



Tutorat Lyon Est

Année Universitaire 2020 - 2021

Unité d'Enseignement 4 Contrôle Continu Intermédiaire 2020

Correction détaillée

**Clara AMERGER
Noémie BEERGAH
Camille BONNET
Camille MONCHALIN**

Correction rapide

Questions	Item(s) juste(s)
1	ADE
2	ABCDE
3	ACD
4	BCE
5	AC
6	CDE
7	AD
8	E
9	BCDE
10	BC
11	AE
12	BE
13	ABD
14	BC
15	ACE
16	BCD

Correction détaillée

Question 1 – Choisissez le ou les items corrects parmi les suivants concernant l'effet placebo : ADE

- A. C'est un facteur de confusion dans l'évaluation de l'effet des médicaments
- B. Il est restreint à la prescription des médicaments
- C. C'est un outil que les médecins se doivent de rejeter en raison de son caractère manipulateur
- D. Il peut être plus puissant que l'effet des médicaments
- E. Son intensité dépend de l'attitude du médecin

A VRAI Il est à prendre en compte pour évaluer l'effet des médicaments car l'effet pur peut être confondu par le patient avec un effet placebo

B FAUX Non, il peut aussi y avoir un effet placebo lors de l'entretien dans la consultation médicale par exemple, lorsque l'on rassure le patient

C FAUX Il a autrefois été considéré comme une ruse mais ne l'est plus désormais, c'est une aide à prendre en compte lors d'une consultation

D VRAI Oui, par exemple lorsqu'un patient se sent soulagé à la seconde où il a pris son traitement alors que celui-ci n'a pas encore eu le temps d'agir

E VRAI C'est l'exemple développé dans le cours, il y a un large bénéfice sur l'observance du traitement et la guérison si le médecin se montre positif et encourageant.

Question 2 – Dans une situation de prévention d'un accident de santé, l'estimation de la quantité de l'effet d'une thérapeutique fait appel à certains éléments ici définis. Choisissez celui ou ceux qui vous paraissent corrects : ABCDE

- A. Le risque spontané de l'accident, en absence de traitement, R_{nt} (risque non traité)
- B. Le risque de l'accident sous traitement, R_t (risque traité)
- C. Le rapport entre ces deux risques R_t/R_{nt} , qui définit la part de risque résiduel sous traitement, ou risque relatif
- D. La différence entre ces deux risques $R_{nt}-R_t$, qui définit la proportion des patients qui vont bénéficier du traitement, ou bénéfice absolu
- E. La proportion des accidents que le traitement prévient, donnée par : $(R_{nt}-R_t)/R_{nt} = 1-R_t/R_{nt}$

A VRAI C'est le risque encouru par toutes les personnes/patients qui ne sont pas traités d'avoir cet accident.

B VRAI C'est le risque encouru par tous les patients prenant le traitement de présenter cet accident.

C VRAI C'est le rapport des risques (sous traitement ou sans traitement) qui permet de déduire le risque relatif ou résiduel de présenter l'accident lorsqu'on est traité.

D VRAI Il s'agit du bénéfice gagné par les patients traités.

E VRAI C'est la formule présentée dans le cours par le Professeur.

Question 3 – Choisissez le ou les items corrects parmi les suivants concernant les stratégies d'identification de molécules thérapeutiques : 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 « me-too compound » est une stratégie rapide pour identifier une molécule d'intérêt thérapeutique.
- D. Les progrès apportés par le développement d'un « 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 L'observation d'un effet indésirable fait partie de la stratégie mise à profit d'observations cliniques. Elle permet le développement d'une nouvelle indication pour un médicament comme l'exemple des phénothiazines.

B FAUX Le développement d'un « me-too compound » nécessite la réalisation d'essais cliniques. En effet il est nécessaire de réaliser des essais cliniques pour chaque nouvelle indication.

C VRAI Le développement « me-too compound » est une stratégie rapide pour identifier une molécule d'intérêt thérapeutique. Elle fait partie de la stratégie de recherche de médicaments à court terme.

D VRAI Les « me-too compound » ont la **même activité pharmacologique** et une efficacité clinique très proche du médicament princeps. L'intérêt thérapeutique de la copie est rare.

E FAUX On n'a pas besoin d'avoir un nouveau de spécialité pour Le développement d'une nouvelle indication d'un médicament. On peut regroupe, par exemple **-olol** : bêtabloquants (aténolol, propranolol...) employés en cardiologie et **-azepam** : benzodiazépines (diazépam, tétrazépam...) employés comme anxiolytiques ou hypnotiques.

Question 4 – Concernant le concept de hasard heureux, ou sérendipité (serendipity), quelles sont les affirmations exactes: BCE

- A. Il s'agit du principal mode de découverte de molécules d'intérêt thérapeutique.
- B. La pénicilline a été découverte de cette manière.
- C. Il s'agit de la découverte, par chance d'un résultat que l'on n'attendait pas.
- D. Le screening à haut débit est basé sur ce concept.
- E. Cette approche est, par nature, difficilement automatisable.

A FAUX Le principal mode de découverte de molécules d'intérêt thérapeutique est le screening de molécules naturelles ou de synthèse. En effet on va effectuer un **HTS** ou *High Throughput Screening* sur des cibles (**criblage à haut débit**), on teste une centaine de cibles simultanément, soit **10 000** tests / points par jour.

B VRAI La pénicilline, le méprobamate et le sildénafil résultent d'observations fortuites.

C VRAI La définition de Serendipity, Hasard heureux est "Propensity for making fortunate discoveries while looking for something unrelated c'est à dire : la découverte, par chance d'un résultat que l'on n'attendait pas.

D FAUX Le screening à haut débit est basé sur la recherche de médicaments originaux et pas par le concept de hasard heureux.

E VRAI Cette approche est basé sur le hasard donc la genèse d'un médicament est établie à condition que la curiosité du chercheur soit suivie d'un **questionnement** sur le phénomène observé. Donc cette approche ne peut pas être automatisée.

Question 5 - Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est(sont) exactes ? AC

- A. C'est le conseil de l'Europe qui publie la pharmacopée Européenne.
- B. L'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) intervient au niveau européen
- C. L'organisation mondiale de la santé (OMS) définit les bonnes pratiques de fabrication (BPF).
- D. La pharmacopée européenne est le seul ouvrage valable dans le domaine de la qualité des médicaments.
- E. L'organisation mondiale de la santé publie une pharmacopée.

A VRAI Plus précisément par l'EDQM (Direction **Européenne** de la Qualité du Médicament).

B FAUX L'ANSM est d'envergure mondiale le M final de l'acronyme signifie mondial.

C VRAI C'est le cas.

D FAUX Il existe un grand nombre de texte important dans le domaine de qualité des médicaments.

E FAUX c'est le conseil de l'Europe.

Question 6 - L'image ci-dessous représente un extrait de la monographie de la lidocaïne, un principe actif à propriétés anesthésiques. Concernant la suite de cette monographie, indiquez la/les proposition(s) exacte(s) : CDE

- A. La synthèse de la lidocaïne est décrite.
- B. Les méthodes analytiques utilisées pour le contrôle de la lidocaïne sont décrites.
- C. Les méthodes à utiliser pour mettre en évidence (identifier) la lidocaïne dans une poudre sont indiquées.
- D. Les informations indiquées doivent permettre de quantifier la lidocaïne dans une poudre.
- E. Les structures chimiques d'autres molécules peuvent être indiquées dans cette monographie.

A FAUX Dans une monographie on ne décrit pas la synthèse d'un composé. En effet elle décrit :

1. Les principes actifs (caractéristiques, impuretés ou intermédiaires de synthèse) ;
2. Les excipients ;
3. Les réactifs utilisés pour faire des contrôles (normalement absents du produit final) ;
4. Les formes pharmaceutiques ;
5. Les récipients ;

6. Méthodes (d'essais, de dosage, d'identification).

B FAUX La réponse du professeur « les méthodes ne sont pas décrites, juste citées. Ces méthodes sont décrites dans leurs propres monographies ». Donc chaque méthode analytique possède sa propre monographie.

C VRAI Dans une monographie les méthodes d'essais, de dosage, d'identification sont indiquées.

D VRAI Dans une monographie on a les caractéristiques du principe actifs donc on pourra ensuite utiliser une méthode quantitative.

E VRAI Les structures chimiques d'autres molécules peuvent être indiquées dans cette monographie notamment les impuretés et substances apparentées.

Question 7 – Choisissez le ou les énoncé(s) exact(s), d'après le cours de Conception Rationnelle de molécules biologiquement actives : AD

- A. La modélisation moléculaire implique obligatoirement l'utilisation d'un ordinateur.
- B. On ne peut pas minimiser l'énergie d'une molécule en utilisant la mécanique moléculaire.
- C. Une étude QSAR permet de prédire l'activité d'une molécule à partir de la chimie quantique.
- D. Dans les premiers programmes de Docking, le ligand était rigide.
- E. Un pharmacophore utilise un dictionnaire de 15 fonctions chimiques.

A VRAI La modélisation moléculaire se fait sur ordinateur.

B FAUX En mécanique moléculaire, tout comme en mécanique quantique, on cherche à minimiser l'énergie interne d'une molécule.

C FAUX Pour une étude QSAR, la prédiction est faite par une combinaison linéaire à partir de la valeur des descripteurs. La valeur d'un descripteur est issue de l'algorithme employé. Pour optimiser géométriquement une molécule, on peut employer la mécanique moléculaire. Cependant pour certains descripteurs, la structure 3D d'une molécule, n'est même pas nécessaire.

D VRAI Rappel de cours : À l'origine, la molécule (= ligand) et le récepteur étaient rigides. Aujourd'hui, tous les logiciels proposent une molécule flexible et le récepteur rigide. Certains logiciels proposent même une flexibilité des chaînes latérales du récepteur (pour optimiser la molécule dans son site). Le but étant de développer un système « tout flexible » pour se rapprocher de la réalité moléculaire.

E FAUX Le pharmacophore utilise un dictionnaire de **7** fonctions chimiques :

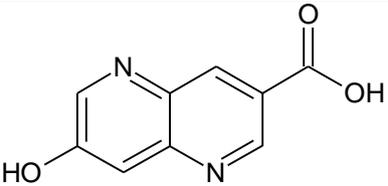
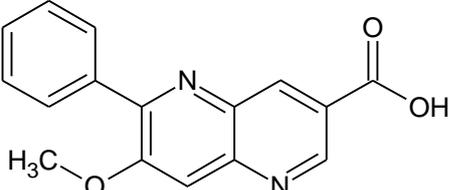
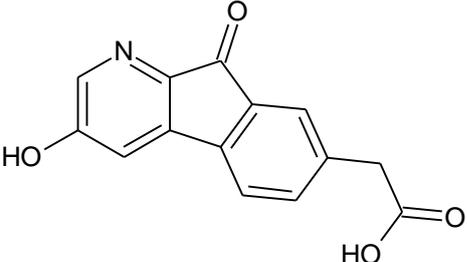
- Fonction hydrophobe (aromatique)
- Fonction hydrophobe (aliphatique)
- Charge positive
- Charge négative
- Groupe ionisable
- Donneur de liaison hydrogène
- Accepteur de liaison hydrogène.

Question 8 – Cochez l'équation QSAR exacte : E

On mesure l'activité expérimentale des trois molécules suivantes. On se propose de faire une étude QSAR.

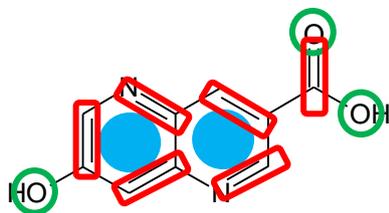
On dispose de trois descripteurs :

- Nombre de Cycle(s) (nCy)
- Nombre de double(s) liaison(s) (nD)
- Nombre d'Oxygène(s) (nO)

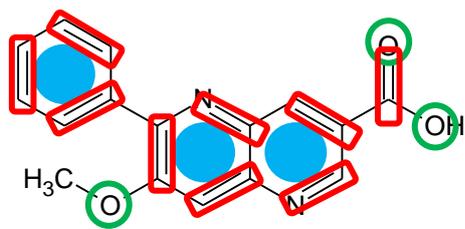
Molécule	Activité IC ₅₀ nM.mol ⁻¹
	17
	21
	23

- A. $Activité = 4 \times nCy + 0 \times nD + 1 \times nO$
 B. $Activité = 3 \times nCy + 1 \times nD + 2 \times nO$
 C. $Activité = 2 \times nCy + 2 \times nD + 1 \times nO$
 D. $Activité = 2 \times nCy + 2 \times nD + 2 \times nO$
 E. $Activité = 1 \times nCy + 1 \times nD + 3 \times nO$

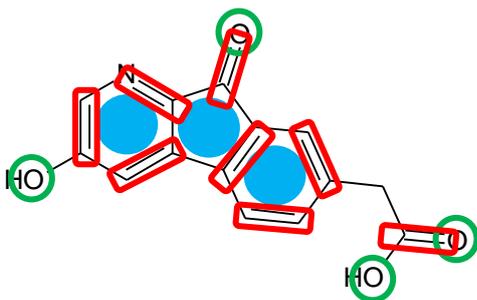
Molécule 1 :



Molécule 2 :



Molécule 3



	nCy	nD	nO	Activité
M1	2	6	3	17
M2	3	9	3	21
M3	3	8	4	23

A FAUX Pour la molécule 1 :

$Activité = 4 \times nCy + 0 \times nD + 1 \times nO = 4 \times 2 + 0 \times 6 + 1 \times 3 = 11 \neq 17$ donc l'item A est faux.

B FAUX Pour la molécule 1 :

$Activité = 3 \times nCy + 1 \times nD + 2 \times nO = 3 \times 2 + 1 \times 6 + 2 \times 3 = 18 \neq 17$ donc l'item B est faux.

C FAUX Pour la molécule 1 :

$Activité = 2 \times nCy + 2 \times nD + 1 \times nO = 2 \times 2 + 2 \times 6 + 1 \times 3 = 19 \neq 17$ donc l'item C est faux.

D FAUX Pour la molécule 1 :

$Activité = 2 \times nCy + 2 \times nD + 2 \times nO = 2 \times 2 + 2 \times 6 + 2 \times 3 = 22 \neq 17$ donc l'item D est faux.

E VRAI Pour la molécule 1 :

$Activité = 1 \times nCy + 1 \times nD + 3 \times nO = 1 \times 2 + 1 \times 6 + 3 \times 3 = 17$

Pour la molécule 2 :

$Activité = 1 \times nCy + 1 \times nD + 3 \times nO = 1 \times 3 + 1 \times 9 + 3 \times 3 = 21$

Pour la molécule 3 :

$Activité = 1 \times nCy + 1 \times nD + 3 \times nO = 1 \times 3 + 1 \times 8 + 3 \times 4 = 23$ donc l'item E est vrai.

Question 9 - Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) : BCDE

- A. Parmi tous les acides arylcarboxyliques actuellement utilisés en thérapeutique (ceux de la classe des AINS), ils ont tous une propriété commune, à savoir qu'ils sont chiraux.
- B. Parmi tous les acides arylalcanoïques actuellement utilisés en thérapeutique (ceux de la classe des AINS), ils possèdent une structure aromatique.
- C. L'ibuprofène est une petite molécule chimique caractérisée par la présence d'un groupement isobutyle.
- D. Le calcul du pouvoir rotatoire spécifique d'un mélange racémique ne nécessite pas l'usage d'un polarimètre (par exemple pour une molécule chimique possédant un seul carbone asymétrique).
- E. Il est tout à fait possible de réaliser des travaux de pharmacomodulation à partir de la structure de l'ibuprofène, avec par exemple le remplacement de son noyau benzénique par un noyau thiophénique.

A FAUX Les acides arylcarboxyliques ne sont pas chiraux car ils n'ont pas de carbone asymétrique.

B VRAI Les acides arylalcanoïques ont une structure aromatique.

C VRAI L'ibuprofène est caractérisé par un **benzène substitué** à la fois par **une chaîne isobutyle** et **une chaîne propionique**. Il possède de plus un **centre de chiralité** (carbone asymétrique).

D VRAI On peut utiliser des techniques spectrales (IR, UV, RMN, Spectrométrie de masse), in silico (cLogP, pKa), expérimentalement (HPLC), stabilité chimique (HPLC-MS).

E VRAI On peut réaliser des travaux de pharmacomodulation sur l'ibuprofène pour obtenir des analogues.

Question 10 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) : BC

- A. Le (S)-naproxène est une molécule chimique de la famille des stéroïdes.
- B. Une production industrielle efficace du (S)- naproxène implique le développement d'une synthèse énantiosélective.
- C. Le (S)- naproxène est une petite molécule chimique qui possède une chaîne de type propionique.
- D. In vivo le (S)- naproxène est métabolisé en (R)- naproxène par l'action d'une acyl-coenzyme A synthétase.
- E. In vivo le (S)- naproxène est métabolisé en (R)- naproxène par l'action d'estérase hépatique.

A FAUX Le (S)-naproxène est une molécule chimique de la famille des anti- inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

B VRAI Le naproxène ne subit pas de **biostéréoconversion enzymatique**, on doit absolument **isoler la forme (S) (forme commercialisée)**. Donc il faut faire une synthèse énantiosélective.

C VRAI Le (S)- naproxène est une petite molécule chimique qui possède une chaîne de type propionique, un groupement de type méthoxy et le noyau naphthalène.

D FAUX Le naproxène ne subit pas de **biostéréoconversion enzymatique**.

E FAUX Le naproxène ne subit pas de **biostéréoconversion enzymatique**.

Question 11 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) : AE

- A. Lors du développement d'AINS, le phénomène de biostéréoconversion enzymatique est essentiel à étudier avec les acides 2-arylpropioniques.
- B. Lors du développement d'AINS, le phénomène de biostéréoconversion enzymatique est essentiel à étudier avec les acides 3-arylpropioniques.
- C. Lors du développement d'AINS, le phénomène de biostéréoconversion enzymatique est essentiel à étudier avec les acides 4-arylbutanoïques.
- D. Les acides arylcarboxyliques développés comme AINS possèdent tous un motif structural de type peptidique.
- E. Le motif structural indolique est commun à l'indométacine et au tryptophane.

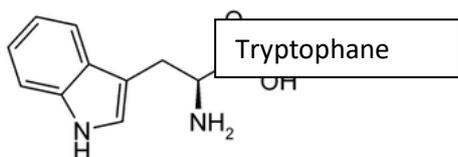
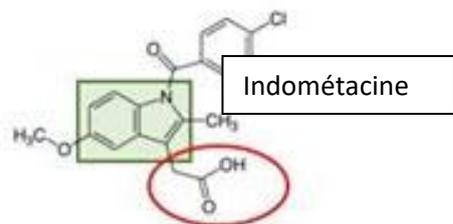
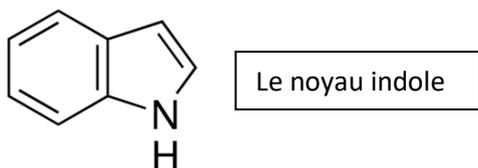
A VRAI Pour le développement d'AINS, le phénomène de biostéréoconversion enzymatique est essentiel à étudier avec les acides 2-arylpropioniques, elle inclut la sous-série des acide 2-phénylpropioniques (ibuprofène).

B FAUX Pour le développement d'AINS, le phénomène de biostéréoconversion enzymatique est à étudier avec les **acides 2-arylpropioniques** et pas 3.

C FAUX Pour le développement d'AINS, le phénomène de biostéréoconversion enzymatique est à étudier avec les **acides 2-arylpropioniques**.

D FAUX Les acides arylcarboxyliques développés comme AINS possèdent tous un motif structural de type acide salicylique (chef de file).

E VRAI On retrouve le motif structural indolique commun à l'indométacine et au tryptophane.



Question 12 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) : BE

- A. La délivrance d'un brevet pharmaceutique permet automatiquement la délivrance d'une autorisation sur le marché.
- B. Dans une demande de brevet permettant de protéger une nouvelle famille de petites molécules bioactives, la formule de Markush est un élément incontournable de cette demande.
- C. Une formule de Markush doit intégrer au maximum 250 molécules bioactives.
- D. La demande d'une autorisation sur le marché se fait avant la demande de brevet.
- E. La valeur d'une start-up repose en grande partie sur la qualité de son portefeuille brevet.

A FAUX La délivrance d'un brevet pharmaceutique permet une protection de la famille des composés synthétisés. Une autorisation de mise sur le marché (**AMM**) peut prendre plusieurs années avant d'être donnée.

B VRAI Lors de l'élaboration d'une demande de brevet autour d'une famille de petites molécules, la **figure** va correspondre à une **structure chimique générale**. C'est la formule de Markush.

C FAUX Le nombre maximum de molécules bioactives n'est pas indiquée pour la formule de Markush.

D FAUX La demande d'une autorisation sur le marché se fait **après** la demande de brevet.

E VRAI Le brevet et la marque sont deux titres de propriété intellectuelle d'une importance majeure pour les entreprises du médicament.

Question 13 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) : ABD

- A. Tous les organismes vivants peuvent potentiellement être sources de principe actif
- 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 hémisynthétiques 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'hormone de croissance
- E. La découverte de tous les grands médicaments anticancéreux a été réalisée à partir des données d'ethnopharmacologie

A VRAI C'est pour ça qu'il existe des techniques de criblage systématique, bien qu'elles soient peu rentables.

B VRAI En effet par synthèse chimique nous pouvons soit copier les molécules naturelles, soit en modifier la structure pour obtenir des dérivés hémisynthétiques.

C FAUX Il y a des anticancéreux originaires de microorganismes ou d'organismes marins comme la Cytarabine.

D VRAI Elles permettent de palier le phénomène de contamination.

E FAUX Ce n'est pas le cas pour la totalité, par-exemple la Vinblastine était autrefois indiquée pour le diabète et c'est comme ça que l'on a découvert par la suite ses propriétés anticancéreuses.

Question 14 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) : BC

- A. La trabectedine (ecteinascidine-743) est un anticancéreux isolé à partir d'un micromycète 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. Les statines (lovastatine et mévastatine) produites par des champignons, ont servi à l'hémisynthèse de dérivés utilisés comme hypercholestérolémiants

A FAUX Il est isolé à partir des ascidies.

B VRAI Tout est exact.

C VRAI Comme le Tirofiban ou l'Eptifibatide.

D FAUX On les utilise comme armes chimiques de défense et sont prometteuses pour des futures indications thérapeutiques.

E FAUX Erratum, la Professeure a corrigé cet item vrai, mais c'est une erreur de sa part. J'ai bien eu sa confirmation par mail. Les statines sont **hypo**cholestérolémiantes. Elle va donc voir comment changer ça

Question 15 – Les microorganismes présentent des avantages. Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) : ACE

- A. Ils ont un caractère ubiquitaire : ils sont présents dans tous les environnements
- B. Ils sont spécifiques au monde terrestre et sont faciles d'accès
- 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 C'est un des avantages des microorganismes, on en trouve de partout.

B FAUX Cf item A, ils sont ubiquitaires et ne sont donc pas spécifiques du monde terrestre.

C VRAI C'est encore un des grands avantages des microorganismes.

D FAUX Ils produisent un nombre de molécules tout à fait varié et plutôt illimité, cela varie en fonction des conditions de culture par-exemple.

E VRAI C'est pour cela qu'on peut dire qu'ils ne produisent pas un nombre limité de molécules et qu'ils sont donc très intéressants.

Question 16 – Dans la démarche générale conduisant de la source naturelle au médicament, indiquez parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) : BCD

- A. L'étape d'extraction de la biomasse permet d'obtenir des molécules pures actives pouvant servir 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 de 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 FAUX Ce sont des extraits après extraction et non des molécules pures.

B VRAI Oui et tout au long de la démarche.

C VRAI Exact, feuilles et racines peuvent même avoir des indications différentes.

D VRAI Comme la Galanthamine par-exemple.

E FAUX Les modifications structurales ne sont pas réalisées sur les extraits ou fractions mais seulement sur les molécules pures.