

# SÉANCE N°1

## LES CIBLES DES MÉDICAMENTS

### CORRECTION

#### QCM 1. A propos des cibles des médicaments il est exact que:

Réponses: CD

- A. Le paracétamol est un médicament dont l'utilisation est très répandue pour ses effets antalgiques, antipyrétiques ~~et anti-inflammatoires~~. **Attention, le paracétamol n'est pas anti-inflammatoire !!**
- B. Le paracétamol agit sur ~~la pompe~~ TRPA1, c'est ce qui explique son effet antalgique. **Le canal**
- C. Les effets antipyrétiques du paracétamol sont encore à ce jour incompris.
- D. Plus la masse des PEG est élevée, et plus le pouvoir osmotique est important.
- E. Le bicarbonate de sodium ~~inhibe les pompes à protons~~ et soulage donc les brûlures d'estomac. **Le bicarbonate n'agit pas sur une cible spécifique ! ce sont les -prazoles qui inhibent les pompes à protons.**

#### QCM 2. A propos des cibles des médicaments il est exact que:

Réponses: ABE

- A. L'imipramine et la fluoxétine sont des antidépresseurs.
- B. Ce sont des inhibiteurs de la recapture des amines biogènes.
- C. L'accumulation des neurotransmetteurs due à cette inhibition de recapture ~~rend clairement compte des effets~~ antidépresseurs. **Au contraire, on ne fait toujours pas le lien entre cibles et effets...**
- D. Le tramadol est un inhibiteur de la recapture de la sérotonine, ~~il a donc lui aussi des effets anti-dépresseurs~~. **Tous les inhibiteurs de la recapture des amines biogènes ne sont pas antidépresseurs !!**
- A. Les PEG n'interagissent pas avec une cible spécifique.

#### QCM 3. A propos des cibles des médicaments il est exact que:

Réponses: BCE

- A. Les ~~macrolides~~ peuvent provoquer des réactions allergiques en agissant sur leur cible endogène. **Beta-Lactamines**
- B. Les aminosides peuvent provoquer des effets néphrotoxiques et ototoxiques en agissant sur leur cible endogène.
- C. L'association des macrolides et de certains médicaments comporte un risque de toxicité.

- D. Les macrolides ~~sont utilisés pour inhiber le cytochrome P<sub>450</sub> 3A<sub>4</sub>~~. **Ils sont utilisés en tant qu'antibiotiques.**
- E. Les antibiotiques sont utilisés pour agir sur des cibles exogènes: les bactéries.

**QCM 4. A propos des cibles des médicaments il est exact que:**

Réponses: BC

- A. Le principe d'interaction du PA avec sa cible repose ~~uniquement~~ sur une complémentarité conformationnelle. **Il repose aussi sur une complémentarité électrostatique.**
- B. Il existe au niveau de la membrane plasmique des zones riches en cholestérol, où la conformation de la cible peut changer.
- C. Pour traiter la maladie de Parkinson, on utilise uniquement la L-Dopa, et non la D-Dopa.
- D. ~~L'isomère R~~ du thalidomide est responsable de ses effets secondaires (polydactylie, phocomélie etc). **C'est l'isomère S qui est responsable des effets thérapeutiques ET des effets secondaires.**
- E. Le thalidomide ~~n'est plus commercialisée de nos jours~~. **si pour traiter certains rhumatismes mais sous prescription médicale et pas chez la femme enceinte.**

**QCM 5. A propos des cibles des médicaments il est exact que:**

Réponses: AD

- A. Le médicament, pour avoir un effet, doit être sous sa forme ionisée dans l'organisme.
- B. Généralement, les liaisons qui s'établissent entre le PA et la cible sont ~~covalentes~~. **Ce sont majoritairement des liaisons de faible énergie ! Les liaisons covalentes sont rares.**
- C. L'aspirine établit une liaison covalente avec ~~Ser 120~~ et une liaison de faible énergie avec ~~Arg 530~~. **Attention, c'est Ser 530 et Arg 120.**
- D. Le pharmacophore est la région fonctionnelle du médicament.
- E. La ~~sélectivité~~ désigne l'interaction du médicament avec une seule cible majoritaire. **C'est la définition de la spécificité**

**QCM 6. A propos des cibles des médicaments il est exact que:**

Réponses: C

- A. Le Tramadol est un ~~antagoniste~~ du récepteur mu opiacé : c'est donc un antidouleur. **agoniste**
- B. L'action ON-Target du Tramadol est ~~d'inhiber la recapture de la sérotonine~~. Son effet ON-Target est d'être agoniste du récepteur  $\mu$  opiacé.
- C. Le tramadol provoque des effets psychiatriques en agissant sur les récepteurs 5HT<sub>2C</sub>.
- D. En inhibant COX<sub>1</sub>, l'aspirine présente un effet ~~agrégant~~. **antiagrégant**
- E. La prise d'aspirine est ~~conseillée~~ avant une intervention chirurgicale. **déconseillée car risque d'hémorragie**

**QCM 7. A propos des cibles des médicaments il est exact que:**

Tous droits réservés.

Page 2 sur 9

Réponses: ABCDE

- A. Selon la loi d'action de masse,  $KD = K_{-1} / K_1$
- B. Le KD désigne la concentration en ligand permettant d'occuper 50% des récepteurs.
- C. La liaison est saturable lorsque la cible est spécifique.
- D. L'orthostérie désigne le même site de fixation que le ligand endogène.
- E. Le médiateur endogène désigne la substance de référence.

**QCM 8. A propos des cibles des médicaments il est exact que:**

Réponses: AB

- A. Le ligand orthostérique est dit compétitif.
- B. Le ligand allostérique n'a un effet qu'en présence du médiateur endogène.
- C. Antagoniste et allostérique ~~sont synonymes~~. **Absolument pas.**
- D. Le ligand allostérique ~~accentue forcément~~ l'effet du médiateur endogène. **Non il peut le renforcer (on parle de PAM) ou le diminuer (NAM).**
- E. ~~Les médicaments ne peuvent pas agir sur notre ADN.~~ **Si cf schéma récap de toutes les cibles.**

**QCM 9. A propos des cibles des médicaments il est exact que:**

Réponses: BD

- A. Les Polyéthylène glycols (PEG) attirent l'eau ~~dans les vaisseaux du patient~~. **Non, les PEG ne sont pas absorbés donc n'atteignent pas la circulation systémique: ils restent dans la lumière intestinale.**
- B. Le tramadol peut provoquer une sécheresse buccale en étant antagoniste des récepteurs muscariniques  $M_1$  et 3.
- C. Le  $K_d$  est ~~proportionnel~~ à l'affinité. **inversement proportionnel !**
- D. Les antidépresseurs favorisent l'accumulation de neurotransmetteurs dans la fente synaptique.
- E. L'aspirine établit une ~~liaison de Van der Waals~~ avec l'Arg 120. **liaison hydrogène.**

## ANNALES SUR CE CHAPITRE

**QCM 10. Purpan 2011. A propos des médicaments sans cible spécifique, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s)?:**

Réponses: B

- A. Le bicarbonate de sodium neutralise les protons et ~~diminue le pH~~. **Augmente**

- B. Les polyéthylènes glycols sont des laxatifs osmotiques.
- C. HP
- D. HP
- E. HP

**QCM 11. Purpan 2011. Concernant les caractéristiques pharmacologiques des cibles spécifiques des médicaments, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s)?:**

Réponses: ACD

- A. Le Kd correspond à la concentration en ligand occupant 50% des récepteurs.
- B. Plus le Kd est grand plus l'affinité du ligand pour la cible est ~~grande~~. **Faible**
- C. Un médicament spécifique n'interagit qu'avec une seule cible.
- D. La sélectivité disparaît généralement aux fortes doses.
- E. Un ligand ~~allostérique~~ se lie sur le même site de liaison que le ligand endogène. **Orthostérique**

**QCM 12. Purpan 2011. Parmi les principes actifs suivants, quel(s) est (sont) celui (ceux) dont on ne connaît pas la cible?**

Réponses: C

- A. La fluoxétine
- B. L'aspirine
- C. Le paracétamol
- D. Les sétrons
- E. La cocaïne

**QCM 13. Ranguel 2011. Concernant les caractéristiques pharmacologiques des cibles spécifiques des médicaments, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s)?:**

Réponses: ACDE

- A. On connaît environ 350 cibles endogènes
- B. Les cibles sont des ~~petites molécules de PM < 1000g/mol~~ **macromolécules**
- C. Les RCPG représentent les plus nombreuses.
- D. L'aspirine établit une liaison covalente irréversible avec la cyclo-oxygénase.
- E. La liaison d'un médicament modifie la conformation de la cible.

**QCM 14. Ranguel 2012. Concernant les cibles des médicament, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s)?:**

Réponses: ACD

- A. Le bicarbonate de sodium neutralise les ions H<sup>+</sup> et augmente le pH intragastrique.
- B. HP
- C. L'aspirine établit une liaison covalente avec la cyclo-oxygénase.
- D. La liaison d'un médicament interagissant avec une cible spécifique est saturable.

- E. Un ligand allostérique interagit ~~de façon compétitive~~ avec le ligand endogène. **Un ligand allostérique ne se fixe pas sur le même site que le ligand endogène. Il n'entre donc pas en compétition avec celui-ci pour la liaison sur la cible.**

**QCM 15. Ranguel 2012. Concernant les cibles des médicament, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s)?:**

Réponses: C

- A. L'effet purgatif des polyéthylènes glycols découle de leur interaction avec des récepteurs spécifiques du pôle apical des cellules de l'épithélium intestinal. **Pas de cible spécifique par effet osmotique.**
- B. L'interaction d'une molécule avec une cible dépend uniquement d'une complémentarité électrostatique. **Et conformationnelle !**
- C. Un ligand orthostérique entre en compétition avec le médiateur endogène d'un récepteur.
- D. HP
- E. HP

**QCM 16. Ranguel 2013. Concernant les cibles des médicament, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s)?:**

Réponses: BC

- A. Le plus souvent, les principes actifs établissent des liaisons ~~covalentes~~ avec leurs cibles. **De faible énergie**
- B. Une cible pharmacologique peut exister sous plusieurs conformations.
- C. Sur une même cible, deux principes actifs peuvent induire des conformations différentes de la cible.
- D. HP
- E. D'un point de vue pharmacologique, la DOPA présente 2 énantiomères actifs. **Seul le levodopa est actif.**

**QCM 17. Purpan 2014. Concernant les cibles des médicaments, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s)?:**

Réponses: BD

- A. Le bicarbonate de sodium ~~inhibe l'activité de la pompe à protons~~ et élève le pH intragastrique. **Il neutralise l'HCl (cible non spécifique)**
- B. Les antibiotiques de la famille des macropodes sont des inhibiteurs du cytochrome P<sub>450</sub> 3A<sub>4</sub>.
- C. La complémentarité conformationnelle entre la cible et le médicament est suffisante pour l'établissement de liaisons dites de faible énergie. **+ électrostatique !**
- D. L'aspirine à faible doses est un inhibiteur préférentiel de la cyclo-oxygénase de type 1.
- E. HP

**QCM 18. Purpan 2016. Concernant les cibles des médicaments, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s)?:**

Réponses: E

- A. L'action ~~antipyrétique~~ du paracétamol s'explique par le blocage par ce médicament du fonctionnement du canal TRPA1. **Effet antalgique, on n'a pas d'explication à l'effet antipyrétique du paracétamol !**
- B. HP
- C. HP
- D. On peut calculer le Kd pour un ligand dont la liaison est ~~non saturable~~. **Saturable uniquement**
- E. L'aspirine établit des liaisons de faible énergie avec sa cible la cyclo-oxygénase.  
**Remarque: l'item E a pourtant été compté faux par le professeur Sénard malgré une grosse ambiguïté car deux liaisons sont établies une forte et une faible, il précise dans un message sur moodle qu'au concours chaque fois qu'il parlera de l'aspirine il considérera sa liaison forte avec la COX. A voir avec ce que dira le Pr Despas !**

**QCM 19. Ranguel 2017. Concernant les cibles des médicaments, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s)?:**

Réponses: DE

- A. Les polyéthylènes glycols (PEG) interagissent avec une protéine membranaire au niveau du pôle apical de la cellule entérocytaire. **Ils n'ont pas de cible spécifique !!**
- B. HP
- C. Le salbutamol est bronchodilatateur par antagonisme des récepteurs muscariniques bronchiques. **Agoniste bêta-adrénergique ! (cf cours RCPG)**
- D. Une cible médicamenteuse donnée peut adopter différentes conformations en fonction de l'endroit où elle est exprimée.
- E. Un ligand modulateur allostérique positif d'une cible renforce les effets du ligand endogène sur cette cible.

**QCM 20. Purpan 2018. Concernant les cibles des médicaments, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s)?:**

Réponses: ACDE

- A. Les cibles spécifiques donnent lieu à une liaison saturable des molécules médicamenteuses.
- B. HP
- C. Le pharmacophore représente la région de la molécule qui interagit avec la cible.
- D. L'interaction d'un médicament avec sa cible repose sur la notion de complémentarité conformationnelle et électrostatique.
- E. Les cibles membranaires peuvent adopter des conformations différentes sous l'effet des lipides membranaires et en particulier du cholestérol.

**QCM 21. Purpan 2020. Concernant les cibles des médicaments, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ? :**

Réponses: ABDE

- A. La liaison d'une molécule sur une cible spécifique est saturable.
- B. En général, pour les médicaments qui sont des mélanges racémiques, seul un énantiomère interagit avec la cible.
- C. Le pharmacophore représente la région ~~de la cible qui interagit avec la molécule.~~ **De la molécule !!!**
- D. L'interaction d'un médicament avec sa cible nécessite une complémentarité conformationnelle et électrostatique.
- E. Le cholestérol modifie la conformation des cibles membranaires.

**QCM 22. PASS 2021. Concernant l'aspirine, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) et inexacte(s).**

- A. ~~Elle est extraite de l'écorce de saule.~~ **Attention, c'est l'acide salicylique qui est extrait de l'écorce de saule, l'aspirine, elle, est une molécule de synthèse.**
- B. La fonction acétyl de l'aspirine établit une liaison covalente avec la Sérine en position 530 de la COX I.
- C. ~~L'acide salicylique~~ établit une liaison ~~covalente~~ avec l'Arginine en position 120 de la COX I. **L'acide acétylsalicylique (=aspirine) établit une liaison hydrogène avec Arg 120.**
- D. L'aspirine a un effet antiagrégant plaquettaire dès les faibles doses.
- E. L'aspirine est mutagène dans le test d'Ames. (cf chapitre Développement pré-clinique).

**QCM 23. PASS 2021. Concernant les cibles des médicaments, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) et inexacte(s) ? :**

Réponses: ACDE

- A. Pour la plupart, les cibles membranaires de médicaments se concentrent dans les microdomaines rafts de la membrane plasmique
- B. Les anesthésiques locaux « bloquent » le canal VOC sodique par encombrement stérique. **C'est la tétrodontoxine qui "bloque" les canaux VOC sodiques par encombrement stérique**
- C. Les effets antalgiques du paracétamol sont liés à sa capacité à inhiber le canal TRPA1 neuronal
- D. Les antibiotiques de la famille des macrolides sont des inhibiteurs du CYP 3A4
- E. Plus la valeur du Kd est faible, plus l'affinité de la molécule pour la cible est importante

**QCM 24. PASS 2021. Concernant les cibles des médicaments, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) et inexacte(s) ? :**

Réponses: ABCD

- A. La liaison des médicaments agissant sur une cible spécifique est saturable
- B. Les cibles membranaires des médicaments sont des glycoprotéines
- C. Le cholestérol peut influencer la conformation des cibles médicamenteuses membranaires
- D. La plupart des médicaments ont une cible majoritaire et plusieurs cibles annexes

E. L'interaction d'un médicament avec une cible suppose le plus souvent l'établissement de liaisons **covalentes faibles**

**QCM 25. PASS 2021. Concernant les cibles des médicaments, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) et inexacte(s) ? :**

Réponses: AB

- A. Les cibles membranaires de médicaments peuvent adopter diverses conformations
- B. La cible des anesthésiques locaux est un canal VOC sodique (**cf chapitre canaux ioniques**)
- C. Le paracétamol est un inhibiteur de ~~la cyclo-oxygénase 2 (COX<sub>2</sub>)~~ **inhibiteur du TRPA<sub>1</sub>**
- D. Les antibiotiques de la famille des macrolides sont des ~~inducteurs~~ du CYP <sub>3A4</sub> **inhibiteurs**
- E. Il existe un lien entre l'affinité de la molécule pour la cible et son activité **Non: exemple un médicament peut avoir beaucoup de mal à se fixer à un RCPG (son affinité sera donc faible), mais induire une très forte synthèse d'AMPc (activité forte).**

**QCM 26. PASS 2022. Concernant les cibles des médicaments, quelle(s) est (sont) la (les) proposition (s) exacte(s) et inexacte(s) ? :**

Réponses: BCDE

- A. L'effet osmotique des polyéthylènes glycols (PEG) résulte de leur ~~interaction saturable avec une cible moléculaire portée par les cellules entérocytaires.~~ **Non spécifique donc non saturable**
- B. L'interaction d'un médicament avec sa cible nécessite une complémentarité conformationnelle et électrostatique
- C. Plus la valeur du K<sub>d</sub> d'une molécule pour sa cible est élevée, plus l'affinité est faible
- D. Le pharmacophore représente la région de la molécule qui interagit avec la cible
- E. La plupart des cibles membranaires se concentrent dans les domaines « raft » de la membrane

**QCM 27. PASS 2022. Concernant les cibles des médicaments, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ? :**

Réponse: ABD

- A. La majorité des cibles membranaires possède un site de liaison pour le cholestérol
- B. Les anesthésiques locaux augmentent le temps de fermeture du canal VOC sodique
- C. Le paracétamol est un ~~agoniste du récepteur GABA-A~~ **inhibiteur du canal calcique TRPA<sub>1</sub>**
- D. Le tramadol est inhibiteur de la recapture neuronale de la sérotonine
- E. Plus la puissance d'une molécule est élevée, plus son effet maximum sera important **Non: exemple, le fentanyl est plus puissant que la morphine, pourtant ils ont le même E<sub>max</sub>**

**QCM 28. PASS 2023. Concernant l'aspirine, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ? :**

Réponse: ABCDE

- A. Au niveau plaquettaire, elle diminue la synthèse du thromboxane A<sub>2</sub> par inhibition de l'activité de la cyclo-oxygénase 1
- B. On l'utilise à faibles doses pour la prévention secondaire des accidents coronariens ou cérébraux thrombotiques
- C. L'acide acétylsalicylique inhibe de façon irréversible l'activité de la cyclo oxygénase 1 par interaction avec la sérine 530

- D. La durée de l'inhibition de la cyclo oxygénase par une dose unique d'aspirine est d'environ 10 jours  
E. Elle est mutagène dans le test d'Ames

**QCM 29. PASS 2023. Concernant les cibles des médicaments, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ? :**

Réponses: BC

- A. Les polyéthylène glycols sont des ~~agonistes de récepteurs~~ situés sur la paroi digestive et dont la stimulation augmente les sécrétions hydriques digestives **les PEG n'agissent pas sur des cibles spécifiques mais ont un pouvoir osmotique**
- B. L'acide clavulanique inhibe l'activité bêta-lactamase bactérienne
- C. La simvastatine est un inhibiteur de la HMG-CoA réductase
- D. A faible doses l'aspirine est sélective de la ~~COX2~~ **COX1**
- E. A une concentration égale à ~~2 fois la valeur du Kd~~ d'une molécule ciblant un récepteur couplé aux protéines G, 100% des récepteurs sont occupés **Non: environ 20 fois le Kd**