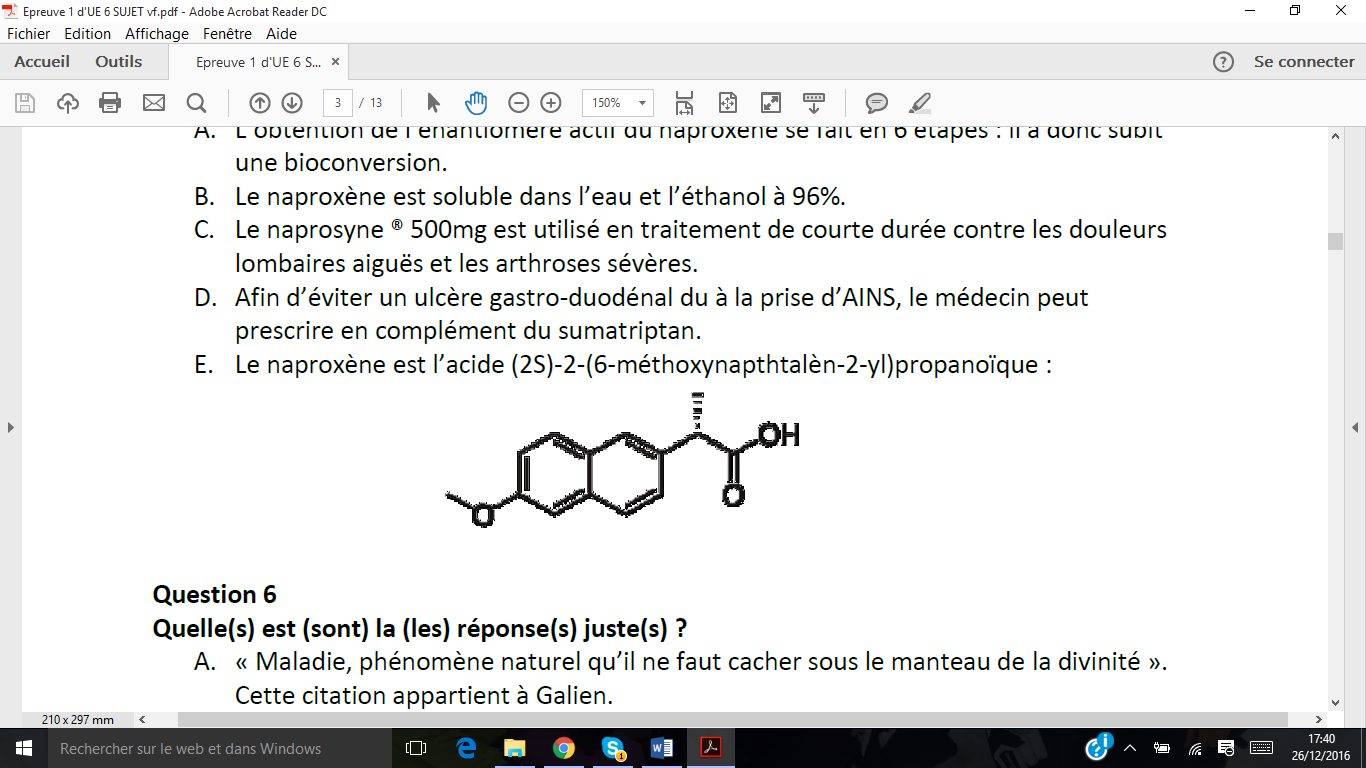
**Question 47 :**

1. Les AINS sont une classe très importante de médicaments : 6 font partie des 50 médicaments les plus vendus en France.
2. Après bioconversion de l’Ibuprofène (R, S), on obtient 75% d’Ibuprofène (S) : c’est la forme active.
3. Lors de la pharmacomodulation sur la chaîne isobutyle, cette dernière est remplacée par un groupement benzoyle, ce qui donne le kétoprofène.
4. Les acides phénylacétiques possèdent un centre de chiralité.
5. La formule générale des acides 2-phénylpropioniques est :

**Question 47 : ABCD**

1. **VRAI,** les noms de ces médicaments sont à connaître.
2. **VRAI.**
3. **VRAI,** phrase du prof.
4. **FAUX.**
5. **FAUX.** La **VRAI.**e formule générale des acides 2-phénylpropioniques est : 

**Question 48 :**

1. L’obtention de l’énantiomère actif du naproxène se fait en 6 étapes : il a donc subit une bioconversion.
2. Le naproxène est soluble dans l’eau et l’éthanol à 96%.
3. Le Naprosyne ® 500mg est utilisé en traitement de courte durée contre les douleurs lombaires aiguës et les arthroses sévères.
4. Afin d’éviter un ulcère gastro-duodénal dû à la prise d’AINS, le médecin peut prescrire en complément du sumatriptan.
5. Le naproxène est l’acide (2S)-2-(6-méthoxynapthtalèn-2-yl)propanoïque :

**Question 48 : E**

1. **FAUX.** il n’y a aucune relation avec la bioconversion. Le naproxène ne subit d’ailleurs pas de bioconversion !
2. **FAUX.** le naproxène n’est pas soluble dans l’eau mais il est soluble dans l’éthanol 96% ou le méthanol.
3. **FAUX.** traiter des arthroses sévères se fait sur la longue durée.
4. **FAUX.** le médecin prescrira plutôt du Lansoprazole ou de l’Esoméprazole, Le sumatriptan étant utilisé pour les maux de tête.
5. **VRAI.**

**Question 49 :**

1. La codéine est un antalgique opioïde mixte.
2. Les acides naphtylalcanoïques appartiennent à la classe des acides arylalcanoïques alors que les acides 2-phénylpropioniques appartiennent à la classe des acides arylcarboxyliques.
3. Le 5-ASA (acide 5-aminosalicylique) est utilisé pour le traitement de la maladie de Crohn.
4. L’indométacine (qui possède un noyau indole) et le Sulindac (qui possède un noyau indène) appartiennent tous deux à la série de l’acide 3-indolylacétique et apparentés.
5. En cas de rhume, on peut associer le Naprosyne® 500mg avec de la pseudoéphédrine.

**Question 49 : CDE**

1. **FAUX,** la codéine est un antalgique opioïde **faible**.
2. **FAUX,** les acides naphtylalcanoïques et 2-phénylpropioniques appartiennent tous deux à la classe des acides **arylalcanoïques**.
3. **VRAI.**
4. **VRAI.**
5. **VRAI.**

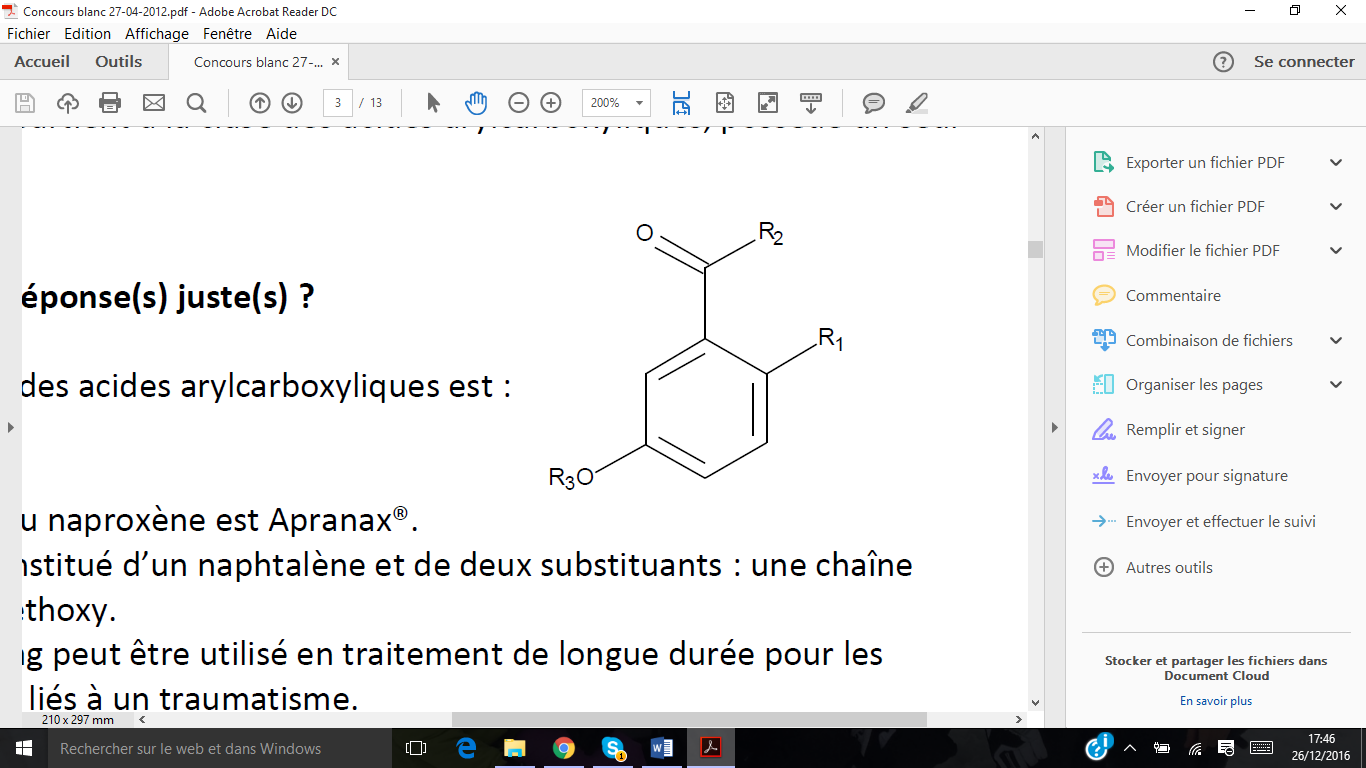
**Question 50 :**

1. La morphine est un antalgique opioïde.
2. Cette molécule est la morphine : 
3. Un bon candidat-médicament doit être facilement réalisable au niveau industriel.
4. Le kétoprofène possède un groupement benzoyle (C6H5CO) à la place de la chaîne isobutyle de l’ibuprofène.
5. L’ibuprofène, qui appartient à la classe des acides arylcarboxyliques, possède un seul centre de chiralité.

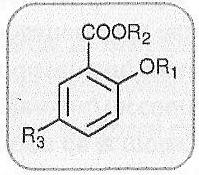
**Question 50 : AC**

1. **VRAI.**
2. **FAUX,** cette molécule est la **codéine**.
3. **VRAI.**
4. **FAUX,** ce n’est **pas sur le même carbone** qu’il y a substitution.
5. **FAUX,** l'ibuprofène appartient aux acides **arylalcanoïques**. Il possède bien 1 seul centre de chiralité.

**Question 51 :**

1. La formule générale des acides arylcarboxyliques est : 
2. Le nom de marque du naproxène est Apranax®.
3. Le naproxène est constitué d’un naphtalène et de deux substituants : une chaîne butanoïque et un méthoxy.
4. Le Naprosyne® 500mg peut être utilisé en traitement de longue durée pour les douleurs et oedèmes liés à un traumatisme.
5. Le médecin peut prescrire de l’ésoméprazole afin d’éviter un ulcère gastro-duodénal du à la prise d’AINS.

**Question 51 : BE**

1. **FAUX,** la formule des acides arylcarboxyliques est : 
2. **VRAI.**
3. **FAUX,** le naproxène est composé d'un naphtalène et de 2 substituants : une chaîne **propionique** et un méthoxy.
4. **FAUX,** le Naprosyne® est utilisé en traitement de **courte** durée pour les douleurs et œdèmes liés à un traumatisme.
5. **VRAI.**

**Question 52 :**

1. Le terme « Drug discovery » désigne l'ensemble des étapes conduisant à la mise au point d'un nouveau médicament.
2. La conception d'un médicament est très sélective car en général on aboutit à un médicament à partir d'environ 1000 molécules candidates.
3. Le « me-too » constitue un exemple de bonnes molécules candidates.
4. L'arbre de métabolisation du sulindac, à activité anti-inflammatoire, montre qu'il possède 4 métabolites ce qui ne pose pas de problème de toxicité car ils sont inertes.
5. Le sulindac est un promédicament de la famille des AIS.

**Question 52 : A**

1. **VRAI.**
2. **FAUX.** En général le nombre de molécules candidates à un médicament se chiffrent plutôt en dizaine(s) de milliers.
3. **FAUX.** Au contraire mieux vaut éviter de concevoir un « me-too » puisqu’il n'apporte pas de réel progrès thérapeutique : il ne diffère que très légèrement du médicament d'origine, par sa structure, mais possède une activité thérapeutique équivalente.
4. **FAUX.** Le sulindac est bien utilisé comme anti-inflammatoire, mais ce n'est pas lui qui possède l'activité thérapeutique, mais un de ses métabolites, la forme sulfure. Il s'agit donc d'un promédicament. De fait, l'affirmation qui suit est également fausse puisque la forme sulfure n'est pas inerte, bien que cela soit le cas de la forme sulfone par exemple.
5. **FAUX.** Le sulindac est un AINS.

**Question 53 :**

1. Les pharmacomodulations désignent l'ensemble des modulations structurales d'une molécule de base, sans conséquence pour l'activité biologique observée
2. L'acide acétylsalicylique est un ester de la fonction -COOH de l'acide salicylique, qui appartient aux acides arylcarboxyliques.
3. La dexaméthasone est un glucocorticoïde, mais également un dérivé de la fonction carboxylique de l'acide salicylique.
4. Les pharmacomodulations de l'acide salicylique sont possibles exclusivement au niveau de la fonction phénol et de la fonction carboxylique.
5. La nouvelle formule générale de la série des acides arylcarboxyliques est :

**Question 53 : E**

1. **FAUX,** les pharmacomodulations sont des modulations de l'activité biologique en fonction des substituants présents sur la molécule de base. Autrement dit, une modification de substituant peut induire une modulation de l'activité biologique.
2. **FAUX,** c'est une estérification sur la fonction phénol et non carboxylique qui conduit à l'acide acétylsalicylique.
3. **FAUX,** la dexaméthasone est seulement un glucocorticoïde, et ne peut donc pas être un dérivé de l'acide salicylique. (dans le cours de Mr Le Borgne, diapo 26, il faut bien comprendre que la dexaméthasone est citée uniquement comme principe actif de la spécialité, au même titre que les deux molécules autres qui sont, elles, des dérivés de l'acide salicylique)
4. **FAUX. O**n peut également trouver des pharmacomodulations sur le reste du cycle, par exemple l'acide 5-aminosalicylique.
5. **VRAI.** (NB : aryle = substituant dérivant d'un noyau aromatique)

**Question 54 :**

1. Les acides arylalcanoïques constituent une sous-série des acides 2-phénylpropioniques.
2. L'ibuprofène possède un carbone asymétrique au niveau de sa chaîne latérale isobutyle.
3. Le kétoprofène est un analogue de l'ibuprofène, mais le groupement isobutyle est remplacé par un groupement C6H5-CO-.
4. L'ibuprofène est vendu comme racémique, mais la bioconversion énantiomérique impliquant des mécanismes enzymatiques donne finalement un mélange enrichi en forme S par rapport à R.
5. L'énantiomère R de l'ibuprofène inhibe sélectivement les cyclo-oxygénases 1 et 2.

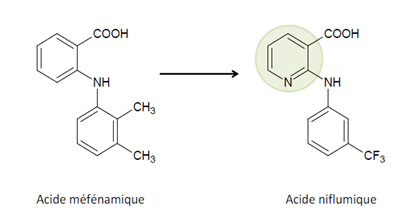
**Question 54 : CD**

1. **FAUX.** C'est l'inverse.
2. **FAUX.** Le carbone asymétrique se trouve au niveau de l'autre chaîne latérale, la chaîne propionique.
3. **VRAI.**
4. **VRAI,** C'est pour cela que l'ibuprofène est commercialisé comme racémique : on retrouve de toute façon la forme S active majoritairement.
5. **FAUX.** C'est n'importe quoi : la forme R est inactive donc n'inhibe rien du tout, de plus inhiber sélectivement signifie bien sûr inhiber un seul des deux types de cyclo-oxygénases

**Question 55 :**

1. L'acéclofénac a été obtenu grâce à l'introduction de substituants divers et allongement de chaînes sur l'acide phénylacétique, qui est un acide arylalcanoïque.
2. L'acide méfénamique ne diffère de l'acide niflumique que par la nature d'un cycle : le benzène est devenu une pyridine.
3. L'indométacine, qui dérive de l'acide 3-indolylacétique, possède un double noyau indole (benzène et pyrrole accolés).
4. Le naproxène possède un double noyau indole, substitué par une chaîne propionique et un méthoxy -OCH3.
5. On n’observe pas de bioconversion énantiomérique chez le naproxène puisqu'il ne possède pas de centre de chiralité.

**Question 55 : AC**

1. **VRAI.**
2. **FAUX.** Il s’agit de la principale différence, mais il y a aussi d’autres modifications : 
3. **VRAI.**
4. **FAUX.** Le double cycle au sein du naproxène est le naphtalène.
5. **FAUX.** Effectivement le naproxène ne subit pas de bioconversion, mais il possède un carbone asymétrique dans sa structure. Tous les composés asymétriques ne subissent pas de bioconversion énantiomérique !

**Question 56 :** Cocher la (ou les) réponse(s) exacte(s)

1. Le sulindac est un promédicament car il doit être métabolisé pour induire l'activité biologique anti-inflammatoire.
2. C'est le métabolite de type sulfoxyde qui possède l'activité.
3. Dans le cadre de la découverte de candidats médicaments (la Drug discovery), l'étape qui suit la conception et la synthèse de molécules est une étape d'évaluation de leur activité sur diverses cibles in vivo.
4. Après avoir identifié un lead, on peut dire que le processus de préparation de lancement du médicament est achevé.
5. Les AINS possèdent plusieurs propriétés pharmacologiques en plus de l'activité anti inflammatoire, qui sont des propriétés antalgique, antipyrétique et antiagrégant plaquettaire.

**Question 56 : AE**

1. **VRAI.**
2. **FAUX.** La forme sulfoxyde est la forme administrée, donc ce n'est pas un métabolite. Comme c'est un promédicament, ce n'est pas la forme active. Le métabolite actif est la forme sulfure.
3. **FAUX.** L'activité est d'abord réalisée sur des cibles in vitro.
4. **FAUX.** Évidemment il faut réaliser ensuite des études précliniques et cliniques.
5. **VRAI.**

**Question 57 :** Cocher la (ou les) réponse(s) exacte(s).

1. Le bénorilate est utilisé comme AINS, il est dérivé des fonctions -COOH et -OH de l'acide salicylique et appartient donc aux acides arylcarboxyliques.
2. Les propriétés pharmacologiques de deux molécules énantiomères peuvent être différentes, c'est pourquoi dans ce cas on commercialise toujours seulement l'énantiomère d'activité voulue.
3. Le naproxène fait partie de la série des acides naphtylalcanoïques. Il possède un double noyau naphtalène substitué de part et d'autre par un groupement propionique et un groupement méthoxy.
4. La connaissance des structures tridimensionnelles des cyclooxygénases 1 et 2 permet de concevoir des inhibiteurs sélectifs de cox-2.
5. Le naproxène a donné naissance à une nouvelle classe de glucocorticoïdes à partir de sa structure : les CINODs.

**Question 57 : CD**

1. **FAUX.** Tout est **VRAI.** sauf qu'il n'est plus utilisé, son AMM a été abrogée en 2009.
2. **FAUX.** Pas forcément puisque durant la biotransformation, il peut y avoir une bioconversion énantiomérique. Ainsi l'ibuprofène est commercialisé comme racémique malgré le fait que sa forme R soit inactive.
3. **VRAI.**
4. **VRAI,** les COOX 1 étant importants pour la protection de la paroi gastrique, il est plus intéressant de cibler spécifiquement les COOX 2.
5. **FAUX.** Le naproxène est un AINS et a donné naissance à une nouvelle classe d'AINS que sont les CINODs.

**Question 58 : Cocher la (ou les) réponse(s) exacte(s).**

1. L'articaïne est un anesthésique local de type stéroïde.
2. La spécialité Percutalgine ® est utilisée comme anti-inflammatoire et contient entre autres un AIS, la dexaméthasone.
3. Le pharmacophore désigne la partie minimale d'une molécule requise pour l'effet thérapeutique.
4. Il y a 4 classes d'AINS.
5. Le suffixe « profène » pour une molécule indique l'appartenance à la série des acides-2-phénylpropioniques.

**Question 58 : BCDE**

1. **FAUX.** L’articaïne n’est pas de type stéroïde.
2. **VRAI.**
3. **VRAI.**
4. **VRAI,** les acides arylcarboxyliques, arylalcanoïques, énoliques, et les coxibs.
5. **VRAI,** l’ibuprofène et analogues (kétoprofène par exemple).

**Question 59 :** Parmi les propositions suivantes, cochez la (les) proposition(s) exacte(s) :

1. Le naproxène ne possède pas de carbone asymétrique, c’est pourquoi il ne subit pas de bioconversion énantiomérique.
2. Le chef de file des acides arylalcanoïques est l’ibuprofène.
3. Le sulindac est classé au sein du groupe des acides 3-indolylacétiques. Il possède un noyau indène.
4. Les travaux de pharmacomodulation effectué sur les acides phénylacétiques ont permis la formation du diclofénac et de l’acéclofénac .
5. La pharmacomodulation autour d’un acide arylcarboxylique a permis l’émergence des AINS.

**Question 59 : CDE**

1. **FAUX.** Si le naproxène ne subit pas de bioconversion, il possède bien un carbone asymétrique ! Il ne sera par ailleurs commercialisé que sous sa forme énantiomérique S.
2. **FAUX.** Attention à ne pas confondre : l’ibuprofène est le chef de file des acides 2-phénylpropioniques qui appartiennent aux acides arylalcanoïques (qui eux-mêmes font partie des AINS).
3. **VRAI,** à ne pas confondre avec l’indométacine qui a un noyau indole.
4. **VRAI,** pour rappel, les acides phénylacétiques n’ont pas de carbone asymétrique.
5. **VRAI,** l’acide arylcarboxylique en question est l’acide salicylique (à ne pas confondre avec l’acide **acétyl**salicylique !).

**Question 60 :** Parmi les propositions suivantes, cochez la (les) proposition(s) exacte(s) :

1. La bioconversion de l’ibuprofène aboutira à un mélange de 75% de S et de 25% de R.
2. La bioconversion de l’ibuprofène aboutira à un mélange de 50% de S et 50% de R.
3. La bioconversion de l’ibuprofène aboutira à un mélange contenant 25% de sa forme S et 75% de sa forme R.
4. Un mélange racémique d’ibuprofène contient 50% de sa forme S et 50% de sa forme R.
5. Un mélange racémique d’ibuprofène contient 75% de forme R et 25% de forme S.

**Question 60 : AD**

1. **VRAI,** l’ibuprofène est commercialisé sous forme racémate (50% de S / 50% de R), et il subira à l’intérieur de l’organisme une bioconversion qui aboutira à 25% de R et 75% de S.
2. **FAUX.** Il s’agit de la définition d’un mélange racémique (cf. A).
3. **FAUX.** C’est l’inverse : on aura 75% de S et 25% de R (cf. A).
4. **VRAI,** cette définition est à savoir +++ (très récurrente dans les annales ☺ ).
5. **FAUX.** Un mélange racémique contient 50% de S et 50% de R (cf. A).

**Question 61 :** Parmi les propositions suivantes, cochez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

1. Le naproxinod est un anti-inflammatoire stéroïdien issu de la pharmacomodulation du naproxène.
2. L’identification d’un lead, la RSA, l’amélioration des interactions ainsi que la synthèse chimique font parties du processus de Drug Discovery.
3. Le sulindac est un promédicament qui donnera un dérivé sulfure après métabolisation.
4. Un brevet a une durée de validité maximale de 20ans et minimale de 15ans.
5. Toutes les réponses sont fausses.

**Question 62 : BC**

1. **FAUX.** Attention à bien lire les énoncés et à ne pas aller trop vite ! Le naproxinod, tout comme le naproxène, est un anti-inflammatoire NON stéroïdien.
2. **VRAI,** on peut rajouter de nombreuses étapes, comme le choix de la maladie, de la cible, ou l’étude du métabolisme par exemple. (Tout ce qui concerne la mise au point du médicament appartient globalement à la Drug Discovery, il n’est peut-être pas utile d’apprendre bêtement par coeur une liste d’exemple ☺ ).
3. **VRAI,** le sulindac donnera quatre métabolites après transformation, dont le sulfure qui est le seul métabolite actif.
4. **FAUX.** *Correction du professeur Le Borgne :* Le brevet est déposé dès le début de la phase de Recherche et Développement. Sa durée de validité est de 20 ans minimum. Le Certificat Complémentaire de Protection (CCP) permet une extension de protection (exclusivité, sans possibilité de faire un générique ou un biosimilaire) pour une substance active ou plusieurs ayant obtenu une première AMM et appartenant à ce brevet de base. Dans tous les cas, le brevet tombe dans le domaine public au bout de 20 ans, et si une molécule possède une AMM valide, il sera possible pour l’industriel de demander un CCP (qui aura une durée maximale de 5 ans, le calcul prenant en compte la date d’obtention de l’AMM et la date de dépôt de la demande du brevet). Le but est de pouvoir permettre l’obtention d’une exclusivité pour une substance active de 25 ans max.
5. **FAUX.** cf. B, C.

**Question 62 :** Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s)

1. L’acide (2S)-2-(6-methoxynaphtalen-2-yl)propanoïque est un dérivé des acides naphtylalcanoïques.
2. La dexaméthasone fait partie d’une classe thérapeutique qui, comme les AINS, constitue l’arsenal thérapeutique des anti-inflammatoires.
3. Parmi les acides arylalcanoïques, les acides 3-phénylacétiques possèdent tous un carbone asymétrique.
4. La pharmacomodulation autour des dérivés anthraniliques a permis l’émergence de l’acide niflumique à partir de l’acide méfénamique.
5. Des modifications sur la chaine isobutyle d’un acide arylaclanoïque ont permis la découverte de nombreux dérivés.

**Question 62 : ABDE**

1. **VRAI,** formule à savoir ! Il s’agit du Naproxène.

**Pour rappel,**

● Naproxène --> acide (2S)-2-(6-methoxynaphtalen-2-yl)propanoïque

● Ibuprofène → acide (2RS)-2-[4-(2-méthylpropyl)phényl]propanoïque

B. **VRAI,** la dexaméthasone fait partie des anti-inflammatoires stéroïdiens.

C. **FAUX.** ATTENTION ! Les acides **2**-phénylacétiques possèdent bien tous un carbone asymétrique (piège déjà apparu dans les annales !).

D. **VRAI,** le noyau benzénique de l’acide méfénamique a été remplacé par un noyau piridine.

E. **VRAI,** il s’agit des travaux de pharmacomodulation effectués sur l’ibuprofène : la substitution de la chaîne isobutyle par d’autres constituants a permis le développement du fénoprofène, de l’alminoprofène et du flurbiprofène et le remplacement de cette chaine par un autre groupement à un autre endroit du cycle a permis de produire le kétoprofène.

**Question 63 :** Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s)

1. L’activité anti-inflammatoire de l’énantiomère R du Naproxène permet d’inhiber les cyclo-oxygénases.
2. Les Coxibs sont des AINS inhibiteurs sélectifs des cyclooxygénases 2.
3. Une formule générale résume l’ensemble des bioconversions que subit la molécule initiale.
4. Le dépôt de brevet peut s’effectuer entre la phase de recherche exploratoire et la demande d’AMM du médicament.
5. Le vardénafil est un exemple de molécule produite qui n’est pas une bonne molécule candidate.

**Question 63 : BE**

1. **FAUX.** ATTENTION, encore et toujours le piège facile à faire : seule l’énantiomère S du Naproxène est biologiquement active ! L’activité anti-inflammatoire des AINS inhibe toutefois bien les COX.
2. **VRAI,** c’est par exemple le cas de Parecoxib ou Etoricoxib.

**Pour votre information**, et pour ne pas tomber dans le piège, les COX1 jouent un rôle dans la protection de la muqueuse gastrique. Inhiber COX1 provoque ainsi plusieurs effets secondaires, comme des ulcères, c’est pourquoi la recherche de nouveaux AINS s’oriente vers une inhibition sélective de COX2.

1. **FAUX.** Une formule générale est une formule qui généralise l’ensemble des modifications apportées à la structure initiale, donc l’ensemble des pharmacomodulations qui permettent la mise au point de substances actives.
2. **FAUX.** Sans le dépôt de brevet **au tout début de la phase de recherche et développement**, c’est-à-dire lors de la phase de recherche exploratoire, il n’y aurait pas d’études précliniques, cliniques, etc… On effectue le dépôt de brevet dès le début du développement et pas n’importe quand entre la recherche exploratoire et la demande d’AMM.
3. **VRAI,** le vardénafil est un analogue du Viagra, le sildénafil. Une bonne molécule doit être originale par son mécanisme d’action (donc ne pas être un me-too), ce qui n’est pas son cas.

**Question 64 :** Parmi les propositions suivantes concernant la conception d’un médicament, indiquez la (les) proposition(s) exactes :

1. Dans le cas d’une bonne molécule candidate chirale, ses formes isomériques les plus actives seront sélectionnées pour le développement.
2. L’étude de la chiralité des acides phénylacétiques a été fondamentale pour le développement du Diclofénac et de l’Acéclofénac.
3. Les travaux de pharmacomodulation effectués autour de l’acide 2-thiophènepropionique ont permis l’émergence de l’acide énolique.
4. Par ajout d’un acide acétique sur l’acide salicylique on obtient un AINS aux propriétés antalgiques, le paracétamol.
5. La Drug Discovery est un processus multi-étapes de mise au point du médicament, passant notamment par le choix d’une cible et l’étude du métabolisme.

**Question 64 : E**

1. **FAUX.** On choisit UN isomère, le plus actif.
2. **FAUX.** Attention les acides phénylacétiques n’ont pas de carbone asymétrique ! Leur étude a tout de même bien permis le développement du Diclofénac et de l’Acéclofénac.
3. **FAUX.** Les acides énoliques, au même titre que les acides arylalcanoïques par exemple, sont une « sous-série » de la « série » des AINS. Ils ne proviennent absolument pas de l’acide 2-thiophènepropionique, qui eux dérivent justement des acides arylalcanoïques. (Encore une fois, les AINS sont une série divisée en sous-série, ou une classe divisée en séries. Ce genre de question *série ou sous série ?* ne sera pas au concours, j’évoque juste ces mots pour vous situer la place de l’acide énolique par rapport à l’acide 2-thiophènepropionique).
4. **FAUX.** Attention à bien lire l’énoncé jusqu’au bout : tout est **VRAI.** dans la phrase, sauf qu’il s’agit de l’acide acétylsalicylique = ASPIRINE et non du paracétamol !
5. **VRAI,** item assez classique mais qui peut être retrouvé dans les annales.

**Question 65 :** Parmi les propositions suivantes concernant la conception d’un médicament, indiquez la (les) proposition(s) exactes :

1. La dexaméthasone, constituant de la Percutalgine, fait partie d’une classe qui peut posséder jusqu’à 4 propriétés pharmacologiques : antalgique, antipyrétique, anti-inflammatoire et antiagrégant plaquettaire.
2. L’ajout de nouveaux substituants et/ou l’allongement de chaînes est à l’origine du développement d’un dérivé anthranilique : l’acide méfénamique.
3. Les travaux de recherches effectués sur les acides arylcarboxiliques ont entraîné la création de l’acide 5-aminosalycilique par modification de l’acide salicylique.
4. La phase de pharmacovigilance fait partie du processus de Recherche et Développement.
5. L’action de la CoA synthétase puis de la CoA racémase sur les deux énantiomères de l’ibuprofène permettent d’obtenir 75% de forme S active suite à son administration.

**Question 65 : BC**

1. **FAUX.** Les quatre propriétés citées sont caractéristiques des AI**N**S. Hors la dexaméthasone est un AIS ! *Pour les plus pointilleux, la dexaméthasone ne possède quand même pas ces quatres propriétés, l’item est bien* ***FAUX.***
2. **VRAI,** il est d’ailleurs issu des acides arylcarboxyliques et sa modification permettra l’apparition de l’acide niflumique par remplacement de son cycle benzène par un cycle pyridine.
3. **VRAI,** le 5-ASA est d’ailleurs utilisé dans le traitement de la maladie de Crohn.
4. **FAUX.** La phase de Recherche et Développement dure une quinzaine d’années. Puis vient la phase de procédures administratives (AMM, prix du remboursement…) qui dure 2/3 ans, et finalement on trouve la phase de pharmacovigilance en même temps que la phase de commercialisation.
5. **FAUX.** Je vous renvoie à la diapo commentée 33 du cours : seule la forme R de l’ibuprofène subira des modifications par les CoA synthétase et racémase. Pour rappel, la CoA racémase va fixer le CoA sur l’énantiomère R, puis la CoA racémase va permettre le passage de l’énantiomère R à l’énantiomère S.

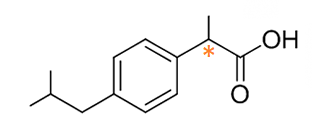
Ce genre de question est déjà tombé dans les annales, notamment en 2012 à Lyon Sud, mieux vaut donc l’évoquer !

**Question 66 :** Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

1. Les acides 2-phénylpropioniques ont une structure aromatique, possèdent un carbone asymétrique et sont commercialisés sous forme racémate.
2. La bioconversion énantiomérique peut s’appliquer dans certaines conditions à des molécules non chirales.
3. L’ibuprofène, commercialisé sous forme 75% S et 25% R, a un pouvoir rotatoire égal à 0 s’il est sous forme racémique, c’est-à-dire en 50% S et 50% R.
4. Pour enrichir le mélange en S dans le cas de l’ibuprofène, la CoA racémase puis la CoA synthétase agissent.
5. Seul l'énantiomère S de l’ibuprofène possède l’activité anti-prostaglandines.

**Question 66 : A**

1. VRAI Ils sont tous commercialisés sous forme racémate car ils sont tous éligibles à la bioconversion énantiomérique.



1. FAUX Après administration et passage systémique, l’enzyme **CoA synthétase** fixe le CoA sur le seul énantiomère (*R*) de l’ibuprofène. Après action de la **CoA racémase**, nous obtenons un nouveau mélange enrichi en forme active (=S) : à savoir **75% de forme (*S*) et 25% de forme (*R*).** Ce mécanisme est la bioconversion énantiomérique. Donc comme il y a une reconnaissance et une action possible grâce à l’orientation spatiale des C, une molécule non chirale (= sans C\*), ne peut pas être inclue dans ce mécanisme.
2. FAUX L’ibuprofène est commercialisé sous forme racémate = 50% de R et 50% de S : il a alors un pouvoir rotatoire nul. Suite à la bioconversion énantiomérique (Cf item B), on va avoir un mélange enrichi en forme S, donc 75% de S et 25% de R.
3. FAUX La CoA synthétase agit en premier et est suivie de la CoA racémase. Elles enrichissent bien le mélange en S.
4. FAUX Seul l’énantiomère S de l’ibuprofène est actif. Il a une action anti-cyclooxygénase.

**Question 67 :** Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

1. L’indométacine est un acide phénylacétique.
2. Le naproxène est l’acide (2S)-2-(6-méthoxynaproxèn-2-yl)propanoïque.
3. Les acides phénylacétiques possèdent tous une chaîne latérale à deux carbones.
4. L’acide niflumique donne l’acide méfénamique par remplacement du noyau benzénique par une pyridine.
5. Si on rajoute sur l’acide salicylique un acide acétique sur le OH (fonction hydroxyle) par une liaison éther on obtient un acide acétylsalicylique.

**Question 67 : C**

1. FAUX C’est un acide 3 indolyacétique, comme le sulindac. Les acides phénylacétiques sont le diclofénac et l’acéclofénac.

|  |  |
| --- | --- |
| **Acides phénylacétiques** | §  Diclofénac (Voltarène®)  §  Acéclofénac |
| **Acides 3-indolylacétiques** et apparentés | §  Sulindac  §  Indométacine |

1. FAUX Le naproxène est l’acide (2S)-2-(6-méthoxy**naphtalèn**-2-yl)propanoïque ! Cette formule est absolument à connaître.
2. VRAI C’est le cas de l’acéclofénac et du diclofénac.
3. FAUX C’est l’inverse ! Ils font partie des dérivés anthraniliques.
4. FAUX Toute la phrase est juste sauf le type de liaison : ester et pas éther ! Bien lire aussi : acide salicylique ≠ acide acétylsalicylique = aspirine.

**Question 68 :** Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

1. Les glucocorticoïdes ne sont pas des AIS, au contraire du Dexaméthasone.
2. La drug-discovery est un processus multi-étapes qui consiste par exemple en l’identification d’un lead, de la relation structure-activité ou du pharmacophore.
3. Un bon candidat médicament doit être stable et perfusable en IV.
4. Le vardénafil est original par son mécanisme d’action.
5. Le pouvoir rotatoire de l’ibuprofène commercialisé est de +1.

**Question 68 :** B

1. FAUX Ce sont tous des AIS. Les glucocorticoïdes sont des anti-inflammatoires majeurs beaucoup prescrits. Le Dexaméthasone est commercialisé dans la spécialité Percutalgine.
2. VRAI Ce sont les principales étapes mais on compte aussi le choix de la maladie, le choix de la cible thérapeutique, l’amélioration des interactions avec la cible, l’étude du métabolisme du médicament, les tests de toxicité…
3. FAUX Un bon candidat-médicament doit être brevetable, stable en conditions variées (température, lumière, humidité), atoxique, non mutagène, facilement synthétisable industriellement, original par son mécanisme d’action, actif sur différents modèles animaux, maîtrisable pour son mécanisme d’action et bien absorbé **par voie orale**.
4. FAUX Le vardénafil est un simple analogue du sildénafil (= viagra). Il n’est donc pas du tout original par son mécanisme d’action.
5. FAUX L’ibuprofène est commercialisé sous forme racémate (= 50% de R et 50% de S). De ce fait, les pouvoirs rotatoires se compensent : il est égal à 0. Item d’annales Q16 2016 Saint-Etienne.

**Question 69 :** Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

1. La pharmacomodulation autour du noyau naphtalène a donné lieu aux acides 2-naphtylacétiques.
2. Les acides énoliques regroupent les pyrazolidinediones et les oxicams.
3. La pharmacomodulation de l’acide acétylsalicylique a permis l’émergence des AINS.
4. Tous les acides arylcarboxyliques ont une structure aromatique et n’ont pas de carbone asymétrique.
5. Par remplacement de la chaîne isobutyle, on a obtenu des analogues de l’ibuprofène comme l’alminoprofène, le fénoprofène, le flurbiprofène et le kétoprofène, seul qui contient un groupement amino.

**Question 69 : ABD**

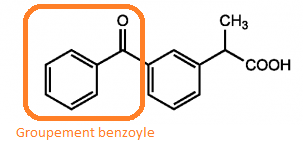
1. VRAI
2. VRAI

|  |  |
| --- | --- |
| **Acides énoliques** | Pyrazolidinedione |
| Oxicams |

1. FAUX C’est la pharmacomodulation de l’acide salicylique et non de l’acide acétylsalicylique (= aspirine).

|  |  |
| --- | --- |
| https://lh6.googleusercontent.com/jiiolaBsr6Bp7PB5cj08xxbHlWoNQD0T1SvG9C5ktpfx8YXBV9s_OBUHCDn0nxWHjGImPK1nITGqFLsnXJwaa0_ErUv9efDDEasGEM7C3A-vb79SeBNBI3Ihh3p4Gm8UvyRF89uZ | https://lh6.googleusercontent.com/25fW9_VF335JVdNMadDQYh7Wnkwr0WJXmgbAIBJRz3U5lZg0PKY35uQPHWJJ_Xs1ef3QRuv6bvJ7h6IBXsIoAWBe-yVgzeGPbTLNOJ6bmxsgCPrm9LHbPKbcBZa4EQuFwPN3-_hU |
| Acide salicylique | Acide acétylsalicylique |

1. VRAI
2. FAUX Le kétoprofène a un groupement benzoyle ! C’est le 5-ASA qui a un groupement amino.



**Question 70 :** Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

1. Le naproxène est commercialisé sous forme S.
2. On associe la Naprosyne avec de la pseudoéphédrine qui est un IPP.
3. Le sumatriptan est un agoniste sélectif des récepteurs vasculaires à la 5 hydroxytryptamine-1.
4. Les recherches autour du naproxène ont mené aux CINODs, qui sont des donneurs de protoxyde d’azote.
5. L’indométacine possède un hétérocycle indole et le sulindac un indène.

**Question 70 : ACE**

1. VRAI
2. FAUX La pseudoéphédrine est un sympathomimétique qui a un rôle de décongestionnant. Les IPP (Inhibiteurs de la Pompe à Protons) ont un nom qui finit en -prazole (ésoméprazole, lansoprazole) et traitent les ulcères gastro-duodénaux (les protons sont nécessaires pour créer de l’acidité dans l’estomac => si trop d'acidité alors ulcère (perforation) d’où inhibition des pompes à protons).
3. VRAI Il a un rôle sur la migraine.
4. FAUX Ces AINS sont des inhibiteurs des cyclooxygénases donneurs de monoxyde d’azote (NO).
5. E VRAI Ce sont des acides 3-indolylacétiques.

**Question 71 :** Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

1. La famille des arylcarboxyliques regroupe la majorité des AIS actuellement commercialisés.
2. La spécialité Percutalgine contient 2 AIS et 1 AINS.
3. L’acide (2RS)-2-[4-(2-méthylpropyl)phényl]propanoïque subit une bioconversion énantiomérique *in vitro*.
4. La CoA synthétase agit sur les énantiomères R et S de l’ibuprofène.
5. L’ibuprofène est un promédicament puisqu’il subit une bioconversion énantiomérique.

**Question 71 : RIEN**

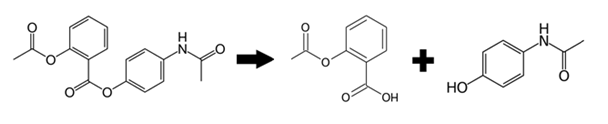
1. FAUX La famille des arylcarboxyliques regroupe la majorité des AINS actuellement commercialisés.
2. FAUX 2 AINS (salicylate d’hydroxyéthyle et salycilamide) et 1 AIS (dexaméthasone).
3. FAUX L’ibuprofène la subit *in vivo* !
4. FAUX Il n’agit que sur l’énantiomère R !
5. FAUX Il faut bien faire la distinction entre la notion de promédicament et celle de bioconversion énantiomérique. Un promédicament est un médicament dont l'effet thérapeutique passe par une étape de métabolisation puisque ce sont les **métabolites du principe actif qui détiennent l'effet thérapeutique** (sulindac avec le dérivé sulfure qui est le métabolite actif**).** La bioconversion énantiomérique consiste à enrichir un mélange en la forme la plus active (par exemple (S) pour l’ibuprofène). L’ibuprofène n’est donc pas un promédicament, mais il subit juste une bioconversion énantiomérique !

**Question 72 :** Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

1. L’ibuprofène est la molécule chef de file des acides 2-phénylpropanoïques.
2. La pharmacomodulation de l’acide salicylique permet d’obtenir du Bénorilate si on ajoute du paracétamol sur son OH et de l’acide acétique sur son COOH.
3. Après hydrolyse de la fonction ester par des estérases, on obtient à partir du Bénorilate une aspirine et du paracétamol.
4. Les acides phénylacétiques n’ont pas de carbone asymétrique.
5. Les acides 3-indoylacétiques sont des acides arylcarboxyliques.

**Question 72 : ACD**

1. VRAI/FAUX Il fait partie de la série des acides arylalcanoïques. Le prof parle dans le cours des acides 2-phénylpropioniques uniquement même si propionique est synonyme de propanoïque.
2. FAUX On obtient bien du Bénorilate en ajoutant du paracétamol et de l’acide acétique sur de l’acide salicylique mais respectivement sur du COOH et du OH.
3. VRAI



1. VRAI
2. FAUX Ce sont des acides arylalcanoïques.

**Question 73 :** Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

1. Pour fabriquer l’énantiomère S du Naproxène, 6 étapes de production sont nécessaires comme une réaction d’estérification, une bêta méthylation ou encore une réaction de Willgerodt.
2. Le naproxène, sous la spécialité Naprosyne, est utilisé comme traitement de longue durée pour certaines arthroses sévères ou rhumatismes inflammatoires chroniques.
3. C’est un inhibiteur des COX et accepteur de NO.
4. La codéine est un opioïde mixte.
5. Les brevets relatifs au Naproxène ont une durée de 2 ans chacun : il est protégé par 10 brevets, donc au total est assuré pour une durée de 10 x 2 = 20 ans.

**Question 73 : B**

1. FAUX C’est une **alpha**-méthylation.
2. VRAI
3. FAUX Il est **donneur** de NO.
4. FAUX Aucun opioïde mixte n’est cité dans le cours. On a :
   * + **Antalgiques non opioïdes :** paracétamol(formule à connaître)
     + ***Antalgiques opioïdes faibles*** : codéine
     + ***Antalgiques opioïdes mixtes***
     + ***Antalgiques opioïdes*** : morphine.
5. FAUX **Chacun** des brevets dure 20 ans !

**Question 74 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) : ACD**

1. Les médicaments relatifs aux douleurs et inflammations peuvent se classer en 5 groupes.
2. L’Acéclofénac est administré sous une forme inactive, c’est sa métabolisation par l’organisme qui va permettre d’« activer » le principe actif. C’est pour cela qu’il est classé dans les promédicaments.
3. L’acide salicylique est le chef de file des acides arylcarboxyliques, il comporte une structure aromatique.
4. C’est d’ailleurs la pharmacomodulation de l’acide salicylique qui a permis l’émergence des AINS.
5. Le nom IUPAC du naproxène est l’acide (2RS)-2-[4-(2-méthylpropyl)phényl]propanoïque.

**Question 74 : ACD**

A VRAI Ces 5 groupes sont :

- Les **antalgiques** et/ou antipyrétiques (diminuent la douleur), ex : paracétamol,

- Les **anesthésiques locaux**, ex : l’articaïne gel utilisé par les chirurgiens-dentistes,

- Les **AIS**, ex : Dexaméthasone,

- Les **AINS**, ex : Naproxène,

- Les **traitements spécifiques**, ex : 5-ASA (ttt de la maladie de Crohn).

B FAUX C’est le **Sulindac** qui répond à cette définition et non pas **l’Acéclofénac**. Le reste de l’item est en revanche juste. Suite aux transformations métaboliques que subit le sulindac *in vivo*, on obtient **4 métabolites** **: 2 composés hydroxylés**, un **sulfone**, un **dérivé de type sulfure** (qui est le seul métabolite actif).

C VRAI L’acide salicylique comporte bien une **structure aromatique** MAIS **pas de C\***, comme tous les acides arylcarboxyliques.

D VRAI

E FAUX / ! \ Les noms IUPAC sont à connaître :

* **Ibuprofène : acide (2RS)-2-[4-(2-méthylpropyl)phényl]propanoïque,**
* **Naproxène : acide (2S)-2-(6-méthoxynaphtalén-2-yl)propanoïque.**

**Question 75 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :**

1. Le celebrex, le parecoxib et le naproxinod sont des inhibiteurs sélectifs de COX-2.
2. Les étapes de synthèse du naproxène vont permettre d’assurer la qualité pharmaceutique du médicament.
3. L’étoricoxib est un inhibiteur sélectif de COX-2, cela permet d’éviter les effets secondaires comme les ulcères.
4. La forme commercialisée de l’ibuprofène a un pouvoir rotatoire non nul car seul l’énantiomère S est actif.
5. Les acides 3-indolylacétiques possèdent tous un carbone asymétrique.

**Question 75 : BC**

A FAUX Le celebrex et le parecoxib sont bien des inhibiteurs sélectifs de COX-2 mais pas le naproxinod qui est un inhibiteur sélectif des cyclo-oxygénases donneurs de NO.

B VRAI

C VRAI En effet, **COX-1** est une **enzyme de protection gastrique**. Son inhibition peut entraîner des ulcères. Ainsi, utiliser des inhibiteurs sélectifs de **COX-2**, qui n’est **pas une enzyme de la protection gastrique**, permet d’éviter ce genre d’effet indésirable.

D FAUX L’ibuprofène est commercialisé sous la forme d’un **mélange racémique**, le **pouvoir rotatoire** de ce mélange est donc **nul**. En revanche, seul **l’énantiomère (S)** va avoir une **action anti-inflammatoire** dans l’organisme. C’est pour ça qu’on dit qu’il est **« actif ».**

E FAUX Ce sont les **acides 2-phénylpropioniques** qui vont tous avoir un carbone asymétrique.

**Question 76– Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :**

1. L’obtention de l’AMM n’est pas une étape de la « *drug discovery* ».
2. 80 milliards de comprimés d’acide acétylsalicylique sont produits chaque année.
3. La spécialité Percutalgine® contient 3 substances actives dont 2 sont issues d’acides salicyliques où la fonction acide est modulée.
4. L'ibuprofène commercialisé est un mélange de deux énantiomères. L'énantiomère (S) subira une réaction de biostéréoconversion enzymatique.
5. L'ibuprofène commercialisé est un mélange de deux énantiomères. L'énantiomère (R) subira une réaction de biostéréoconversion enzymatique permettant d'enrichir le mélange initial en énantiomère (R).

**Question 76 : BC**

A FAUX L’obtention de l’AMM est la dernière étape de la « *drug discovery »*.

B VRAI

C VRAI Les 3 substances du Percutalgine® sont :

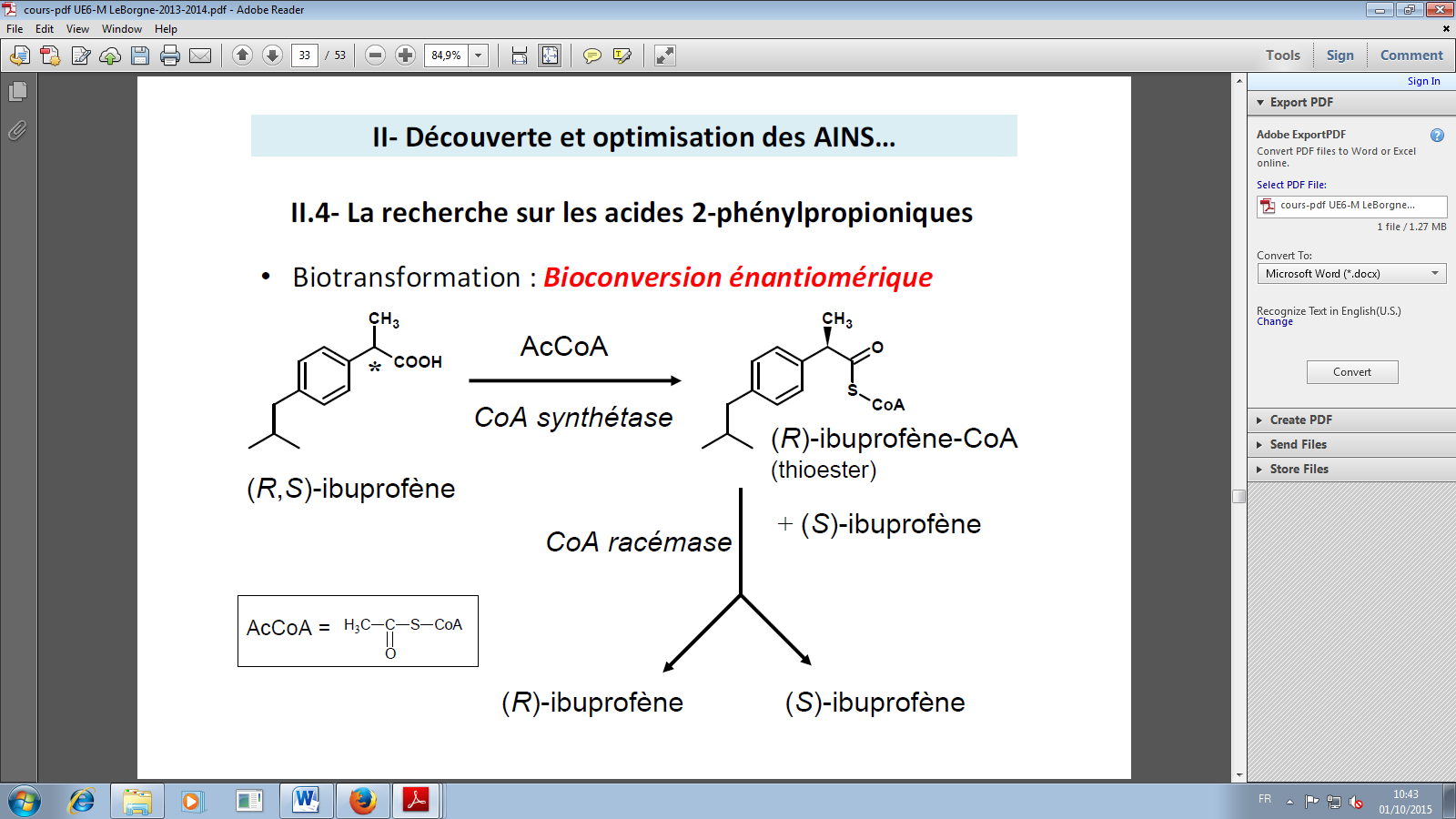
Dérivés de l’acide salicyliques

* Le salicylate d’hydroxyéthyle (AINS)

Le salicylamide (AINS)

* Déxaméthasone (AIS)

D FAUX Item du concours de l’année dernière. C’est **l’énantiomère (R)** qui subira une biostéréoconversion enzymatique afin d’enrichir le mélange initial en **énantiomères (S)**. En effet, c’est **l’énantiomère (S) qui est actif** et donc qui va avoir l’activité anti-inflammatoire.

E FAUX Item du concours de l’année dernière. Cf. D

75%

25%

*Schéma récapitulatif de la biostéréoconversion enzymatique.*

**Question 77 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :**

1. Les N-phénylsulfonamides font partie des acides énoliques.
2. Le Kardégic® a pour formule l’acide acétylsalicylique, il est utilisé comme anti-agrégant plaquettaire.
3. En 2009, certains AINS faisaient partis des 50 médicaments les plus vendus.
4. L’acide 5-aminosalicylique est utilisé dans le traitement de la maladie d’Alzheimer.
5. L’acide niflumique appartient aux dérivés anthraniliques dans la série des acides arylcarboxyliques. Il est obtenu à partir de l’acide méfénamique.

**Question 77 : BCE**

A FAUX Les **N-phénylsulfonamides** font partie de la série des **coxibs et apparentés**.

B VRAI Petit rappel de cours : le **Kardégic**® et **l’Aspégic**® ont tous deux **pour formule l’acide acétylsalicylique** mais avec une **quantité de PA différentes**. Le **Kardégic**® est utilisé comme **anti-agrégant plaquettaire** tandis que **l’Aspégic**® est utilisé pour les propriétés **anti-douleur** de l’acide acétylsalicylique.

C VRAI

D FAUX L’acide 5-aminosalicylique ou 5-ASA est utilisé dans le traitement de la maladie de Crohn.

E VRAI L’acide niflumique est obtenu par remplacement du noyau benzénique de l’acide méfénamique par un noyau pyridine.

**Question 78 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :**

1. Une bonne molécule candidate n’a pas besoin d’être originale par son mécanisme d’action.
2. L’Advil®, le Nurofen® et le Profemigr® sont des AINS de la série des acides arylalcanoïques. Ils comportent tous une structure aromatique et un carbone asymétrique.
3. La famille des acides 2-phénylpropioniques possède comme chef de file l’acide (2RS)-2-[4-(2-méthylpropyl)phényl]propanoïque.
4. L’aspirine est obtenue par ajout d’un acide acétique sur le OH de l’acide salycilique.
5. L’arsenal des anti-inflammatoires disponibles pour les prescripteurs est composé des AIS et des AINS.

**Question 78 : BCDE**

A FAUX Une bonne molécule candidate doit être, entre autres, **brevetable**, **stable dans des conditions variées, atoxique, active sur différents modèles d’animaux ET originale par son mécanisme d’action**.

B VRAI Ils appartiennent à la sous-série des **acides 2-phénylpropioniques** qui ont tous comme caractéristiques communes : la présence d’un **carbone asymétrique**, d’une **structure aromatique** et d’être **commercialisés sous forme d’un mélange racémique**.

C VRAI L’acide **(2RS)-2-[4-(2-méthylpropyl)phényl]propanoïque** est le **nom IUPAC** de **l’ibuprofène**.

D VRAI **L’aspirine** (= **acide acétylsalicylique**) est obtenue par la formation d’une liaison **ester** entre un **acide acétique** et le **OH** d’un **acide salicylique**.

E VRAI

**Question 79 – Parmi les propositions suivantes, indiquer celle(s) qui est (sont) exacte(s) :**

1. La demande d’une AMM permet d’envisager le dépôt d’une demande de brevet.
2. Dans une demande de brevet la formule de Markush est un élément incontournable.
3. Un me-too possède une structure différente de la molécule initiale et il un effet unique.
4. Un « me too » est définie comme un nouvel ingrédient pharmaceutique actif (IPA) structurellement très proche de l’original, agissant avec un mécanisme d’action similaire.
5. Les acides arylcarboxyliques regroupe des AIS.

A VRAI La demande d’une AMM permet d’envisager le dépôt d’une demande de brevet. Ces brevets vont avoir une période de 20 ans.

B VRAI La formule de Markush est incontournable lors de l’élaboration d’une demande de brevet autour d’une famille de petites molécules.

C FAUX Un me-too n’a pas d’effet unique. Un me-too possède une structure différente de la molécule initiale mais il aura **le même effet thérapeutique.**

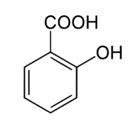
D VRAI Un « me too » est définie comme un nouvel ingrédient pharmaceutique actif (IPA) structurellement très proche de l’original, agissant avec un mécanisme d’action similaire.

E FAUX Les acides arylcarboxyliques regroupe des **AINS.**

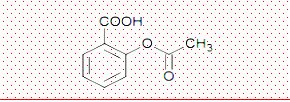
**Question 79 – Parmi les propositions suivantes, indiquer celle(s) qui est (sont) exacte(s) :**

1. L’acide salicylique possède un cycle benzénique, une fonction acide carboxylique et une fonction hydroxyle.
2. On obtient l’acide acétylsalicylique en ajoutant une liaison ester sur l’acide salicylique.
3. Les quatres exemples AINS sont l’acides arylcarboxyliques, arylalcanoiques, énolique et les coxibs.
4. Développer un programme de recherche en Drug Discovery fait intervenir une seule discipline.
5. L’ibuprofène agit sur la cyclooxygénase 2 comme cible thérapeutique.

A VRAI L’acide salicylique : Cycle benzénique + fonction acide carboxylique + fonction hydroxyle.



B VRAI L’acide acétylsalicylique : Ajout d’une liaison ester sur l’acide salicylique.

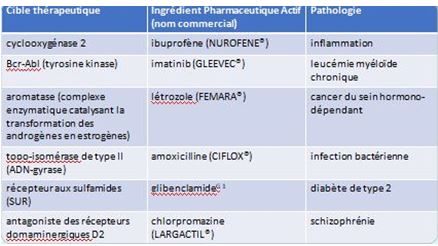
****

C VRAI Les quatres exemples AINS sont l’acides arylcarboxyliques, arylalcanoiques, énolique et les coxibs.

D FAUX Développer un programme de recherche en « Drug Discovery » c’est la nécessité d’associer des compétences diverses en chimie et en biologie, mais aussi en physique et mathématiques. **C’est un programme multidisciplinaire/ pluridisciplinaire.**

E VRAI L’ibuprofène agit sur la cyclooxygénase 2 comme cible thérapeutique.

Je remets le tableau :



Question 80 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

1. Le point de départ des anti-inflammatoire stéroïdiens est l’hormone hydrocortisone.
2. L’obtention de l’énantiomère (S) du naproxène est réalisée en 6 étapes.
3. Lors de la métabolisation on a deux réactions : Fonctionnalisation et conjugaison.
4. Il existe une biostéréoconversion enzymatique du naproxène lors de la métabolisation.
5. L’élimination a lieu principalement au niveau rénal et biliaire.

A VRAI Les AIS (anti-inflammatoire stéroïdiens = glucocorticoïdes) : anti-inflammatoires majeurs. Le point de départ est l’hormone hydrocortisone.

B FAUX L’obtention de l’énantiomère (S) du naproxène a été initialement réalisée en 7 étapes à savoir :

* Étape 1 : Réaction d’acylation de Friedel-Crafts.
* Étape 2 : Réaction de Willgerodt pour obtention de l’acide naphtylacétique correspondant.
* Etape 3 : Hydrolyse.
* Étape 4 : Réaction d’estérification.
* Étape 5 : Réaction d’alpha-méthylation.
* Étape 6 : Réaction d’hydrolyse de l’ester correspondant.
* Étape 7 : Résolution optique du mélange d’acides d,l avec la cinchonidine qui permettra d’isoler l’énantiomère (S) du naproxène.

C FAUX Les enzymes (ex : cytochromes P450) interviennent dans la métabolisation, elles réalisent deux types de réactions : Les réactions type de phase 1 : Fonctionnalisation. Et les réactions dites de phase 2 : Conjugaison.

D FAUX Le naproxène ne subit aucune biostéréoconversion enzymatique, il faut isoler sa forme (S) avant commercialisation. Par contre il peut subir une métabolisation.

E VRAI L’élimination aura lieu principalement au niveau rénal et biliaire. Pour une molécule hydrophile on a une élimination rénale. Pour une molécule lipophile on a une élimination biliaire.

Question 81 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

1. L’origine des anti-inflammatoires non stéroïdiens est l’acide salicylique.
2. L’acide salicylique fait partie des acides arylalcanoïques.
3. L’acide salicylique fait partie des acides arylcarboxyliques.
4. Oxicams fait partie des acides énoliques.
5. Le naproxène et l’ibuprofène appartiennent à la même série.

A VRAI L’origine des anti-inflammatoires non stéroïdiens est l’acide salicylique.

B FAUX

C FAUX L’acide salicylique fait partie des acides arylcarboxyliques.

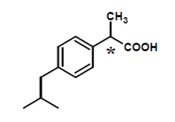
D VRAI Oxicams fait partie des acides énoliques.

E VRAI Le naproxène et l’ibuprofène appartiennent à la série des acides ARYLALCANOIQUES.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Série** | **Sous-série** | **Exemples** |
| **Acides arylcarboxyliques**   * **Structure aromatique** * **Pas de C\*** | **Acide salicylique** (*chef de file*)  et apparentés | * Kardégic® * Aspégic® |
| **Dérivés anthraniliques ou (Fénamates)** | * Acide méfénamique * Acide niflumique |
| **Acides arylalcanoïques** | **Acides phénylacétiques** | * Diclofénac (Voltarène®) * Acéclofénac |
| **Acides 3-indolylacétiques** et apparentés | * Sulindac * Indométacine |
| **Acides 2-phénylpropioniques** et apparentés   * **Structure aromatique** * **C\*** * **Commercialisés sous forme d’un mélange racémique** | * Advil® * Nurofen® * Profemigr® (Kétoprofène) |
| **Acides naphtylalcanoïques** | * **Naproxène** |
| Acides 2-thiophènepropioniques |  |
| **Acides énoliques** | Pyrazolidinedione |  |
| Oxicams |
| **Coxibs et apparentés** | N-phénylsulfonamide |  |
| Coxibs |

**Question 82 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :**

Concernant le Naproxène :

1. C’est un anti-inflammatoire stéroïdien.
2. Sa formule développée est :****
3. L’obtention de l’énantiomère (S) du naproxène a été initialement réalisée en 6 étapes.
4. Il est commercialisé sous forme racémique (50% de R et 50% de S) mais seul l’énantiomère S est actif.
5. Il est pratiquement insoluble dans l’eau alors qu’il est très soluble dans des solvants alcooliques comme l’éthanol ou le méthanol.

A FAUX Le naproxène est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS).

B FAUX La structure développée proposée est celle du (R,S)-ibuprofène.

Une image contenant texte

Description générée automatiquement

NB : Vous pouvez retrouver la formule développée de naproxène si vous connaissez sa nomenclature IUPAC : acide (2S)-2-(6-méthoxynaphtalén-2-yl)propanoïque.

Les formules chimiques des molécules ainsi que les nomenclature UIPAC (en gras dans vos polys) sont à connaître absolument !

C VRAI Ces 6 étapes sont :

* ***Étape 1 :*** réaction d’acylation de Friedel-Crafts,
* ***Étape 2 :*** réaction de Willgerodt pour obtention de l’acide naphtylacétique correspondant,
* ***Étape 3 :*** réaction d’estérification,
* ***Étape 4 :*** réaction d’alpha-méthylation,
* ***Étape 5 :*** réaction d’hydrolyse de l’ester correspondant,
* ***Étape 6 :*** résolution optique du mélange d’acides avec la cinchonidine.

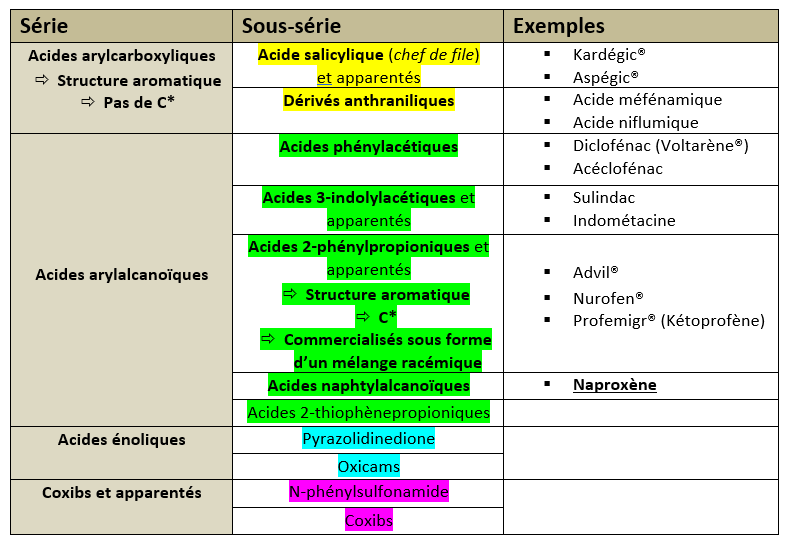
D FAUX Seule la forme S (énantiomère actif) du naproxène est commercialisée car il ne subit pas de bioconversion énantiomérique. En revanche, l’ibuprofène subit une bioconversion énantiomérique et est commercialisé sous forme racémique (50% de R et 50% de S) mais seul l’énantiomère S est actif.

E VRAI Pour mettre en solution du naproxène, on utilise le plus souvent de l’éthanol (ou du méthanol) dans lequel il est soluble à 96%.

**Question 83 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :**

Est une sous-série de l’acide arylalcanoïque :

1. Acide salicylique
2. Acide naphtylalcanoïque
3. Acide 3-indolilacétique
4. Acide phénylacétique
5. Acide 2-phénylpropionique



A FAUX L’acide salicylique est le chef de file des acides arylcarboxyliques.

B VRAI

C VRAI

D VRAI

E VRAI

Une image contenant objet, horloge

Description générée automatiquement

**Question 84 – Parmi ces étapes de la conception d’un médicament laquelle (lesquelles) est (sont) dans le bon ordre chronologique :**

Parmi ces étapes de la conception d’un médicament laquelle (lesquelles) est (sont) dans le bon ordre chronologique :

1. Choix de la cible /Optimisation pharmacocinétique et pharmacodynamique/Preuve de concept/Evaluation des molécules sur des cibles thérapeutiques
2. Conception et synthèse de molécules de molécules d’intérêt biologique/Recherche d’un lead/ Optimisation pharmacocinétique et pharmacodynamique/Preuve de concept
3. Choix de la cible / Optimisation pharmacocinétique et pharmacodynamique/Recherche d’un lead/ Evaluation de l’activité biologique
4. Choix de la cible/ Testes d’activité biologique/Preuve de concept/ Evaluation pré-clinique
5. Evaluation pré-clinique/ Conception et synthèse de molécules d’intérêt biologique/Recherche d’un lead/Preuve de concept

Les principales étapes de la conception d’un médicament sont :

* **10 000 à 20 000 candidats-médicaments**
* Choix d’une cible
* Conception et synthèse de molécules d’intérêt biologique.
* Evaluation des molécules sur des cibles thérapeutiques.
* Choix d’une molécule ***lead*** ou « chef de file »
* Optimisation pharmacocinétique (activité biologique) et pharmacodynamique (**ADMET** = **A**bsorption, **D**istribution, **M**étabolisation, **É**limination, **T**oxicité).
* Preuve du concept, établie grâce à des essais complémentaires
* La protection du médicament par brevet.
* L’étude du métabolisme du médicament.
* Les tests de toxicité.
* La mise au point d’un procédé de fabrication.
* L’exécution des essais cliniques.
* L’obtention d’une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).
* **1 médicament sur le marché**

A FAUX

B VRAI

C FAUX

D VRAI

E FAUX

**Question 85 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :**

1. Le Bénorilate, après administration et hydrolyse de sa fonction ester, libère une molécule d’Aspirine et une molécule de paracétamol.
2. Parmi les acides 2-phénylpropionique, on peut citer le Kétoprofène, l’Alminoprofène et l’Acéclofénac.
3. L’association du naproxène avec des pseudoéphédrines est utilisé comme traitement des ulcères gastro-duodénal.
4. Les AINS sont des inhibiteurs spécifiques des cyclo-oxygénases 2 (COX2).
5. Les acides 2-phénylacétiques comme l’ibuprofène subissent l’action de la CoA racémase puis de la CoA synthétase.

A VRAI

Une image contenant objet, montre, horloge

Description générée automatiquement

Paracétamol

Aspirine

Estérase

Bénorilate

B FAUX L’Acéclofénac est un acide phénylacétique.

Toutefois, le Kétoprofène et l’Alminoprofène sont bien des acides 2-phénylacétiques issu de modification de la chaine isobutyle de l’ibuprofène. On peut aussi citer le Fénoprofène et le Flurbiprofène.

*Mnémotechnique : tout les acides 2-phénylacétiques du cours fissent par le suffixe « -profène » 😉.*

C FAUX Association du naproxène :

* Avec de la **pseudoéphédrine** (= sympathomimétique) 🡪 décongestionnant, rhume.
* Avec du **lansoprazole (= inhibiteur de la pompe à proton (IPP))** ou de l’**ésoméprazole** (IPP) 🡪 ulcères gastro-duodénaux associés à la prise d’AINS.
* Avec du **sumatriptan (=agoniste sélectif des récepteurs vasculaires à la 5-hydroxytryptamine-1)**  🡪 migraine.

D FAUX Les AINS sont des inhibiteurs non spécifiques des COX 1 et COX 2.

E FAUX La bioconversion énantiomérique

