****



Unité d’Enseignement 4

BANQUE DE QCM

**CONCEPTION DU MEDICAMENT (2)**

***Dr. BOURGUIGNON***

**Question 1 :**

1. Au fil des ans, de moins en moins de médicaments innovants sont mis à disposition des malades.
2. L'assèchement du pipeline des nouveaux médicaments nécessite la mise en place de nouvelles stratégies pour la recherche de médicaments comme le modèle "Drug discovery".
3. Un des intérêts de la recherche translationnelle est que les résultats observés chez l'homme remontent vers les laboratoires où ils sont interprétés et peuvent conduire à un éventuel ajustement de la stratégie thérapeutique.
4. En France, on ne commercialise pas de médicaments à balance bénéfice-risque défavorable.
5. De nombreux médicaments actuellement utilisés n'ont pas de mécanisme d'action clairement connu.

**Question 1 : ACE**

1. **VRAI.** Phrase tirée de la diapo 44. Le pourcentage des nouveautés apportant un progrès thérapeutique même modeste est en diminution (36% en 1990 contre 30% en 2005) malgré un nombre de nouveautés hors copies qui augmente (67 en 1990 contre 84 en 2005). Il y a donc un déclin des avancées thérapeutiques et une inflation des médicaments à risques injustifiés.
2. **FAUX.** Cf diapo 46. C'est justement l'assèchement du pipeline de nouveau médicament qui met fin au modèle de référence de "Drug discovery", ce qui nécessite donc la mise en place de nouvelles stratégies pour la recherche de médicament comme l'utilisation de biomarqueurs dans la recherche translationnelle.
3. **VRAI**. Phrase tirée de la diapo 49. La recherche translationnelle permet de faire le lien direct entre la recherche fondamentale et la recherche clinique en transférant les résultats de la paillasse du laboratoire vers le lit du patient et inversement.
4. **FAUX.** Cf diapo 46. Les nouveautés à balance bénéfice-risque défavorable (cotation « pas d’accord») augmentent grandement en proportion chaque année (de 1,5% en 1990 à 22% en 2005).
5. **VRAI.** Phrase tirée de la diapo 5. Le développement d'un médicament ne passe pas obligatoirement par la connaissance de ses cibles. Un bon exemple est le paracétamol qui est commercialisé depuis 1950 et dont le mode d'action n'est pas encore totalement élucidé actuellement.

**Question 2 :**

Parmi les propositions suivantes concernant les approches d’identification d’un principe actif, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

1. Le me-­‐too compound est le générique de la molécule princeps.
2. Il est impossible de commercialiser une molécule si elle n’apporte pas un bénéfice par rapport aux médicaments déjà présents sur le marché.
3. La veille scientifique consiste à étudier les nouveaux brevets déposés par les entreprises concurrentes pour pouvoir les imiter au plus vite.
4. Il est nécessaire de faire des essais cliniques pour chaque nouvelle indication d’une molécule.
5. Un nom de spécialité ne peut regrouper qu’une seule indication.

**Question 2 : CD**

1. **FAUX.** Le me-­‐too compound est une copie thérapeutique légèrement différente de la molécule princeps.
2. **FAUX**. On peut commercialises une molécule même si son intérêt n’est pas supérieure à celles déjà présentes sur le marché.
3. **VRAI.**
4. **VRAI.**
5. **FAUX.** Une spécialité peut avoir plusieurs indications.

**Question 3 :**

Parmi les propositions suivantes concernant la conception des médicaments, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

1. Les récepteurs idiosyncrasiques sont identiques chez tous les individus.
2. Le terme –olol désigne les benzodiazépines.
3. L’aspirine possède des propriétés anti-­‐agrégantes.
4. Lors du développement des AINS, on va privilégier l’inhibition de Cox-­‐1 qui possède les propriétés anti-­‐inflammatoires.
5. Un effet indésirable peut conduire à une nouvelle indication.

**Question 3 : CE**

1. **FAUX.** Ces récepteurs sont spécifiques à chaque individu.
2. **FAUX**. Le terme –olol s’applique aux bêta-­‐bloquants.
3. **VRAI.** Ce qui était un effet indésirable à la base.
4. **FAUX.** L’inhibition de Cox-­‐ 1 est à l’origine d’une diminution de protection gastrique ce qui peut conduire à des ulcères. Mnémotechnique : Inhiber Cox-­‐1 c’est vilain, inhiber Cox-­‐2 c’est mieux.
5. **VRAI.** Exemple en C.

**Question 4 :**

Parmi les propositions suivantes concernant l’identification d’une molécule à visée thérapeutique, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

1. Il existe de nombreuses "familles de médicaments" avec des médicaments commercialisés pour le même apport thérapeutique et n'apportant rien de plus l'un par rapport à l'autre.
2. L’intérêt des copies de médicaments déjà connu est souvent important grâce à une amélioration de la sélectivité ou des propriété pharmaco-­‐chimique.
3. Une nouvelle indication thérapeutique peut être ajoutée pour un médicament déjà commercialisé
4. Le terme "Serendipity " illustre la découverte par chance de quelque chose que l'on cherchait
5. Le criblage ciblé a pour but de trouver de nouvelles molécules chef de file dont l'orientation thérapeutique sera définie ultérieurement.

**Question 4 : AC**

1. **VRAI.** C’est le principe de la copie de médicament déjà connus dans la recherche demédicaments à « court terme ». Le principe est de modifier légèrement la structure chimique d’une molécule originale (médicament princeps) pour obtenir une nouvelle molécule brevetable. Ces familles de médicaments ont donc la même activité pharmacologique (mécanisme d’action) et une efficacité clinique très proche.
2. **FAUX.** L'intérêt d'une copie est rare ! Il y a seulement une légère amélioration de leurs propriétés vis-­‐ à-­‐vis de la molécule princeps avec une amélioration de la sélectivité ou des propriétés physicochimiques.
3. **VRAI.** C'est une des approches de la recherche des médicaments à "court terme". Dans ce cas pour un même nom commercial il y aura plusieurs indications possibles ou alors cette nouvelle potentialité thérapeutique sera commercialisée sous un nouveau nom de marque. A noter qu'il est cependant nécessaire de réaliser des essais cliniques pour chaque nouvelle indication.
4. **FAUX.** Le terme "Serendipity " illustre la découverte par chance ou sagacité de résultats que l'on ne cherchait pas. C'est une découverte qui n'est pas avant tout liée au hasard mais à l'observation d'un résultat inattendu mis à profit par le chercheur. En effet la genèse d'unmédicament peut être initiée fortuitement, à condition que la curiosité du chercheur soit suivie d'un questionnement sur le phénomène observé.
5. **FAUX.** Trouver de nouvelles molécules chef de file dont l'orientation thérapeutique sera définie ultérieurement est le but du criblage extensif puisqu’il est sans présager d'une orientation thérapeutique. Le criblage ciblé est quant à lui sur un domaine thérapeutique déterminé dont le nombre d'essais est plus restreint et les propriétés attendues sont connues.

**Question 5 :**

1. Le criblage extensif n'utilise que des essais in vivo.
2. Un biomarqueur peut être utilisé comme outil de sélection des médicaments-candidats.
3. L'objectif ultime de la recherche translationnelle est de s'affranchir complètement de l'expérimentation animale.
4. Les système glutaminergiques et cholinergiques sont les cibles thérapeutiques de la majorité des molécules anti-Parkinson à l'essai.
5. Les effets indésirables d'un médicament peuvent être repérés après sa commercialisation.

**Question 5 : BE**

1. **FAUX.** Le criblage extensif fait d’abord des essais in vitro qui permettent de quantifier l’affinité des molécules pour un grand nombre de cibles biologiques, enzymes, canaux ioniques… puis des tests biologiques in vivo sur des animaux mimant les principales fonctions physiologiques.
2. **VRAI.** En comparant les effets des médicaments-candidats sur le biomarqueur on peut dire quel médicament est le plus prometteur. Les biomarqueurs sont utilisés également pour différencier les stades d’une maladie ou en connaitre le mécanisme, pour quantifier des réponses pharmacologiques ou encore lors des développements précliniques et cliniques de nouveaux traitements.
3. **FAUX.** Les études sur animaux sont remplacées dès que possible par des méthodes alternatives mais l'expérimentation animale reste aujourd'hui indispensable pour développer de nouveaux médicaments.
4. **FAUX.** Les traitements actuels peu efficaces ciblent les systèmes glutaminergique et cholinergique. La recherche fondamentale a alors montré le rôle capital de la protéine agrégée B amyloïde dans cette maladie. Ce qui en fait une excellente cible thérapeutique pour la majorité des molécules anti-**Alzheimer** à l'essai, avec le développement d'anticorps dirigés contre le dépôt de B amyloïde.
5. **VRAI.** Les effets indésirables d'un médicament peuvent être pressentis dès les études précliniques de la molécule chez l’animal, observés lors des premiers essais chez le sujet sain (phase I) ou chez les patients (phase II et III). D’autres sont également signalés après commercialisation de la molécule (phase IV) par des médecins ou des pharmaciens aux centres de pharmacovigilance. Leur fréquence et/ou leur gravité peut entraîner le retrait du médicament. Leur analyse détaillée peut également permettre de détecter une nouvelle application thérapeutique.

**Question 6 :**

1. Ils peuvent être obtenus uniquement par biochimie, génétique et imagerie.
2. Ils peuvent être utilisés comme outil de sélection des médicaments-candidats les plus prometteurs.
3. Ils peuvent être utilisés pour connaître le mécanisme d'une maladie.
4. Ce sont des paramètres quantifiables de nature variable.
5. Ils impliquent des liens forts entre la recherche préclinique et clinique par la recherche translationnelle.

**Question 6 : BCDE**

1. **FAUX.** Cf diapo 48. Cette liste est non exhaustive : un biomarqueur peut également être un paramètre physiologique …
2. **VRAI.** Phrase tirée de la diapo 47. En comparant les effets des médicaments-candidats sur le biomarqueur on peut dire quel médicament est le plus prometteur. Les biomarqueurs sont utilisés également pour différencier les stades d’une maladie ou en connaître le mécanisme, pour quantifier des réponses pharmacologiques ou encore lors des développements précliniques et cliniques de nouveaux traitements.
3. **VRAI.** Phrase tirée de la diapo 47. Les biomarqueurs ont de multiples utilisations, par exemple ils peuvent être des indicateurs pour différencier les stades d'une maladie ou en connaître le mécanisme (comme aide au diagnostic, physiopathologie).
4. **VRAI.** Cf diapo 47. Les biomarqueurs sont des paramètres physiologiques, biochimiques ou moléculaires quantifiés comme des indicateurs afin de différencier les stades d’une maladie, d’en connaître le mécanisme ou utilisés pour quantifier les réponses pharmacologiques.
5. **VRAI.** Phrase tirée de la diapo 48. Les biomarqueurs sont utilisés lors des développements précliniques et cliniques de nouveaux traitements (comme indicateur de l’efficacité ou de la toxicité). Il accompagne de plus en plus le développement des nouveaux médicaments, la molécule thérapeutique est ainsi développée en même temps que ses biomarqueurs permettant de l’évaluer au cours de recherches translationnelles.

**Question 7 :**

1. Les me-too compounds sont des médicaments dont la structure diffère légèrement d’une molécule originale, appelée princeps.
2. Le criblage à haut débit fait partie des méthodes de recherche "à court terme".
3. Dans la méthode de criblage à haut débit, l'affinité de centaines de molécules est testée in vitro sur un grand nombre de cibles biologiques.
4. Les chimiothèques sont constituées de molécules d’intérêt connu et de molécules issues de prélèvements biologiques purifiés.
5. A partir de chimiothèques, on peut effectuer un criblage à haut débit permettant de trouver des hits pouvant conduire à des leads.

**Question 7 : ACDE**

1. **VRAI**.
2. **FAUX,** il fait partie des méthodes pour la recherche de médicaments originaux.
3. **VRAI**.
4. **VRAI**.
5. **VRAI**.

**Question 8 :**

1. La découverte des propriétés thérapeutiques d'une molécule peut être fortuite.
2. Le nombre de nouveaux médicaments aux propriétés inédites augmente de plus en plus grâce aux nouvelles avancées en recherche.
3. Des effets indésirables des médicaments peuvent être à l’origine d’une nouvelle indication pour une molécule, en modifiant parfois la dose usuelle.
4. La veille scientifique correspond à la recherche de nouvelles molécules originales afin de créer des médicaments princeps.
5. Les médicaments me – too sont commercialisés sous le même brevet que leur médicament princeps.

**Question 8 : AC**

1. **VRAI**.
2. **FAUX,** au contraire, les nouveautés apportant un progrès thérapeutique même minime diminuent.
3. **VRAI**, exemple de l’aspirine et du kardégic.
4. **FAUX,** cela correspond à l’étude des nouveaux brevets pour débuter des copies.
5. **FAUX,** justement, on obtient un nouveau brevet en modifiant légèrement la molécule.

**Question 9 :**

1. Les génériques sont issus de la recherche de médicaments à court terme.
2. Parmi les apports supplémentaires des me too, on observe parfois une meilleure sélectivité, c’est-à-dire moins d’effets indésirables, ainsi que des propriétés physico-chimiques améliorées.
3. La molécule thérapeutique est parfois développée en amont des biomarqueurs correspondants.
4. La recherche translationnelle permet une meilleure communication entre la recherche fondamentale et la recherche clinique.
5. Les médicaments « me-too » doivent suivre la procédure normale de mise sur le marché d’un médicament : dépôt de brevet, études cliniques, demande d’AMM.

**Question 9 : BCDE**

1. **FAUX,** ce n’est pas de la recherche. Les génériques sont juste des molécules déjà connues dont le brevet est déchu.
2. **VRAI**.
3. **VRAI**.
4. **VRAI**.
5. **VRAI**.

**Question 10 :**

1. Les effets secondaires ne peuvent être pressentis durant les études précliniques.
2. Les biomarqueurs sont des paramètres physiologiques, biochimiques ou moléculaires utilisés

comme indicateurs pour le diagnostic, le suivi ou l'étude de la physiopathologie d’une maladie.

1. La recherche de nouveaux médicaments se fait obligatoirement par la connaissance de sa cible afin de trouver le principe actif pouvant agir sur celle-ci.
2. Le choix d’une nouvelle indication d’un médicament déjà connu prend en compte différents impératifs : il faut donc une maladie avec peu de médicaments et peu de malades.
3. Le criblage ciblé concerne un domaine thérapeutique déterminé, le nombre d’essai est plus restreint. On peut par exemple réaliser un criblage in vitro sur des cibles connues.

**Question 10 : BE**

1. **FAUX,** certains effets secondaires peuvent être vus sur les animaux.
2. Vrai, c’est la définition des biomarqueurs.
3. **FAUX,** aujourd’hui certains médicaments anciens sont toujours utilisés sans que l’on connaisse son mécanisme d’action.
4. **FAUX,** il faut un marché suffisant donc une pathologie avec beaucoup de malades.
5. Vrai.

**Question 11 :** La recherche de médicaments à court terme :

1. Conduit à la production de médicaments génériques ; les me-too compounds.
2. Aboutit souvent à la production de molécules particulièrement innovantes.
3. Tient compte d’impératifs médico-économiques.
4. La découverte d’une nouvelle indication fait partie de la recherche à court terme de médicaments.
5. La mise sur le marché de tels médicaments (= venant de la recherche à court terme), nécessite le dépôt d’un brevet.

**Question 11 : CDE**

1. **FAUX,** attention **les me-too compounds sont différents des génériques** ; les génériques sont des médicaments qui utilisent la même molécule que le princeps alors que le principe actif des me-too compounds est une molécule légèrement modifiée (d’un autre médicament) qui possède son propre brevet.
2. **FAUX,** du fait des faibles modifications portées sur la molécule de départ, les me-too compounds ne permettent souvent que peu d’amélioration vis-à-vis des autres médicaments déjà sur le marché.
3. **VRAI**, dans un but lucratif les industriels portent leur recherche sur des pathologies pour lesquelles peu de médicaments sont disponibles ou pour des pathologies présentant un grand nombre de sujets atteints. Ce qui explique le peu d’intérêt des firmes pharmaceutiques pour les maladies orphelines…
4. **VRAI**, exemple avec le Kardégic qui se base sur l’effet secondaire (antiagrégant plaquettaire) de l’Aspegic (Aspirine) et maintenant indiqué dans le traitement préventif des AVC à long terme.
5. **VRAI** ! **Tout médicament passe par le dépôt d’un brevet.**

**Question 12 :**

1. Le criblage extensif se fait exclusivement in vitro, il concerne des molécules chimiques synthétiques ou naturelles.
2. Le nombre d’essais effectués par le criblage ciblé est restreint.
3. La recherche actuelle sur le traitement de la maladie d’Alzheimer consiste à diriger des anticorps polyclonaux contre les dépôts amyloïdes
4. Les résultats d’analyses histologiques et de l’imagerie dans la recherche du traitement d’Alzheimer peuvent être considérés comme des biomarqueurs.
5. Il y a une seule réponse juste.

**Question 12 : BD**

1. **FAUX,** on fait aussi du criblage extensif in vivo avec des molécules testées sur animaux.
2. **VRAI**, c’est le principe.
3. **FAUX,** les Anticorps utilisés sont **MONO**clonaux et non polyclonaux (pour + de spécificité).
4. **VRAI**, car ils permettent de quantifier une réponse pharmacologique ou différents stades de la maladie.
5. **FAUX.**

**Question 13 :** Le criblage ciblé des molécules :

1. Constitue l’approche rationnelle de la mise au point de nouveau médicaments.
2. Les propriétés des molécules ciblées sont attendues.
3. Peut se faire in vitro sur des modèles animaux.
4. A permis d’explorer de nouvelles pistes pour le traitement de la maladie d’Alzheimer.
5. Est permis (entre autres) par les biomathématiques et la modélisation.

**Question 13 : ABDE**

1. **VRAI**,c’est rationnel dans le sens où on optimise les chances de trouver la bonne molécule en ciblant le criblage.
2. **VRAI**, dit dans le cours : c’est tout l’intérêt du criblage ciblé ; on s’intéresse aux molécules susceptibles d’avoir les propriétés que l’on recherche.
3. **FAUX,** justement sur les animaux c’est in VIVO.
4. **VRAI**, on a ciblé des molécules (les Ac dirigés contre les dépôts amyloïdes), ce sont donc bien des molécules ciblées.
5. **VRAI**, via les biomarqueurs.

**Question 14 :**

1. L’apport des biomarqueurs concerne exclusivement les étapes de Recherche et Développement.
2. Ce sont des indicateurs pouvant être obtenus par biochimie analytique, génétique ou imagerie.
3. En général, un biomarqueur est développé après la molécule d’intérêt (qui est à quantifier/ suivre)
4. Ils font le lien entre la recherche clinique et la pharmacovigilance.
5. Les biomarqueurs peuvent être utilisés pour quantifier une réponse pharmacologique ou encore comme indicateurs de toxicité.

**Question 14 : BE**

1. (archi) **FAUX,** **le développement d’un biomarqueur se fait conjointement au développement du médicament qu’il « évalue »**, donc le biomarqueur intervient aussi tout le long de la phase clinique : l’une des utilisations est par exemple la définition des seuils cliniques d’atteintes de maladie.
2. **VRAI**, c’est dans la définition des biomarqueurs.
3. **FAUX,** Cf A : en même temps.
4. **FAUX,** **ils font le lien entre la recherche fondamentale (= laboratoire) et la clinique (= pratique médicale, au lit du patient).**
5. **VRAI**, c’est l’une des utilisations possibles.

**Question 15 :**

1. Les effets secondaires des médicaments sont uniquement observés à partir des études cliniques sur sujets sains.
2. Certains effets observés en post AMM, c’est-à-dire en phase IV, permettent le développement de nouvelles molécules médicamenteuses.
3. « Serendipity » est le terme désignant les effets indésirables d’un médicament.
4. L’observation de l’acétanilide a conduit à la découverte de ses propriétés antipyrétiques.
5. Il a une réponse juste.

**Question 15 : D**

1. **FAUX,** on observe des effets indésirables dès les phases pré-cliniques avec les tests sur les animaux.
2. **FAUX,** mauvaise formulation. On ne peut pas à parler de « nouvelles molécules médicamenteuses ».
3. **FAUX,** attention aux raccourcis ! « *Serendipity* » désigne l’observation fortuite d’effets inattendus ; c’est l’observation et pas les effets en soi.
4. **VRAI**.
5. **VRAI**.

**Question 16 :**

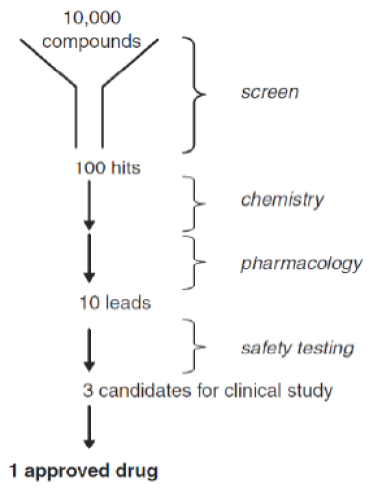
1. Le criblage haut débit a pour but d’identifier des hits et des leaders.
2. La recherche de médicaments originaux peut impliquer la synthèse de milliers de molécules chimiques dérivant d’une molécule connue.
3. Les chimiothèques sont exclusivement constituées de l‘ensemble des molécules chimiques actuellement disponibles sur le marché du médicament.
4. En moyenne, pour 10 000 composés criblés on obtient, au mieux, 1 médicament à développer.
5. Le criblage extensif a pour but de quantifier l’affinité d’une molécule pour un grand nombre de cibles biologiques sans préjuger d’une orientation thérapeutique

**Question 16 : ABDE**

1. **VRAI**.
2. **VRAI** (écrit dans le cours).
3. **FAUX,** les chimiothèques abritent également des molécules isolées dont on n’a pas encore trouvé une utilisation mais possédant une activité biologique intéressante.

*NB : Les chimiothèques peuvent aussi être numériques.*

1. **VRAI**, cf. schéma du cours :



1. **VRAI**, c’est la définition du criblage extensif.

**Question 17 :**

1. Les canaux ioniques peuvent être des cibles moléculaires de médicaments.
2. La recherche de médicaments à court terme peut passer par la copie de médicaments déjà

connus.

1. Les me too sont des molécules strictement identiques à la molécule princeps.
2. Les me too ne nécessitent pas de brevet.
3. Les me too n’apportent pas d’amélioration.

**Question 17 : AB**

1. **VRAI**, tout comme les récepteurs, les enzymes, les molécules transporteuses ou les acides nucléiques.
2. **VRAI**.
3. **FAUX,** la structure chimique est légèrement différente.
4. **FAUX,** la molécule étant différente que celle déjà sur le marché, **elle nécessite un brevet**.
5. **FAUX** ! Même si cela reste rare, les me too peuvent apporter une légère amélioration.

**Question 18 :**

1. Le suffixe -olol est commun aux bétabloquants qui sont utilisés comme anxiolytiques.
2. Une molécule peut avoir plusieurs potentialités thérapeutiques.
3. L’extension d’indication nécessite seulement la mise en place d’études cliniques chez l’homme.
4. Les AINS de la classe des Coxibs inhibent seulement COX-2.
5. Le kardégic est la même molécule que l’aspirine, mais donné à des doses plus faibles pour n’avoir qu’un effet d’antiagrégant plaquettaire.

**Question 18 : BDE**

1. **FAUX,** le suffixe –olol est commun aux bétabloquants utilisés en cardiologie mais pas comme anxiolytiques. Ce sont les benzodiazépines qui sont utilisées comme tels.
2. **VRAI**, c’est par exemple le cas de l’aspirine avec l’Aspégic et le Kardégic.
3. **FAUX,** l’extension d’indication nécessite la mise en place d’essais cliniques complets (préclinique, clinique…).
4. **VRAI**.
5. **VRAI**.

**Question 19 :** Les biomarqueurs :

1. Sont des paramètres physiologiques, biologiques ou moléculaires.
2. Sont utilisés comme indicateurs pour affiner un diagnostic ou différencier les stades d’une maladie.
3. Présentent un intérêt croissant.
4. Le développement d’un biomarqueur précède et accompagne de plus en plus le développement d’un nouveau médicament.
5. Ils permettent une évaluation à certains stades du développement.

**Question 19 : ABCD**

1. **VRAI**.
2. **VRAI**.
3. **VRAI**.
4. **VRAI**.

**NB :** L’ensemble des items A, B, C et D forment la définition des biomarqueurs.

1. **FAUX,** ils permettent une évaluation à tous les stades du développement.

**Question 20 :**

1. De nombreux médicaments actuellement utilisés n’ont pas de mécanisme d’action clairement connu.
2. La veille scientifique correspond à l’étude d’anciens brevets de concurrents pour débuter les copies.
3. L’observation d’un effet secondaire médicamenteux peut ouvrir une nouvelle piste d’indication thérapeutique.
4. Les effets indésirables sont seulement signalés par les médecins aux centres de pharmacovigilance.
5. La chlorpromazine n’est plus utilisée aujourd’hui du fait de ses effets indésirables (type parkinsonien).

**Question 20 : AC**

1. **VRAI**. Pour rappel : Le développement d’un médicament **ne passe pas obligatoirement par la connaissance de sa cible.**
2. **FAUX,** lors de l’étape de la veille scientifique, ce sont les **nouveaux** brevets déposés par les concurrents qui sont étudiés, pour débuter au plus vite les copies.
3. **VRAI**, c’est par exemple le cas de l’aspirine.
4. **FAUX,** les effets indésirables peuvent être signalés par des médecins ou des pharmaciens aux centres de pharmacovigilance.
5. **FAUX,** Malgré ses effets indésirables (notamment type parkinsonien), elle est encore utilisée aujourd’hui (Largactil®) et appartient à la famille des antipsychotiques dits de 1ère génération.

**Question 21 :**

1. Lorsque des hits et des lead compounds sont trouvés, on commence les tests in vitro.
2. Les robots qui effectuent les criblages à haut débit ont un débit d’au moins 1000 points/tests par jour et par robot.
3. Les études sur les animaux sont de plus en plus remplacées par des méthodes alternatives in vitro et ne sont plus indispensables aujourd’hui.
4. Il y a de moins en moins de médicaments innovants mis à disposition des malades.
5. C’est dans le début des années 2000 que les nouveautés thérapeutiques étaient les plus importantes.

**Question 21 : DE**

1. **FAUX,** lorsque des hits et des leads compounds sont trouvés, on passe aux tests **in vivo** chez l’animal puis chez l’homme.
2. **FAUX,** les robots qui effectuent les criblages à haut débit ont un débit d’au moins 10 000 points/tests par jour par robot.
3. **FAUX,** Les études sur animaux sont effectivement remplacées dès que possible par des méthodes alternatives in vitro. Cependant, la cellule isolée ne remplace pas toujours une réponse physiologique complexe… C’est pourquoi l’expérimentation reste indispensable pour développer de nouveaux médicaments.
4. **VRAI**.
5. **VRAI**, entre 2000 et 2003.

**Question 22 :**

1. La chlorpromazine est utilisée pour traiter les hallucinations des schizophrènes.
2. La découverte des effets antipyrétiques de l’acétanilide est due à la Serendipity.
3. Le fait de viser la protéine agrégée β-amyloïde est une idée de nouvelle stratégie dans le traitement de la maladie de Parkinson.
4. Bien que ce soit seulement indirect, la recherche translationnelle permet d’assurer un lien entre la recherche fondamentale et la recherche clinique.
5. Toutes les réponses précédentes sont fausses.

**Question 22 : AB**

1. **VRAI**, c’est un neuroleptique.
2. **VRAI**.
3. **FAUX,** c’est dans la maladie d’Alzheimer.
4. **FAUX,** elle permet d’assurer un lien direct.
5. **FAUX.**

**Question 23 :**

1. La recherche de médicament à court terme permet parfois d’avoir sur le marché des molécules ayant une légère amélioration par rapport au princeps.
2. Un me-too est un générique.
3. La veille scientifique correspond à l’étude de vieux brevets pour débuter au plus vite les copies du PA du concurrent.
4. Les biomarqueurs font le lien entre la recherche translationnelle et la recherche préclinique.
5. Tous les items sont **FAUX.**

**Question 23 : A**

1. **VRAI**, mais cela est rare.
2. **FAUX** ! Un me-too est une molécule développée à partir des molécules concurrentes, c’est une copie thérapeutique.

Un Générique est un médicament qui est identique au princeps.

1. **FAUX,** la veille scientifique correspond à l’étude de NOUVEAUX brevets pour débuter au plus vite les copies du PA du concurrent.
2. **FAUX,** les biomarqueurs font le lien entre la recherche fondamentale et la recherche clinique.
3. **FAUX.**

**Question 24 :**

1. Un industriel procède à la veille scientifique s’il veut rechercher des médicaments à « court terme».
2. Les AINS diminuent la synthèse des Cox. Les Cox sont les précurseurs des prostaglandines.
3. Il ne s’agit pas de la même aspirine entre le Kardégic et l’Aspégic.
4. Le criblage extensif a dès le départ une orientation thérapeutique précise.
5. Tous les items sont **FAUX.**

**Question 24 : A**

1. **VRAI**.
2. **FAUX,** les AINS diminuent la synthèse des prostaglandines en inhibant les COX. La deuxième phrase est juste.
3. **FAUX,** il s’agit de la même molécule, mais des essais cliniques ont été nécessaires car l’indication thérapeutique est différente entre les deux spécialités.
4. **FAUX,** le criblage extensif n’a pas d’orientation précise, contrairement au criblage ciblé.
5. **FAUX.**

**Question 25 :**

1. Une des approches complémentaires au criblage est le criblage in vivo sur des micro-organismes, des parasites, des cellules en culture.
2. La drug discovery sera encore pour longtemps un modèle de référence.
3. L’utilisation des biomarqueurs et la recherche translationnelle sont les deux nouvelles stratégies pour la recherche de médicaments.
4. Les biomarqueurs ne peuvent pas indiquer l’efficacité ou la toxicité du traitement.
5. A un médicament correspond un biomarqueur.

**Question 25 : C**

1. **FAUX,** c’est un criblage in vitro. Le criblage in vivo se fait sur les animaux.
2. **FAUX,** une des nouvelles stratégies est l’utilisation de biomarqueurs.
3. **VRAI**.
4. **FAUX,** Les biomarqueurs peuvent indiquer l’efficacité ou la toxicité du traitement.
5. **FAUX,** à un médicament peut correspondre plusieurs biomarqueurs.

**Question 26 :**

1. Les effets indésirables sont détectés au cours des essais cliniques (phase I, II, III) mais ils ne sont plus recherchés après commercialisation.
2. La découverte d’un effet indésirable peut entrainer le retrait d’un médicament mais ne peut pas permettre la détection d’une nouvelle application thérapeutique.
3. Les tests biologiques permettent d’observer les effets des médicaments sur des fonctions physiologiques très particulières.
4. L’imagerie in vitro post mortem permet de faire un diagnostic de certitude de la maladie d’Alzheimer.
5. La recherche translationnelle permet le lien entre la recherche fondamentale à la recherche clinique.

**Question 26 : DE**

1. **FAUX,** la phase IV correspond à la recherche d’effets indésirables après commercialisation.
2. **FAUX,** il peut permettre la recherche d’une nouvelle indication thérapeutique. C’est par exemple le cas de l’aspirine.
3. **FAUX,** ce sont des fonctions physiologiques générales.
4. **VRAI**, cf.diapo 39 à 41.
5. **VRAI**.

**Question 27 :**

1. Une chimiothèque est une banque de données dédiée aux structures chimiques des médicaments actuellement mis sur le marché.
2. Les biomarqueurs peuvent-être des paramètres physiologiques, biochimiques ou génétiques que l’on peut utiliser lors de l’évaluation de nouveaux traitements.
3. Les effets indésirables potentiels d’un médicament-candidat peuvent être repérés avant les phases d’études chez l’Homme.
4. Un médicament déjà mis sur le marché n’a pas besoin d’être testé lors de nouveaux essais cliniques en cas de proposition d’une nouvelle indication.
5. La recherche translationnelle assure un lien fort entre la recherche préclinique et clinique.

**Question 27 : BC**

1. **FAUX,** on trouve aussi des molécules qui n’ont pas d’AMM.
2. **VRAI**, un paramètre génétique est également possible.
3. **VRAI**, lors des phases précliniques par exemple.
4. **FAUX,** on doit faire un essai clinique même si c’est la même molécule. On peut prendre pour exemple le cas de l’acétylsalicylate de lysine (aspirine).
5. **FAUX,** les biomarqueurs assurent un lien fort entre la recherche fondamentale et la recherche clinique.

**Question 28 :**

1. Le développement d’un médicament passe obligatoirement par la connaissance de sa (ses) cible(s).
2. La mise sur le marché d'un générique est plus rapide qu'un me too compound qui nécessite tout de même des études animales et chez l'homme.
3. Le suffixe «olol» est commun aux β-bloquants tels que l’aténolol ou propranolol.
4. Les benzodiazépines sont utilisées comme antioxydants.
5. Les familles de médicaments comme les β-bloquants ont la même activité pharmacologique (même mécanisme d’action).

**Question 28 : BCE**

1. **FAUX** ! A retenir : le développement de médicament ne passe pas obligatoirement par la connaissance de sa cible.
2. **VRAI**
3. **VRAI**.
4. **FAUX,** les benzodiazépines sont utilisées comme anxiolytiques ou hypnotiques.
5. **VRAI**, ces familles de médicaments ont la même activité pharmacologique (même mécanisme d’action) et une efficacité clinique qui ne les distingue pas les unes des autres.

**Question 29 :**

1. Cox1 est constitutive alors que Cox2 est réactionnelle à l’inflammation.
2. Les AINS augmentent la synthèse des prostaglandines en inhibant les enzymes cyclo-oxygénases ou COX.
3. Dans la spécialité Kardégic®, l’effet antiagrégant plaquettaire est un effet secondaire avec une persistance de plusieurs jours.
4. Le Kardégic® peut être utilisé en prise journalière récurrente après un infarctus du myocarde.
5. Un effet secondaire est une réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d’une maladie, ou pour le rétablissement, la rectification ou la modification d’une fonction physiologique.

**Question 29 : ADE**

1. **VRAI**.
2. **FAUX,** ils diminuent la synthèse des prostaglandines en inhibant les COX.
3. **FAUX,** ici l’effet antiagrégant plaquettaire est une indication.
4. **VRAI**, il sera utilisé à faible dose.
5. **VRAI**, c’est même sa définition.

**Question 30 :**

1. Pour la maladie d’Alzheimer, les médicaments actuels sont peu efficaces, ils permettent un gain de 6 à 12 mois seulement.
2. Pour la maladie d’Alzheimer, les médicaments sont à visée du système cholinergique et du système gabaergique.
3. L’une des nouvelles stratégies contre la maladie d’Alzheimer est de viser la protéine agrégée β-amyloïde.
4. Pour lutter contre la maladie d'Alzheimer, on peut également développer des anticorps monoclonaux dirigés spécifiquement contre le dépôt d’amyloïde.
5. Toutes les réponses sont vraies.

**Question 30 : ACD**

1. **VRAI**.
2. **FAUX,** ils sont à visée du système cholinergique et du système glutamatergique.
3. **VRAI**.
4. **VRAI**.
5. **FAUX.**

**Question 31 :**

1. Les biomarqueurs sont des paramètres physiologiques, biochimiques ou moléculaires quantifiés comme des indicateurs dans la recherche translationnelle.
2. Les biomarqueurs sont utilisés, entre autres, pour différencier les stades d’une maladie ou en connaître le mécanisme.
3. Un biomarqueur est utilisé comme indicateur, entre autres, pour quantifier des réponses pharmacologiques.
4. De plus en plus, les biomarqueurs sont développés pour l'évaluation d'un médicament.
5. Toutes les réponses sont justes.

**Question 31 : ABCDE**

1. **VRAI**.
2. **VRAI**.
3. **VRAI**.
4. **VRAI**.
5. **VRAI**.

**Question 32 :**

1. Les cibles moléculaires des médicaments peuvent être idiosyncrasiques, c'est-à-dire contrôlées par l'interaction ligand-récepteur.
2. La recherche de médicaments à court terme passe par un dépôt de brevet et s’achève par une campagne de marketing.
3. Une molécule active déjà connue peut être commercialisée pour une autre indication thérapeutique.
4. Les AINS de la classe des Coxibs inhibent seulement les enzymes cyclo-oxygénases Cox1 évitant ainsi les effets secondaires gastriques.
5. L'Aspégic® qui est un anti-inflammatoire a été recommercialisé sous le nom de Kardégic® pour une indication antiagrégante plaquettaire après avoir augmenté la dose de prise.

**Question 32 : BC**

1. **FAUX,** **idiosyncrasique** = propre à chaque individu.
2. **VRAI**.
3. **VRAI**.
4. **FAUX,** ils inhibent les **Cox2** et non les Cox1 (en n’inhibant pas les Cox1, ils évitent ainsi les effets secondaires gastriques).
5. **FAUX,** la dose a été **diminuée**

**Question 33 :**

1. Actuellement les analogues de l'imipramine sont très concurrencés par les inhibiteurs spécifiques de la sérotonine tels que le Prozac®.
2. L'étude de l'effet antiparasitaire du naphtalène a permis de découvrir un autre effet, anti-histaminique, inattendu.
3. Lors de la recherche de médicaments originaux; après avoir constitué une chimiothèque on peut passer au criblage à haut débit (HTS) qui est qualifié d'extensif lorsqu'il y a une orientation thérapeutique déterminée.
4. Depuis quelques années on assiste à un déclin de la stratégie de la « Drug Discovery », c'est pourquoi la recherche s'oriente vers l'utilisation de biomarqueurs.
5. La recherche translationnelle assure un transfert permanent à double sens des résultats entre le laboratoire et le lit du patient.

**Question 33 : DE**

1. **FAUX,** inhibiteurs de la **RECAPTURE** de la sérotonine.
2. **FAUX,** effet **antipyrétique** et non antihistaminique**.**
3. **FAUX,** **criblage extensif** = orientation thérapeutique non déterminée.

**criblage ciblé** = domaine thérapeutique discriminé.

1. **VRAI**.
2. **VRAI**.

**Question 34 : Cocher la (les) réponse(s) juste(s) :**

1. Le développement d’un médicament se passe obligatoirement par la connaissance de sa cible.
2. La recherche de médicament à « court terme » permet à partir d’une molécule originale de proposer sur le marché des médicaments génériques.
3. La famille de médicaments qui a le suffixe « olol » est celle des anxiolytiques.
4. Le « me-too » est un médicament strictement identique à la molécule originale d’un point de vue de la structure chimique.
5. Les 4 propriétés des AINS sont : anti-inflammatoire, antipyrétique, anxiolytique et antiagrégant plaquettaire.

**Question 34 : AUCUNE REPONSE JUSTE**

1. **FAUX,** **le développement d’un médicament ne passe pas obligatoirement par la connaissance de sa cible.**
2. **FAUX,** la recherche à court terme permet de proposer des « me-too ».
3. **FAUX,** la famille de médicament qui a le suffixe « olol » est celle des bêtabloquants (ex : propanolol).
4. **FAUX,** le me-too n’a pas exactement la même structure chimique que la molécule originale (la différence est très souvent minime, une différence d’énantiomèrie parfois) et c’est sur cette « différence » que se basent les industriels, pour breveter leur molécule.
5. **FAUX,** les 4 propriétés des AINS actuellement sont : antiagrégant plaquettaire, anti-inflammatoire, antipyrétique et antalgique (et non anxiolytique).

**Question 35 :** Cocher la(les) réponse(s) juste(s) :

1. L’acétylsalicylate de leucine est la forme soluble de l’aspirine et est commercialisée sous le nom d’Aspégic®.
2. Le Kardégic® est un médicament issu d’une recherche basée sur la « mise en évidence d’observations cliniques » à partir de l’effet secondaire, antiagrégant plaquettaire, de l’Aspégic.
3. La chlorpromazine (Largactil) est un antipsychotique qui dérive d’analogues chimiques de la prométhazine (Phénergan) qui est un antihistaminique.
4. Le terme « Serendipity » est un terme anglais qui permet de décrire le phénomène d’approche d’un nouveau médicament basé sur de nombreux calculs.
5. Toutes les propositions précédentes sont fausses.

**Question 35 : C**

1. **FAUX,** c’est l’acétylsalicylate de lysine qui est la forme soluble de l’aspirine.
2. **FAUX,** le Kardégic® est un médicament issu d’une recherche « à court terme » à partir de l’Aspégic®. Il s’agit d’une nouvelle indication d’un médicament préexistant.
3. **VRAI**.
4. **FAUX,** le terme « Serendipity », décrit la genèse d’un médicament qui a été initié fortuitement.
5. **FAUX.**

**Question 36 :** Cocher la(les) réponse(s) juste(s)

1. La recherche de médicaments originaux à partir de la méthode de Screening permet la constitution de ce qu’on appelle un « pharmacophore ».
2. Le criblage extensif est une stratégie de recherche de « hits » qui se base sur des essais in vitro, qui permettent de quantifier l’affinité des molécules thérapeutiques pour un grand nombre de cibles biologiques (récepteurs, enzymes, canaux ioniques…).
3. Les médicaments actuellement disponibles pour traiter la maladie d’Alzheimer vise le système cholinergique et le système glutamatergique.
4. Plusieurs protéines bêta-amyloïdes, responsables de la maladie d’Alzheimer s’agrègent pour former des plaques amyloïdes que l’on peut mettre en évidence par imagerie TEP (in vivo).
5. Une des stratégie de lutte contre la maladie cité précédemment nécessite un recours à l’utilisation d’anticorps polyclonaux, qui seront dirigés contre le dépôt amyloïde (ce qui provoquera secondairement une réaction inflammatoire).

**Question 36 : BCD**

1. **FAUX,** le HTS permet la constitution d’une « chimiothèque » (bibliothèque chimique ).
2. **VRAI**.
3. **VRAI**.
4. **VRAI**.
5. **FAUX,** il s’agit d’anticorps **monoclonaux**.

**Question 37 : Cocher la (les)réponse(s) justes :**

1. Ces dernières années on note une expansion de médicaments innovants qui sont mis à disposition des malades : ce constat est à la base du modèle de « drug discovery ».
2. Un biomarqueur peut être un métabolite, une protéine sanguine circulante, une séquence d’ADN, un paramètre physiologique. Il peut aussi être par exemple la plaque amyloïde retrouvé dans le cerveau des patients atteints de la maladie d’Alzheimer
3. Le rôle du biomarqueur n’est pas d’évaluer un médicament.
4. La recherche translationnelle assure le lien direct entre la recherche fondamentale et la recherche clinique.
5. La recherche fondamentale part d’observations faite auprès du malade.

**Question 37 : BD**

1. **FAUX,** au contraire, ces dernières années il y a peu de molécules innovantes qui arrivent sur le marché (cf. le tableau d’analyse de la revue Prescrire).
2. **VRAI**.
3. **FAUX,** le bio marqueur sert par exemple d’indicateur de la toxicité d’un médicament.
4. **VRAI**.
5. **FAUX,** c’est la recherche clinique qui part d’observations faites auprès du malade. Quant à la recherche fondamentale, elle démarre au laboratoire (là où sont identifiées de nouvelles cibles).

**Question 38 :**

1. Une des étapes nécessaires à la conception d'un nouveau médicament est la connaissance de la cible thérapeutique, pour induire un effet. Les acides nucléiques peuvent être des cibles moléculaires.
2. Dans le cadre d'une recherche de médicament à court terme, on peut copier un médicament déjà connu en apportant simplement une modification légère de la structure chimique de la molécule pour contourner le brevet. On parle alors de me-too.
3. L'analyse détaillée des effets indésirables signalés aux centres de pharmacovigilance durant la phase III permet de détecter une nouvelle application thérapeutique du médicament.
4. Dans le cadre de la recherche de médicaments originaux, on utilise le screening. Il se base sur la préexistence d'une chimiothèque, constituée par synthèse de dérivés chimiques et prélèvements biologiques.
5. Aucune réponse juste.

**Question 38 : BD**

1. **FAUX,** on n’a pas forcément connaissance de la cible thérapeutique systématiquement. De nombreux médicaments sont commercialisés sans que l'on connaisse le mécanisme d'action précisément. Les acides nucléiques peuvent bien être des cibles moléculaires.
2. **VRAI**.
3. **FAUX,** il s'agit de la phase IV du médicament, qui est déjà mis sur le marché.
4. **VRAI**.
5. **FAUX.**

**Question 39 :** Cocher la (ou les) réponse(s) exacte(s).

1. Le criblage à haut débit, ou HTS, consiste toujours à tester des milliers de molécules provenant de la chimiothèque sur des cibles, pour déterminer des leads pour un futur médicament dans une orientation thérapeutique précise.
2. Un criblage s'effectue toujours in vitro. Les effets biologiques dans l'organisme sont évalués ensuite à l'aide de tests biologiques.
3. Pour la recherche de molécules originales, on est maintenant capable d'utiliser une approche rationnelle en choisissant une cible moléculaire précise jouant un rôle important dans un état pathologique.
4. Avec l'avancée des recherches, l’identification récente de centaines de cibles moléculaires et les stratégies de découverte à grande échelle, l'innovation et les progrès thérapeutiques sont en augmentation.
5. La recherche translationnelle utilise les informations apportées par des biomarqueurs qui sont de plus en plus développés en même temps que le nouveau médicament, ce qui facilite l'évaluation de la molécule thérapeutique et de ses effets cliniques.

**Question 39 : CE**

1. **FAUX,** il n'y a pas toujours une orientation thérapeutique. C'est le cas du criblage extensif : on cherche des molécules chef de file dont on définira ensuite l'orientation thérapeutique.
2. **FAUX,** on peut aussi réaliser des criblages virtuels ou in vivo sur des modèles animaux de pathologie.
3. **VRAI**.
4. **FAUX,** il y a de moins en moins de médicaments innovants.
5. **VRAI**.

**Question 40 :**

1. Les ions métalliques et le surfactant pulmonaire sont des cibles médicamenteuses dites idiosyncrasiques.
2. Un médicament me-too est obtenu dans le cadre d'une recherche de nouveaux médicaments à court terme.
3. La DCI apporte, grâce au préfixe, des informations sur la famille d'un médicament et son action.
4. Une copie d'une molécule princeps présente bien souvent un intérêt thérapeutique : on a des paramètres améliorés par rapport au princeps, comme une meilleure solubilité.
5. Les phénothiazines étaient à l'origine utilisées comme antidépresseurs, aujourd'hui on les utilise comme antihistaminiques.

**Question 40 : AB**

1. **VRAI**, c'est à dire qu'elles sont propres à chaque individu (la quantité présente varie d'une personne à une autre).
2. **VRAI**.
3. **FAUX,** c'est le suffixe qui donne une indication (ex : «-olol » pour les bêtabloquants).
4. **FAUX,** malheureusement, la plupart du temps les copies n'apportent pas de réel progrès thérapeutique.
5. **FAUX,** c'est l'inverse.

**Question 41 :**

1. On a découvert par hasard les effets antipyrétiques de l'acétanilide, aujourd'hui commercialisé dans la spécialité Antifébrine®.
2. Les milliers de molécules utilisées par HTS sont toutes synthétisées.
3. Le criblage extensif s'effectue sans orientation thérapeutique.
4. On trouve une grande quantité d'agrégat de protéine bêta-amyloïde chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, c'est pourquoi une nouvelle stratégie consiste à utiliser des anticorps monoclonaux contre le dépôt amyloïde.
5. Aucune réponse exacte.

**Question 41 : CD**

1. **FAUX.** On a bien découvert ses effets par hasard, mais elle a été retirée du marché car elle était responsable de méthémoglobinémies.
2. **FAUX,** on utilise aussi des molécules qui ont été extraites de produits naturels.
3. **VRAI**, contrairement au criblage ciblé.
4. **VRAI**.
5. **FAUX.**

**Question 42 :**

1. Les cibles idiosyncrasiques sont propres à chaque individu et peuvent être des cibles moléculaires de médicaments.
2. Le screening de molécules naturelles ou de synthèse à grande échelle sert à la recherche de médicaments originaux.
3. Le suffixe -azépam est commun aux bétabloquants tels que le diazépam et le tétrazépam.
4. L’acétylsalicylate de glycine est la forme soluble de l’aspirine.
5. Les médicaments antihistaminiques utilisés depuis les années 40 sont des antagonistes des récepteurs H2 de l’histamine, ils sont utilisés comme antiallergiques.

**Question 42 : AB**

1. **VRAI**.
2. **VRAI**.
3. **FAUX,** le diazépam et le tétrazépam sont des exemples de benzodiazépines.
4. **FAUX,** c’est l’acétylsalicylate de lysine.
5. **FAUX,** ce sont les récepteurs H1.

**Question 43**: Concernant les propositions suivantes, indiquez celles qui sont exactes :

* 1. Un biomarqueur est un médicament qui est encore au stade préclinique.
  2. Le criblage extensif a été utilisé dans l’étude des récepteurs de la dopamine visant la maladie de Parkinson.
  3. Le Serendipity, basé sur le hasard, fait partie de la recherche de médicaments à court terme.
  4. Un me-too compound est moins long à développer qu’un médicament princeps, puisqu’il nécessite moins d’étapes au cours des essais cliniques.
  5. L’expérimentation animale est encore nécessaire malgré les nombreuses avancées technologiques.

**Question 43 :** **E**

1. **FAUX,** cet item est tiré d’une annale. Elle me semble intéressante pour souligner la différence entre le biomarqueur et le médicament :

|  |
| --- |
| Les biomarqueurs sont des paramètres physiologiques, biochimiques, moléculaires, qui sont **co-développés** avec le médicament et utilisés lors des développements précliniques et cliniques pour **ÉVALUER** le médicament. |

**NB :** Les questions sur les biomarqueurs sont TRÈS récurrentes dans les annales (j'dis ça j'dis rien… ☺).

1. **FAUX,** c’est le criblage ciblé in vitro qui a été utilisé. Retenez bien la différence entre les deux (cf annales…). Le criblage extensif n’a pas d’orientation thérapeutique, on ne l’utilise donc pas pour cribler des cibles connues d’une pathologie choisie, contrairement au criblage criblé dont les propriétés attendues sont connues.
2. **FAUX,** le Serendipity fait partie de la mise à profit d’observation clinique.
3. **FAUX,** le me-too compound est moins long à développer car on ne cherche pas de nouvelles molécules, on part de molécules déjà brevetées que l’on modifie légèrement pour avoir une nouvelle molécule brevetable, ce qui prend moins de temps. Mais les essais cliniques gardent les mêmes étapes et ne sont pas « bâclées » !
4. **VRAI,** ARCHI VRAI ! On remplace l’expérimentation animale dès qu’on le peut par des tests in vitro, mais l’animal reste le meilleur moyen de comprendre des mécanismes physiologiques.

**NB :** Item cadeau, que l’on retrouve facilement dans les annales ☺

**Question 44 :** Concernant les nouvelles stratégies de recherche d’un médicament, indiquez la (les) proposition(s) exacte(s)

1. Les dernières décennies ont montré les limites des approches traditionnelles ce qui a donc mené à la recherche translationnelle afin de pallier à la baisse d’innovation des nouvelles molécules.
2. La recherche fondamentale fait le lien entre la recherche translationnelle et la recherche clinique.
3. Un médicament peut être développé sans que l’on connaisse réellement sa cible.
4. Pour toute nouvelle indication d’un médicament déjà commercialisé, il faut forcément réaliser un essai clinique.
5. Toutes les propositions précédentes sont fausses.

**Question 44 :** **ACD**

1. **VRAI,** en complément, le professeur Bourguignon a proposé cet item : *« Les dernières décennies ont montré les limites des approches traditionnelles comme la recherche translationnelle afin de pallier à la baisse d’innovation des nouvelles molécules. ».* Celui-ci aurait été **FAUX,** puisque les approches traditionnelles sont effectivement de moins en moins efficaces concernant l’innovation médicamenteuse. Toutefois la recherche translationnelle n’en est pas une ! C’est une des nouvelles stratégies utilisées pour pallier à la baisse d’innovation.
2. **FAUX,** c’est l’inverse : la recherche translationnelle fait le lien entre la recherche fondamentale (dans les laboratoires) et la recherche clinique (avec les patients).

|  |
| --- |
| **Pour rappel**  ATTENTION ! La recherche translationnelle **ne permet pas** de s’affranchir de l’expérimentation animale. |

1. **VRAI,** c’est le cas par exemple du Paracétamol.
2. **VRAI,** c’est même nécessaire !
3. **FAUX,** cf. CD.

**Question 45 :** Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) fausse(s)

1. Les chimiothèques sont de grandes banques de données dédiées spécifiquement aux molécules synthétisées chimiquement.
2. Les travaux réalisés autour des différents effets des AINS sont un exemple de la mise à profit d’observations cliniques.
3. L’analyse des effets indésirables observés avant ou après commercialisation ont pour unique objectif de déterminer le retrait ou non du médicament du marché.
4. Un médicament qui ne prouve pas sa supériorité par rapport aux médicaments prééxistants peut être produit.
5. Toutes les réponses sont fausses.

**Question 45 : ABCE**

**Attention, il fallait cocher les réponses fausses !**

1. A. **FAUX,** les chimiothèques sont de grandes bibliothèques qui répertorient les molécules synthétisées qui dérivent d’une molécule d’intérêt modifiée par chimie combinatoire et les molécules qui proviennent de prélèvements biologiques purifiés.
2. B. **FAUX,** attention à ne pas confondre ! Les travaux réalisés sur les AINS et notamment l’aspirine sont un exemple de nouvelle indication pour un médicament déjà commercialisé dans le cadre de la recherche à court terme : on analyse les différents effets (non secondaires) afin de trouver de nouvelles indications pour le médicament existant, contrairement à la mise à profit d’observation clinique où l’on peut, entre autres, analyser les effets secondaires pour trouver de nouvelles applications (ex : prométhazine).
3. C. **FAUX,** un effet secondaire peut entrainer le retrait ou non du médicament en fonction de sa fréquence et de sa gravité, mais il peut aussi permettre de découvrir une nouvelle application thérapeutique. C’est le principe de l’observation d’un effet secondaire dans le cadre de la mise à profit d’observations cliniques.
4. D. **VRAI,** un médicament ne doit pas obligatoirement prouver sa supériorité par rapport aux molécules déjà commercialisées.
5. E. **FAUX,** cf. D.

**Question 46 :** Concernant la notion de "Serendipity" ou hasard heureux, indiquez la (les) proposition(s) vraie(s) :

1. Elle a permis la découverte de nouveaux principes actifs.
2. Elle fait partie des méthodes de criblage à haut débit.
3. Elle permet la commercialisation rapide de médicament en se passant des essais cliniques.
4. Son utilisation est limitée à l'antibiothérapie.
5. Elle est basée sur l'observation de propriétés ou d'effets inattendus

**Question 46 : AE**

1. Vrai, l’étude par erreur de l’acétanilide à la place du naphtalène a permis la découverte innattendue de ses propriétés antipyrétiques, ce qui entrainera le développement de l’Antifébrine® aujourd’hui retirée du marché.
2. **FAUX,** le Serendipity correspond au développement d’un médicament à la suite d’une observation d’un effet inattendu qui a entraîné un questionnement. C’est un exemple de la mise à profit d’observation clinique, alors que le criblage à haut débit qui consiste à tester environ 10 000 molécules sur des cibles par jour est un exemple de la recherche de médicaments originaux.
3. **FAUX,** Si vous n’avez toujours pas compris, RETENEZ-LE BIEN : on ne se passe pas d’essais cliniques, ils sont essentiels ! Pareil pour les me-too compound (cf. épreuve majeure 1) et la recherche à court terme, les essais cliniques gardent les mêmes étapes et ne sont pas bâclés !
4. **FAUX,** Le Serendipity est basé sur la mise à profit d’observation clinique et peut s’appliquer à tout type de médicaments (*Pour votre petite culture personnelle sachez que le Sildénafil, ce bon vieux Viagra, était à la base étudié pour le traitement de l’hypertension artérielle pulmonaire, et que deux chercheurs se sont rendus compte que l’effet sur l’angine de poitrine n’était pas celui recherché, mais qu’un des effets secondaires non prévu était les érections. « Merci qui ? Merci Serendipity ! »)*.
5. **VRAI,** cf. correction A et B.

**Question 47** : Parmi les propositions suivantes concernant les stratégies d’identification d’une molécule thérapeutique, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

1. Un me-too compound a les mêmes propriétés pharmacologiques que la molécule princeps.
2. Un me-too compound n’a pas besoin d’être breveté.
3. Un générique peut avoir des propriétés physicochimiques supérieures à celles de la molécule princeps.
4. Le suffixe -azepam se rapporte aux bêta-bloquants.
5. Les pathologies avec une prévalence faible font partie des impératifs médico-économiques pour une nouvelle indication d’un médicament déjà existant.

**Question 47 : A**

1. **VRAI**
2. **FAUX** Un me-too doit être breveté.
3. **FAUX** Cet item serait vrai si l’on parlait de me-too. Un générique est une copie rigoureusement identique au princeps ; de ce fait, les propriétés physicochimiques ne peuvent pas être supérieures.
4. **FAUX** Le suffixe -azepam se rapporte aux benzodiazépines et -olol aux bêta-bloquants.
5. **FAUX** Le critère de pathologies avec une **prévalence élevée/**

**Question 48** : Parmi les propositions suivantes concernant la mise à profit d’observations cliniques, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

1. Un effet secondaire est une réaction nocive et non voulue qui se produit à des posologies anormalement utilisées chez l’Homme.
2. Des effets indésirables graves peuvent conduire au retrait du médicament.
3. L’Antifébrine ® est une molécule découverte sur le principe du hasard heureux.
4. L’Aspégic ® et le Kardégic ® contiennent deux aspirines différentes.
5. Des essais cliniques ne sont pas nécessaires pour une nouvelle indication de médicament.

**Question 48 : BC**

1. **FAUX** Des posologies **normalement** utilisées chez l’Homme.
2. **VRAI**
3. **VRAI** C’est une molécule antipyrétique découverte par erreur suite à l’échange du naphtalène par de l’acétanilide.
4. **FAUX** On a la même aspirine pour l’Aspégic ® et le Kardégic ®, seule la dose et l’indication changent.
5. **FAUX** Les essais cliniques sont obligatoires pour une nouvelle indication.

**Question 49** : Parmi les propositions suivantes concernant la recherche de médicaments originaux, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

1. Le concept de « serendipity » désigne l’observation par chance d’effets non-attendus.
2. Le criblage à haut débit se fait à partir de chimiothèques.
3. Le criblage extensif se fait d’abord in vivo puis in vitro.
4. La protéine β amyloïde a un rôle capital dans la maladie de Parkinson.
5. Le criblage ciblé nécessite un nombre d’essais plus conséquent que le criblage extensif.

**Question 49 : B**

1. **FAUX** C’est bien la définition de « serendipity », mais attention à bien lire l’énoncé : ici on parle de médicaments originaux, alors que le serendipity fait partie de la mise à profit d’observations cliniques. **Attention**: bien apprendre les catégories auxquelles appartient chaque stratégie.
2. **VRAI**
3. **FAUX** Il se fait d’abord in vitro puis in vivo.
4. **FAUX** La protéine β amyloïde a un rôle capital dans la maladie d’Alzheimer.
5. **FAUX** Le criblage ciblé nécessite un nombre d’essais plus restreints que le criblage extensif.

**Question 50** : Parmi les propositions suivantes concernant le développement d’un médicament, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

1. Les biomarqueurs peuvent être utilisés pour sélectionner des médicaments-candidats.
2. Un me-too compound a un intérêt thérapeutique considérable.
3. Un me-too compound est différent d’un générique.
4. Le criblage haut débit permet de développer des molécules innovantes à court terme.
5. Le terme de « biomarqueur » est synonyme de « cible thérapeutique ».

**Question 50 : AC**

1. **VRAI**
2. **FAUX** Un me-too compound a un intérêt thérapeutique rare.
3. **VRAI Attention** : item extrêmement récurrent au concours, bien faire la différence !
4. **FAUX** Le criblage à haut débit permet de développer des médicaux originaux (catégorie ++).
5. **FAUX** Cet item est une annale tombée à Saint-Etienne (pour ce chapitre, bien s’entraîner avec les annales de Lyon Est, Lyon Sud et Saint-Etienne !). Les biomarqueurs sont des paramètres physiologiques, biochimiques et moléculaires utilisés comme indicateurs de maladie. Ce ne sont pas des cibles thérapeutiques.

**Question 51** : Parmi les propositions suivantes concernant le développement d’un médicament, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :

1. L’aspirine, un antalgique et antipyrétique, est un exemple de médicament dont on ne connait pas précisément le mécanisme d’action.
2. Un médicament n’a pas nécessairement besoin d’avoir une efficacité supérieure par rapport aux molécules déjà sur le marché pour être commercialisé.
3. Tous les effets indésirables d’un médicament sont découverts pendant les phases cliniques.
4. Une chimiothèque est constituée de structures chimiques de médicaments commercialisés.
5. Le concept de « serendipity » a permis de découvrir des médicaments comme le Sildénafil, utilisé pour ses effets sur l’érection, et la Pénicilline, un antibiotique.

**Question 51 : BE**

1. **FAUX** L’aspirine est bien un antalgique et antipyrétique, cependant on connaît son mécanisme d’action (AINS inhibiteurs COX1 et COX2*, cf chapitre Conception du médicament (1)*). C’est le mécanisme d’action du paracétamol qui n’est pas clairement connu.
2. **VRAI** Les me-too compounds ont les mêmes effets pharmacologiques que le princeps, et il n’y a pas nécessairement amélioration des propriétés (sélectivité…).
3. **FAUX** Ils peuvent aussi être découvert en phases pré-cliniques et post-AMM.
4. **FAUX** Une chimiothèque est constituée de molécules purifiées d’origine naturelle et synthétique et ne sont pas des médicaments commercialisés.
5. **VRAI** Face à ces items longs, bien faire attention à lire tous les éléments évoqués. *Je vous conseille d’apprendre les exemples, pour ne pas être surpris le jour du concours.*

**Question 52 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) vraie(s) concernant la conception du médicament :**

1. Il est essentiel de connaître la cible visée pour développer un médicament.
2. Parmi les différentes cibles médicamenteuses on peut citer les molécules transporteuses, les canaux ioniques et les cibles idiosyncrasiques propres à chacun.
3. Les « me-too », les génériques et les médicaments déjà connus auxquels on attribue une nouvelle indication font partie des stratégies de recherche de médicaments à «court terme ».
4. L’évolution des phénothiazines d’antihistaminiques jusqu’à des antidépresseurs a été le fruit de l’observation fortuite des effets secondaires de ces molécules (Ce phénomène est appelé aussi Serendipity).
5. Les avancées en R&D ainsi que la centaine de cibles moléculaires potentielles récemment identifiées contribuent à l’enrichissement du pipeline de nouveaux médicaments.

**Question 52 : B**

A FAUX L’interaction entre un médicament et sa cible, mène, par une succession de réactions, à un effet thérapeutique. Ce dernier est la source d’intérêt primaire des chercheurs : en effet il n’est pas nécessaire de connaître la cible particulière d’un médicament pour le développer, connaître son effet thérapeutique sur l’organisme est suffisant pour lancer le développement. C’est notamment le cas du Paracétamol utilisé comme antipyrétique et antalgique depuis les années 50 bien que son mécanisme d’action n’ait pas encore été totalement élucidé.

B VRAI Parmi les différentes cibles potentielles on peut aussi citer :

* Les récepteurs
* Les enzymes
* Les canaux ioniques
* Les acides nucléiques

C FAUX Avant tout, il est vrai que l’attribution d’une nouvelle indication thérapeutique fait bien partie des recherches de médicaments à « court terme » (c’est du cours pur et dur). Ensuite Il est primordial de distinguer la notion de « me-too » et génériques :

* Un « me-too » est une molécule légèrement modifiée vis-à-vis de la molécule originale, et qui par conséquent est différente. Cela lui permet d’être développée et brevetée plus ou moins en même temps que la molécule originale.
* Un générique est la copie identique de la molécule originale. Elle ne peut être commercialisée qu’une fois le brevet de la molécule originale expiré. De plus, n’étant qu’une simple copie elle ne nécessite pas de subir des essais cliniques et autres étapes du développement clinique.

Par conséquent on ne peut pas catégoriser la création de génériques comme recherche de médicaments à « court terme » tout simplement car il y n’y a eu aucune initiative de recherche contrairement à la création de « me-too » qui ont nécessité au minimum la modification de la structure de la molécule originale.

D FAUX L’évolution des phénothiazines d’antihistaminiques jusqu’à des antidépresseurs a bien été le fruit de l’observation fortuite des effets secondaires de ces molécules : On a utilisé les propriétés responsables d’effets indésirables dans un médicament pour une nouvelle indication. Cependant ce phénomène ne s’appelle pas Serendipity (ou « hasard heureux ») qui lui est la création d’un nouveau médicament lors de l’observation d’un phénomène inattendu et non relié à ce que l’on cherchait.

* 1er cas : Observation fortuite → **Nouvelle indication** pour médicament déjà existant.

🔺 Attention : Ne pas confondre ce 1er cas avec la stratégie de recherche à « court terme » : Développement d’une nouvelle indication thérapeutique pour un médicament déjà connu. Cette stratégie ne repose pas sur l’observation fortuite d’un effet secondaire, la recherche d’une nouvelle indication est voulue.

* 2ème cas : Observation fortuite → **Nouveau médicament.**

E FAUX Les avancées en R&D ainsi que la centaine de cibles moléculaires potentielles récemment identifiées ont contribué à l’apparition de nouveaux médicaments. Cependant parmi ces derniers, le nombre de médicaments qui apportent un réel progrès thérapeutique diminue de plus en plus chaque année. En effet si par exemple en 2019 on a découvert un nouveau médicament à l’effet thérapeutique innovant, celui-ci ne pourra plus être découvert en 2020 logiquement. C’est pour cela que l’on dit qu’il y a de moins en moins de médicaments innovants et par conséquent qu’il y a un **asséchement du pipeline de nouveaux médicaments.**

**Question 53 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) vraies(s) concernant la conception du médicament :**

1. Lors du choix d’une nouvelle indication l’industriel doit tenir compte des impératifs médico-économiques de rentabilité : Il lui faut choisir une pathologie avec un grand nombre de patients et de traitements.
2. Si l’on recherche une nouvelle indication thérapeutique pour un médicament déjà connu qui a déjà subi des essais cliniques il est inutile de les renouveler.
3. Le screening d’une chimiothèque qui est, par ailleurs, composée de molécules purifiées d’origine naturelle et synthétique contribue à la recherche de médicaments originaux.
4. Le criblage extensif et composé d’une première étape réalisée in vivo et la deuxième in vitro.
5. Parmi les nouveaux traitements contre la maladie d’Alzheimer on retrouve des anticorps polyclonaux dirigés contre la protéine agrégée β-amyloïde.

**Question 53 : C**

A FAUX Pour respecter les impératifs médico-économiques de rentabilité il faut choisir une pathologie avec :

* Clientèle nombreuse → Beaucoup de malades
* Peu de concurrence, nécessité de progrès thérapeutique → **Peu de médicaments** présents sur le marché

B FAUX Une indication d’un médicament correspond à une affection/pathologie que ce médicament peut traiter. Or lorsque l’on fait des essais cliniques on teste initialement les bénéfices/risques d’une seule indication permettant ainsi au médicament d’être mis sur le marché. Maintenant, si suite à l’observation d’effets secondaires ou autres, on désire attribuer une nouvelle indication à ce médicament déjà commercialisé, **il est nécessaire de refaire des essais cliniques.** En effet, on a besoin de connaître les effets de ce médicament utilisé pour cette nouvelle indication.

C VRAI Une chimiothèque est composée à partir :

* D’une molécule chimique qui permet la création de milliers de dérivés proches synthétiques par chimie combinatoire automatisée.
* De prélèvements biologiques purifiés et dont on isole des molécules.

D FAUX Le criblage extensif est composé des deux étapes suivantes :

* 1ère étape : Essais (in vitro) sur des cultures de cellules → Nouvelles molécules chefs de file (hits et leads)
* 2ème étape : Tests biologiques sur des animaux (in vivo) → on observe l’effet des molécules chefs de file trouvées précédemment sur les fonctions physiologiques des animaux.

E FAUX On développe non pas des anticorps polyclonaux mais **mono**clonaux car beaucoup plus spécifiques dans la reconnaissance de la protéine ciblée.

**Question 54 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) vraies(s) concernant la conception du médicament :**

1. Le Serendipity peut mener à la naissance d’un médicament de manière fortuite si la découverte est suivie d’un questionnement. Cela a permis entre autres la découverte de l’un des ancêtres du paracétamol.
2. Un « me-too » peut présenter, dans des rares cas, quelques améliorations de ses propriétés vis-à-vis du « me-first ».
3. Du fait de la problématique éthique, l’expérimentation animale est susceptible d’être définitivement remplacée par les essais in vitro.
4. Il nous est encore possible d’utiliser le modèle de référence de « drug discovery ».
5. La recherche translationnelle se développe nécessairement à proximité du patient.

**Question 54 : ABDE**

A VRAI Une découverte ne peut mener à aucun médicament si le chercheur ne prends pas le temps de se questionner sur ce qu’il vient de découvrir et sur les effets thérapeutiques que ça pourrait avoir sur l’organisme. Parmi les autres exemples cités dans le cours on retrouve :

* La pénicilline (antibiotique)
* Le méprobamate (anxiolytique)
* Le sildénafil (Viagra)

B VRAI.

C FAUX Il est vrai que l’expérimentation animale soulève de grands problèmes éthiques et une certaine controverse aujourd’hui, cependant un animal dans son ensemble nous donne une réponse physiologique complexe qu’une simple cellule isolée in vitro ne pourrait jamais nous donner. C’est donc pour cela que malgré ces problématiques **l’expérimentation animale ne pourra jamais être remplacée par des essais in vitro**. Elle reste indispensable pour comprendre le mécanisme d’action et développer un médicament.

D VRAI Il est **encore possible d’exploiter** le modèle de référence de « drug discovery », cependant il ne faut pas oublier qu’avec l’asséchement du pipeline de nouveaux médicaments **ce modèle touche bientôt à sa fin** et il est urgent de commencer à développer de nouvelles stratégies.

E VRAI.

**Question 55 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) vraies(s) concernant la conception du médicament :**

1. Une famille de médicaments est composée de médicaments ayant le même apport thérapeutique : c’est-à-dire une activité pharmacologique égale et une efficacité clinique très proche.
2. Par ailleurs les médicaments d’une même famille sont regroupés à l’aide de leur DCI portant un suffixe commun.
3. Parmi les différents suffixes existant on peut citer le suffixe -olol pour les bêtabloquants et le suffixe -azepam pour les benzodiazépines.
4. Un « me-too » consiste à modifier légèrement la structure chimique d’un « me-first » afin d’obtenir une nouvelle molécule brevetable.
5. Du fait de la modification (même si légère) de la structure chimique d’un « me-first », l’intérêt thérapeutique d’un « me-too » est souvent supérieur à celui du médicament princeps.

**Question 55 : ABCD**

A VRAI Une famille de médicaments est composée de médicaments qui n’apportent rien de plus l’un par rapport à l’autre. Ils sont réunis par leurs effets thérapeutiques similaires si non identiques.

B VRAI.

C VRAI

D VRAI Un «me-first » appelé aussi médicament princeps est une molécule purement originale. Lorsque les industriels responsables de son développement déposent le brevet censé protéger leur découverte, d’autres industriels, grâce à la veille scientifique, prennent cette molécule et la modifient très légèrement de telle manière à ce que la molécule soit rigoureusement **différente du point de vue chimique** mais garde les **mêmes effets thérapeutiques**. La molécule modifiée est donc appelée « me-too » et est **brevetable** car différente au niveau de sa structure chimique.

E FAUX La légère modification que peut subir un médicament princeps pour aboutir à un «me-too » est telle que la nouvelle molécule a la même activité pharmacologique et une efficacité clinique très proche de celle du princeps. Ainsi, très souvent, **l’intérêt thérapeutique du « me-too » est très faible voir nul par rapport à celui du « me-first ».**

**Question 56 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) vraies(s) concernant la conception du médicament :**

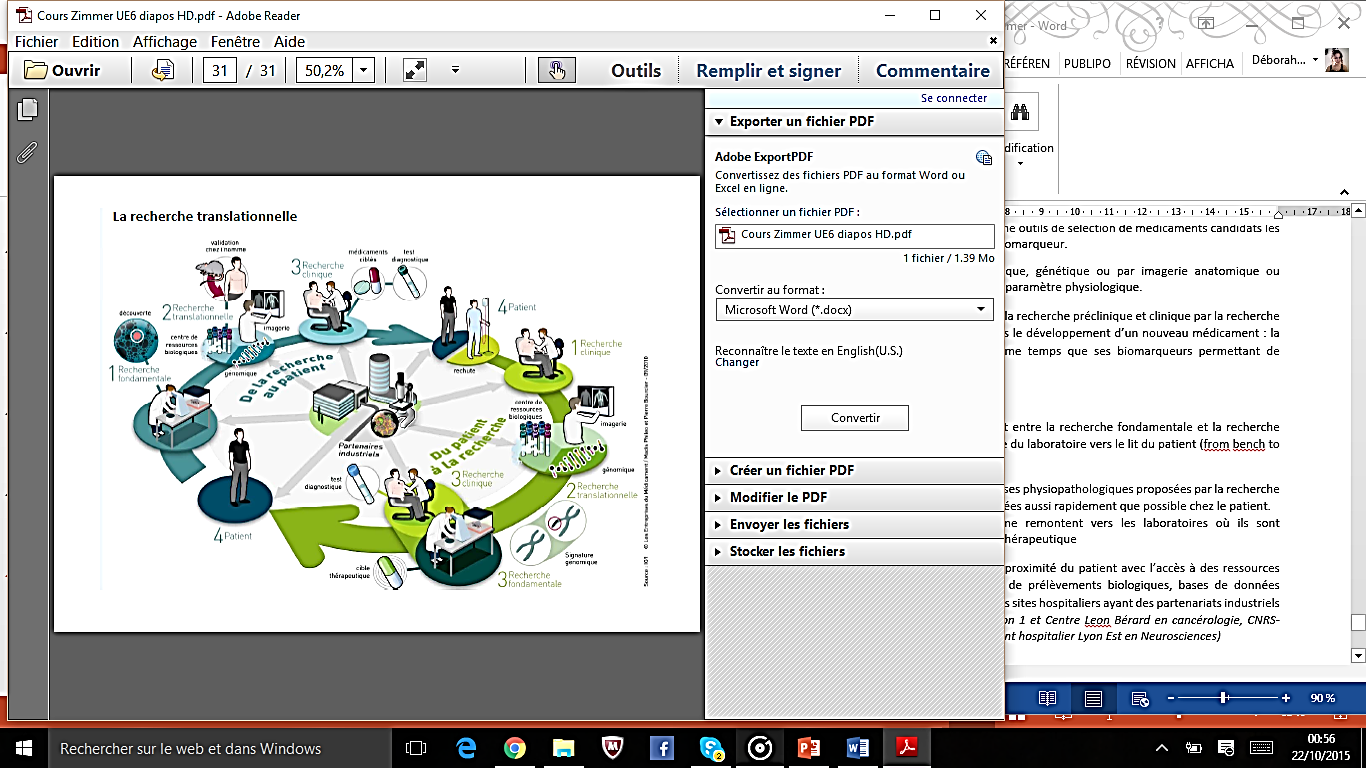
1. Les biomarqueurs sont utilisés très particulièrement en fin de développement clinique pour être certains de l’efficacité et de la non toxicité du médicament avant qu’il ne soit mis sur le marché.
2. Ces biomarqueurs peuvent être obtenus uniquement par biochimie analytique, génétique et enfin imagerie anatomique ou fonctionnelle.
3. La recherche translationnelle repose sur l’utilisation des biomarqueurs.
4. La recherche translationnelle assure le lien direct et unidirectionnel entre la recherche fondamentale et la recherche clinique.
5. La recherche translationnelle ne permet en aucun cas de s’affranchir de l’expérimentation animale.

**Question 56 : CE**

A FAUX Les biomarqueurs sont des indicateurs de l’efficacité ou de la toxicité de nouveaux traitements utilisés en recherche translationnelle. Leur but est donc celui de prouver qu’un médicament est efficace tout en n’étant pas dangereux. Ces préoccupations sont celles que l’on retrouve durant la phase préclinique (R&D) et clinique du développement d’un médicament. Ainsi ils sont utilisés non pas en fin de développement clinique mais **tout au long du processus de développement**. La molécule thérapeutique est développée en même temps que les biomarqueurs qui permettent de l’évaluer.

B FAUX Des biomarqueurs sont obtenus par biochimie analytique, génétique et imagerie anatomique ou fonctionnelle mais ils peuvent être aussi des **paramètres physiologiques** (ex : tension artérielle). 🔺 : Attention à ne pas oublier cette dernière catégorie

C VRAI Voir ci-dessous.

D FAUX La recherche translationnelle assure le lien direct et **BI**directionnel entre la recherche fondamentale et la recherche clinique.

-Etape A (recherche fondamentale): Elaboration d’hypothèses physiopathologiques à tester.

- Etape B (recherche translationnelle) : Création de biomarqueurs par imagerie, génomique ou autres dans un centre de ressources biologiques. C’est l’étape qui permet de vérifier que l’on peut appliquer les hypothèses émises précédemment chez l’homme sans risques majeurs.

- Etape C (recherche clinique) : Test des hypothèses physiopathologiques élaborées par la recherche fondamentale et préclinique chez le patient. Les effets de ces hypothèses sont **évalués à l’aide des biomarqueurs**. Une fois les résultats obtenus ils sont transmis aux laboratoires où ils seront analysés en vue d’ajuster la stratégie thérapeutique (retour à l’étape A).

E VRAI La recherche clinique fournit des résultats aux laboratoires qui leur permettront d’orienter la recherche fondamentale et d’ajuster leurs stratégies thérapeutiques. Pour cela de nouvelles hypothèses physiopathologiques seront créés et devront être **testées sur des modèles animaux** avant d’être proposés aux patients dans la recherche clinique et donc avant même de passer par la recherche translationnelle. C’est pour cela qu’elle ne permet pas de s’affranchir de l’expérimentation animale.

**Question 57 – Parmi les propositions suivantes, indiquer celle(s) qui est (sont) exacte(s) :**

1. La copie de médicaments déjà connus fait partie de la recherche de médicament à court terme.
2. Pour la copie de médicament à court terme, on part d’un me-first pour obtenir un générique.
3. Un générique est identique au me-first et il correspond à une copie.
4. L’observation fortuite de l’effet d’un composé fait partie d’une mise à profit d’observations cliniques comme stratégie.
5. Les phénothiazines ont été découvertes par observation fortuite de l’effet d’un composé.

A VRAI La copie de médicaments déjà connus fait partie de la recherche de médicament à court terme.

B FAUX Pour la copie de médicament à court terme, on part d’un me-first pour obtenir un me-too compounds.

C VRAI Un générique est lui rigoureusement identique au princeps et correspond à une copie lorsque le brevet est déchu.

Un me-too c’est lorsqu’on modifie légèrement la structure chimique d’une molécule originale afin d’obtenir une nouvelle molécule brevetable. Ce n’est pas un générique.

D VRAI L’observation fortuite de l’effet d’un composé fait partie d’une mise à profit d’observations cliniques comme stratégie.

E FAUX Les phénothiazines ont été découvertes par observation d’un effet secondaire médicamenteux.

**Question 58 – Parmi les propositions suivantes, indiquez celle(s) qui est (sont) exacte(s) :**

1. Un médicament doit prouver sa supériorité par rapport aux molécules déjà commercialisées.
2. Toute molécule commercialisée sous un nom de spécialité a plusieurs indications.
3. Les biomarqueurs sont des paramètres physiologiques, biochimiques ou moléculaires quantifiés comme des indicateurs.
4. Les biomarqueurs sont aussi utilisés lors du développement préclinique et clinique.
5. Un effet secondaire d’un médicament est défini comme une réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies anormalement utilisées chez l’Homme.

A FAUX Un médicament **ne doit pas forcément prouver sa supériorité** par rapport aux molécules déjà commercialisées.

B VRAI Pour un même **nom de spécialité**, on a **plusieurs indications** (exemple des bêta-bloquants, utilisés pour l’hypertension artérielle, qui peuvent être utilisés pour les troubles du rythme cardiaque).

C VRAI Les biomarqueurs, qui sont des paramètres physiologiques, biochimiques ou moléculaires quantifiés comme des indicateurs, ont pour but de : Différencier les stades d’une maladie, connaître le mécanisme (aide au diagnostic, physiopathologie) et quantifier les réponses pharmacologiques.

D VRAI Les biomarqueurs sont aussi utilisés lors du développement préclinique et clinique de nouveaux traitements comme indicateur de l’efficacité ou de la toxicité et comme outils de sélection de médicaments candidats.

E FAUX Un effet secondaire d’un médicament ou effet indésirable est défini par l’OMS comme « une réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies **normalement** utilisées chez l’Homme.