



# Tutorat Lyon Est

Année Universitaire 2022 – 2023

## Unité d'Enseignement 4

Contrôle Continu

Correction détaillée

**Stella BACHMANN**  
**Noa NOUCHY**  
**Constance LECOQ**  
**Capucine ROMAND**

## Correction rapide

<u>Questions</u>	<u>Réponses</u>
1	ABCE
2	ACE
3	CD
4	ACD
5	CDE
6	ABD
7	BD
8	ABD
9	BCE
10	ABCE
11	ABCD
12	BC
13	D
14	BCDE
15	ACD

**Question 1 : Parmi les propositions suivantes concernant le contrôle de médicaments, indiquez la/les proposition(s) exacte(s): ABCE**

- A. Une impureté dans un médicament (produit fini) peut provenir d'un excipient.
- B. Une impureté présente dans un principe actif peut modifier la toxicité liée à l'usage du médicament qui le contient (produit fini).
- C. Le contrôle d'un médicament (produit fini) peut permettre de mettre en évidence une éventuelle erreur de dosage du principe actif.
- D. Les résultats obtenus lors de contrôles effectués sur un médicament (produit fini) peuvent faire modifier le prix de vente du médicament.
- E. Un excipient utilisé pour la fabrication d'un médicament doit être contrôlé.

**A VRAI** Les impuretés peuvent être des excipients, des intermédiaires de synthèse, des isomères.

**B VRAI** C'est pour cela qu'il est primordial de rechercher et de doser les impuretés.

**C VRAI**

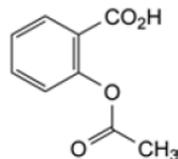
**D FAUX** Le prix de vente n'a rien à voir avec les contrôles effectués, il est défini par un comité économique en fonction d'études pharmaco-économiques.

**E VRAI** Lors de la fabrication d'un médicament, tout doit être contrôlé, les excipients, les PA, les impuretés...

**Question 2 : L'image ci-dessous représente un extrait de la monographie de l'acide acétylsalicylique (aspirine), un principe actif. Concernant cette monographie, indiquez la/les proposition(s) exacte(s) : ACE**

## ACÉTYLSALICYLIQUE (ACIDE)

Acidum acetylsalicylicum



$C_9H_8O_4$   
[50-78-2]

$M_r$  180,2

### DÉFINITION

Acide 2-(acétyloxy)benzoïque.

*Teneur* : 99,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

- A. Elle cite les méthodes à utiliser pour l'identification et le dosage de l'acide acétylsalicylique.

- B. Elle indique toutes les spécialités contenant l'acide acétylsalicylique.
- C. Elle peut contenir d'autres structures chimiques que celle de l'acide acétylsalicylique.
- D. Elle est valable pour le composé acétylsalicylate de lysine, un dérivé de l'aspirine.
- E. Elle fait partie des textes de référence pour le contrôle de médicaments.

**A VRAI**

**B FAUX** Les monographies portent principalement sur les propriétés d'un composé ainsi que les tests à réaliser pour le doser ou l'identifier, mais les spécialités contenant ce composé ne sont pas indiquées dans la monographie .

**C VRAI** Tel que les impuretés à rechercher.

**D FAUX** Chaque composé possède sa propre monographie car ils ont tous des propriétés différentes. Ici l'acétylsalicylate de lysine n'est pas le même composé que l'acétylsalicylique, donc ces deux molécules ne peuvent pas avoir la même monographie.

**E VRAI** Les monographies contenues dans la (les) pharmacopée sont des textes de référence à suivre pour le bon développement d'un médicament et pour s'assurer de la sécurité de notre produit.

**Question 3 : Parmi les propositions suivantes concernant l'identification de molécules thérapeutiques, indiquez la/les proposition(s) exacte(s) : CD**

- A. Le coût de développement des médicaments est en baisse constante depuis de nombreuses années.
- B. Une majorité des médicaments nouvellement commercialisés apportent un progrès majeur par rapport aux médicaments existants.
- C. Une majorité des médicaments nouvellement commercialisés apportent un progrès mineur ou nul par rapport aux médicaments existants.
- D. Un "me-too compound" est une copie légèrement modifiée d'une molécule originale.
- E. Un "me-too compound" est une copie exacte d'une molécule originale.

**A FAUX** Le développement d'un médicament coûte de plus en plus cher notamment car on utilise des méthodes de plus en plus complexes.

**B FAUX** La plupart des médicaments nouvellement commercialisés sont des me-too ou des génériques dont la recherche ne se fait qu'à court terme car cela permet une commercialisation plus rapide et un coût beaucoup moins grand. Cependant, ces

médicaments étant des copies modifiés légèrement ou non, ceux-ci n'apportent qu'un progrès mineur par rapport aux médicaments existants.

**C VRAI** cf. item B.

**D VRAI**

**E FAUX** « me-too compounds » correspond à la mise sur le marché d'une copie thérapeutique.

**Question 4 : Parmi les propositions suivantes concernant les stratégies d'identification de molécules thérapeutiques, indiquez la/les proposition(s) exacte(s) : ACD**

- A. L'observation d'un effet indésirable peut conduire au développement d'une nouvelle indication pour un médicament.
- B. Le développement d'un « me-too compound » ne nécessite pas la réalisation d'essais cliniques.
- C. Le développement d'un « me-too compound » est une stratégie rapide pour identifier une molécule d'intérêt thérapeutique.
- D. Les progrès apportés par le développement de « me-too compound » sont rarement importants.
- E. Le développement d'une nouvelle indication pour un médicament existant nécessite le dépôt d'un nouveau nom de spécialité.

**A VRAI** cf. cours exemple de l'acétylsalicylate de lysine (Aspirine).

**B FAUX** Il est nécessaire de réaliser des essais cliniques pour chaque nouvelle indication.

**C VRAI**

**D VRAI**

**E FAUX** Il est possible de garder le même nom de spécialité (en général ce sera la dose qui changera en fonction de l'indication du médicament).

**Question 5 : Parmi les propositions suivantes, concernant la protection des données autour des substances bioactives, indiquez celle(s) qui est(sont) exacte(s) : CDE**

- A. Une demande de brevet est incluse dans une demande d'autorisation de mise sur le marché.
- B. En 2021, aux U.S.A., parmi les nouveaux médicaments ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché, les médicaments appartenant à la catégorie des petites molécules sont minoritaires.
- C. Dans la recherche de nouveaux médicaments, l'obtention d'un brevet est primordiale pour un industriel.
- D. La falsification des médicaments est un fléau mondial.
- E. La formule de Markush est un concept flexible et efficace pour résumer par une structure chimique l'ensemble d'une famille de molécules chimiques.

**A FAUX** Il faut d'abord déposer un brevet, développer la molécule en médicament, puis la tester sur les animaux et sur les Hommes et c'est seulement ensuite, à peu près 10 ans après le dépôt du brevet, qu'on fait une demande d'AMM.

**B FAUX** Les petites molécules représentent la majorité des nouveaux médicaments, c'est-à-dire à peu près 86%.

**C VRAI** Le brevet permet de protéger la molécule de plagiat venant d'autres laboratoires pharmaceutiques et surtout de la rendre rentable une fois que le médicament est mis sur le marché.

**D VRAI** En effet selon l'OMS, 1 médicament sur 10 est falsifié.

**E VRAI** La formule de Markush contient une structure composée d'une partie invariable (partie commune) et d'une ou plusieurs parties variables. Cela permet de protéger la famille des composés synthétisés sous un seul brevet.

**Question 6 : Parmi les propositions suivantes, concernant le devenir in vivo des substances bioactives, indiquez celle(s) qui est(sont) exacte(s) : ABD**

- A. Une molécule hydrophile est principalement éliminée par voie rénale.
- B. Parmi les paramètres pharmacocinétiques étudiés, on peut citer l'élimination.
- C. L'ibuprofène subit in vitro une biostéréoconversion.
- D. Le naproxène est métabolisé in vivo en divers métabolites.
- E. Le naproxène subit in vivo une bioconversion.

**A VRAI**

**B VRAI** ADME dont le E signifie élimination.

**C FAUX** Il subit une biostéréoconversion **in vivo**.

**D VRAI**

**E FAUX** Il ne subit pas de biostéréoconversion enzymatique, on cherche à isoler la forme S du naproxène.

**Question 7 : Parmi les propositions suivantes, concernant la synthèse du naproxène et les impuretés qui en découlent, indiquez celle(s) qui est(sont) exacte(s) : BD**

- A. Le naproxène est synthétisé en une seule étape.
- B. Le (S)-naproxène est l'énantiomère à synthétiser lors d'un procédé industriel multi-étapes.
- C. Le (R)-naproxène est l'énantiomère à synthétiser lors d'un procédé industriel multi-étapes.
- D. Les impuretés inorganiques et organiques sont systématiquement recherchées lors d'une synthèse de substance active.
- E. Seules les impuretés organiques sont systématiquement recherchées lors d'une synthèse de substance active.

**A FAUX** Le naproxène est synthétisé en 7 étapes que nous avons réussie à réduire à 5 voire 4.

**B VRAI** Car c'est le seul énantiomère biologiquement actif, donc le seul qui sera commercialisé.

**C FAUX** L'énantiomère R n'est pas actif, on ne souhaite donc pas le synthétiser puisqu'il ne sera pas commercialisé.

**D VRAI**

**E FAUX** On recherche systématiquement tous les types d'impuretés possible lors du processus de fabrication, pour notre substance active.

**Question 8 : Parmi les propositions suivantes, concernant l'origine des molécules actives d'origine naturelle, indiquez celle(s) qui est(sont) exacte(s) : ABD**

- A. Tous les organismes vivants peuvent potentiellement être des sources de principes actifs.
- B. Parmi les trois voies possibles pour obtenir de nouveaux principes actifs, la synthèse chimique permet d'avoir accès soit à des « copies » de molécules naturelles, soit à des dérivés hémi-synthétiques de molécules naturelles.
- C. Toutes les molécules anticancéreuses commercialisées ont été obtenues à partir de plantes.
- D. Les biotechnologies ont permis la production à grande échelle de l'insuline.
- E. La découverte de tous les grands médicaments anticancéreux a été réalisée à partir de données d'ethnopharmacologie.

**A VRAI**

**B VRAI**

**C FAUX** Bien qu'une grande partie des anticancéreux soit obtenue à partir de plantes, les microorganismes et organismes marins permettent aussi d'en obtenir. C'est le cas des nouvelles molécules d'origine microbienne et de l'éponge marine.

**D VRAI**

**E FAUX** Rappelons que l'ethnopharmacologie est l'utilisation des informations des médecines traditionnelles afin de sélectionner des matières naturelles contenant potentiellement des molécules actives. En revanche, si on prend le taxol, un anticancéreux, il n'était pas utilisé comme traitement dans une médecine traditionnelle (il était même évité depuis l'Antiquité car considéré comme toxique), on l'a donc découvert d'une autre manière.

**Question 9 : Parmi les propositions suivantes, concernant les molécules actives d'origine naturelle, cochez la/les proposition(s) qui est(sont) exacte(s) : BCE**

- A. La trabectedine (ecteinascidine-743 ou YONDELIS®) est une molécule antidouleur, isolée à partir d'un organisme marin.

- B. Dans le règne végétal, le genre *Galanthus sp.* a permis la découverte de la galanthamine, un alcaloïde utilisé dans le traitement des symptômes de la maladie d'Alzheimer.
- C. Des anticoagulants ont été obtenus à partir de venins de serpents.
- D. Les venins d'insectes ne présentent pas d'intérêt du fait de leur toxicité.
- E. La lovastatine et la mévastatine, produites par des champignons, ont servi à l'hémisynthèse de dérivés utilisés comme hypocholestérolémiants.

**A FAUX** La trabectedine est un anti-tumoral, mais elle trouve bien son origine dans un organisme marin, l'ascidie.

**B VRAI**

**C VRAI** C'est le cas du Tirofiban et de l'Eptifibatide.

**D FAUX** Au contraire, ils présentent un grand intérêt thérapeutique et sont très utilisés pour la recherche de nouveaux principes actifs.

**E VRAI**

**Question 10 : Les microorganismes présentent des avantages comme sources potentielles de principes actifs. Parmi les propositions suivantes les concernant, cochez celle(s) qui est(sont) exacte(s) : ABCE**

- A. Ils ont un caractère ubiquitaire : ils sont présents dans tous les environnements.
- B. Ils existent aussi dans le monde marin.
- C. Beaucoup d'entre eux sont cultivables et permettent la production à grande échelle de molécules actives en fermenteurs.
- D. Ils produisent un nombre limité de molécules, ce qui facilite leur purification.
- E. Ils disposent d'un métabolisme variable en fonction des conditions de culture, donnant ainsi accès à une grande diversité de molécules chimiques aux propriétés pharmacologiques diverses.

**A VRAI**

**B VRAI**

**C VRAI**

**D FAUX** Au contraire, ils présentent un métabolisme secondaire très varié ce qui donne lieu à un nombre très important de molécules.

**E VRAI**

**Question 11 : Concernant la démarche générale conduisant de la source naturelle au médicament, cochez parmi les propositions suivantes, celle(s) qui est(sont) exacte(s) : ABCD**

- A. L'étape d'extraction de la biomasse permet d'obtenir des extraits bruts pouvant servir ensuite à la purification de principes actifs de médicament.
- B. L'évaluation biologique (ou criblage biologique) est utilisée dès l'étape d'extraction.
- C. La biomasse d'une plante à étudier peut être constituée d'une partie de plante (par exemple de feuilles ou des racines) ou de la plante entière.

- D. La synthèse totale d'une molécule naturelle pourra être envisagée pour assurer sa production à grande échelle.
- E. Tout au long de la démarche, des modifications structurales pourront être réalisées sur les extraits, fractions et molécules pures obtenus pour améliorer leurs activités.

**A VRAI**

**B VRAI**

**C VRAI**

**D VRAI** C'est le cas par exemple de la céphalosporine qui tire son origine du micromycète marin.

**E FAUX** Certaines étapes nécessitent uniquement les molécules pures et non les extraits, c'est le cas des modifications structurales.

**Question 12 : Parmi les propositions suivantes concernant la conception rationnelle du médicament, indiquez la/les proposition(s) exacte(s) : BC**

- A. La mécanique moléculaire décrit le système chimique suivant la règle du 1<sup>er</sup> principe de la thermodynamique, des échanges de chaleur et du travail.
- B. Le système étudié en mécanique moléculaire peut comporter des dizaines de milliers d'atomes.
- C. La simulation de « Docking » permet de simuler l'interaction entre un ligand chimique et sa cible protéique.
- D. On peut créer un modèle fiable de protéine par homologie si on dispose d'une empreinte à 15% d'identité de séquence.
- E. Un système de relation structure-activité quantitative (QSAR) permet de simuler l'activité d'un anticorps.

**A FAUX** Evalue l'énergie interne = somme des énergies de déformations.

**B VRAI**

**C VRAI**

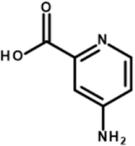
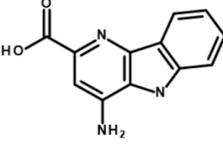
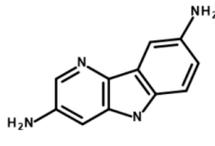
**D FAUX** A partir de 30%.

**E FAUX** Prédire l'activité de la molécule dans la tester expérimentalement ni les synthétiser.

**Question 13 : On mesure l'activité expérimentale des trois molécules suivantes. On se propose de faire une étude QSAR. Cochez l'équation QSAR exacte. D**

On dispose de trois descripteurs :

- Nombre d'Oxygène (nO)
- Nombre de Cycle (nC<sub>y</sub>)
- Nombre d'Azote (nN)

Molécule 1: Activité (Ic <sub>50</sub> ) = 8 μM	Molécule 2: Activité (Ic <sub>50</sub> ) = 13 μM	Molécule 3: Activité (Ic <sub>50</sub> ) = 10 μM
		

- A. Activité = 0 x nO + 0 x nCy + 1 x nN  
 B. Activité = 1 x nO + 1 x nCy + 0 x nN  
 C. Activité = 1 x nO + 2 x nCy + 1 x nN  
 D. Activité = 2 x nO + 2 x nCy + 1 x nN  
 E. Activité = 2 x nO + 2 x nCy + 2 x nN

Molécule	Cycle	Oxygène	Azote	TOTAUX
Molécule 1	1 X2	2 X2	2 X1	= 8
Molécule 2	3 X2	2 X2	3 X1	=13
Molécule 3	3 X2	0 X2	4 X1	=10

**A FAUX**

**B FAUX**

**C FAUX**

**D VRAI**

**E FAUX**

**Question 14 : Choisissez-le ou les items corrects parmi les suivants concernant le niveau de preuve de l'efficacité des médicaments : BCDE**

- A. L'appréciation de ce niveau de preuve se fonde en premier lieu sur l'expérience du médecin.  
 B. La connaissance de ce niveau de preuve se heurte à des facteurs de confusion.  
 C. La régression à la moyenne et l'effet placebo sont des facteurs de confusion.  
 D. Un bon niveau de preuve requiert une méthode particulière pour réduire les risques de conclusion erronés.  
 E. L'essai comparatif randomisé bien conçu et conduit en double insu apporte le meilleur niveau de preuve.

**A FAUX** En effet, ni le médecin, ni le patient ne connaissent le traitement pour conserver la comparabilité.

**B VRAI**

**C VRAI**

**D VRAI**

**E VRAI**

**Question 15 : Choisissez-le ou les items corrects parmi les suivants concernant la quantité d'effet des médicaments : ACD**

- A. L'estimation de la quantité d'effet des médicaments est obtenue à l'échelle de populations.
- B. L'estimation de la quantité d'effet ne peut pas être ajustée à une situation individuelle.
- C. Il est habituel de proposer des médicaments dans des situations où la probabilité que le patient en tire un bénéfice est de 1% ou moins sur plusieurs années de traitement.
- D. La loi française requiert une décision médicale partagée entre le prescripteur et le patient.
- E. Le bénéfice absolu désigne un bénéfice que le patient ne peut pas refuser.

**A VRAI**

**B FAUX** Elle peut être ajustée à une situation individuelle.

**C VRAI**

**D VRAI**

**E FAUX** Le patient possède le droit de refuser. En effet, le médecin se doit de recueillir son consentement.