

TUTORAT UE6 2011-2012 – Pharmacologie

CORRECTION Séance n°4 – Semaine du 12 / 03 /2012

Cibles et mécanismes d'action des médicaments *Pathologie et pharmacologie des Récepteurs Nucléaires* – Cros + Pujol

Séance préparée par la team UE6 + MAPS

Attention : errata dans le sujet

QCM 18 item a) : modifier "ketoconazole" par "**ketoconazole**"

QCM 23 item e) : modifier "erb-2" par "**erb-B2**"

QCM n°1 : A, B, C

- Vrai**
- Vrai**, les récepteurs couplés aux protéines G peuvent être activés par des médiateurs endogènes ou par des stimuli exogènes (photons, olfactifs ou gustatifs).
- Vrai**, *exemple* : les morphiniques, les β -bloqueurs, etc.
- Faux, les récepteurs couplés aux protéines G interagissent avec une protéine G composée d'une sous-unité α et du couple de sous-unités β/γ .
- Faux, ce ne sont pas les récepteurs eux-mêmes qui portent une activité enzymatique mais c'est la sous-unité α de la protéine G à laquelle ils sont couplés qui a une activité GTPasique.

QCM n°2 : B, C, D, E

- Faux, la sous-unité α de la protéine G est dissociable des sous-unités β/γ .
- Vrai**, *exemple* : α -s stimule et α -i inhibe.
- Vrai**, c'est au niveau de la sous-unité α que le GDP est échangé par du GTP. Ensuite, par son activité GTPasique, la sous-unité α pourra déphosphoryler le GTP pour former du GDP.
- Vrai**
- Vrai**

QCM n°3 : B, C, D

- Faux, les récepteurs muscariniques de l'acétylcholine des cellules musculaires lisses peuvent être couplés à une protéine G de type Gq ou Gi.
- Vrai**, les récepteurs muscariniques de l'acétylcholine des cellules musculaires lisses couplés à Gq activent la Phospholipase C β (PLC β) qui va produire de l'inositol triphosphate (IP₃) engendrant une augmentation de Ca²⁺ intracellulaire et donc une contraction de la cellule musculaire lisse.
- Vrai**, les récepteurs muscariniques de l'acétylcholine des cellules musculaires lisses peuvent diminuer la relaxation des cellules musculaires lisses par le biais de la protéine Gi.
- Vrai**, les récepteurs muscariniques de l'acétylcholine des cellules musculaires lisses peuvent jouer sur la bronchoconstriction qui est un des éléments constitutifs de l'asthme. Il existe d'ailleurs des médicaments ciblant ces récepteurs et qui agissent sur l'asthme.
- Faux, les récepteurs muscariniques de l'acétylcholine des cellules musculaires lisses ne sont pas activés par les médicaments dont le suffixe est *-tropium*. Ces derniers sont des antagonistes muscariniques dérivant de l'atropine qui entraîne une relaxation des muscles lisses bronchiques et donc permettent de lutter contre l'asthme : ce sont des anti-asthmatiques inhalés.

QCM n°4 : A, C, D, E

- a) **Vrai**
- b) Faux : les récepteurs à activité tyrosine kinase phosphorylent des résidus tyrosine.
- c) **Vrai**
- d) **Vrai**
- e) **Vrai**, les récepteurs à activité tyrosine kinase sont notamment la cible de certains traitement du cancer colo-rectal (cétuximab) et du cancer du sein (trastuzumab) utilisant des anticorps monoclonaux qui bloquent l'accessibilité du récepteur.
On peut aussi penser à un des traitements du cancer du poumon (erlotinib) qui bloque l'activité tyrosine kinase intra-cellulaire du récepteur à activité tyrosine kinase, l'empêchant ainsi d'engendrer la prolifération cellulaire malgré la liaison d'un ligand sur sa face extra-cellulaire.

QCM n°5 : F

- a) Faux, le récepteur de l'EGF nécessite une dimérisation pour être activé.
- b) Faux, l'autophosphorylation nécessaire à l'activation du récepteur à l'EGF se fait à l'extrémité intracellulaire.
- c) Faux, il y a toute une cascade de phosphorylation jusqu'à la MAPK (MAP kinase) qui active Fos et Jun qui ne sont donc pas activés directement par RAS mais indirectement.
- d) Faux, le suffixe utilisé pour les anticorps monoclonaux est -mab (**monoclonal anti-body**).
REMARQUE : le suffixe -zépam est utilisé pour les benzodiazépines.
- e) Faux, le récepteur à l'EGF est à activité tyrosine kinase donc il porte lui-même l'activité enzymatique. Comme exemple de récepteur couplé à une tyrosine kinase cytosolique, on peut penser au récepteur à l'hormone de croissance (ou GH).
- f) **Vrai**

Attention : erratum

QCM 6 item d) : la **correction détaillée** a légèrement changé mais l'item reste **Faux**

QCM n°6 : A, B

- a) **Vrai**, les récepteurs mentionnés ne sont pas à activité sérine/thréonine kinase mais couplés à une sérine/thréonine kinase cytosolique donc l'activité enzymatique et le site de liaison à l'agoniste au niveau du récepteur sont sur des protéines différentes.
- b) **Vrai**, on utilise cette propriété notamment dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.
- c) Faux, le récepteur du BMP est à activité sérine/thréonine kinase.
- d) Faux, les anti-inflammatoires sont dirigés contre les molécules sécrétées par la cellule portant le récepteur couplé à la sérine/thréonine kinase cytosolique liant le TNF- α (ex: cytokines, intégrines, etc.) et non contre ce récepteur ou contre le TNF- α lui-même.
Pour cibler le TNF- α directement, on peut utiliser des anticorps monoclonaux anti-TNF- α (de suffixe -mab).
REMARQUE : dans les récepteurs à activité tyrosine kinase, les anticorps monoclonaux eux sont **anti-récepteurs** EGF et non anti EGF !
- e) Faux, l'hormone de croissance, ou GH, produite par l'hypophyse, active le récepteur couplé à une tyrosine kinase cytosolique.

Attention : *erratum dans le cours de M. Cros*

La **kétamine** est un **antagoniste** du récepteur au glutamate et non un agoniste.

QCM n°7 : A, D

- a) **Vrai**
- b) Faux, les benzodiazépines induisent une hyperpolarisation au niveau post. synaptique (la face externe est hyper-positive et la face interne est hyper-négative).
- c) Faux, à cause de l'hyperpolarisation, il y aura augmentation du potentiel post-synaptique inhibiteur, ce qui va induire une inhibition. C'est pour cela que les BZD sont utilisées avec des indications d'anxiolytiques, d'hypnotiques ou encore de myorelaxants.

- d) **Vrai**
- e) Faux, les benzodiazépines sont des modulateurs du canal chlore comme le neuromédiateur GABA (ou acide gamma amino butyrique). La **kétamine**, quant à elle, est bien un modulateur allostérique du **récepteur au glutamate** qui joue le rôle d'**antagoniste**.

QCM n°8 : A, E

- a) **Vrai**, NO = monoxyde d'azote
- b) Faux, le récepteur guanylate cyclase cytosolique induit la production de GMP cyclique.
- c) Faux, le GMP cyclique est un second messager vasodilatateur.
- d) Faux, le récepteur guanylate cyclase cytosolique est un récepteur intracellulaire.
- e) **Vrai**, cette indication est due à la propriété vasodilatatrice du GMP cyclique.

QCM n°9 : A, D, E

- a) **Vrai**
- b) Faux, les récepteurs nucléaires sont actifs sous forme de dimères.
RAPPEL : les récepteurs nucléaires sont des facteurs de transcription.
- c) Faux, les ligands des récepteurs nucléaires sont obligatoirement lipophiles car ils doivent franchir la bicouche lipidique de la membrane plasmique et celle de la membrane nucléaire.
- d) **Vrai**, ne pas oublier non plus les récepteurs aux hormones stéroïdes et les récepteurs à la vitamine A et D.
- e) **Vrai**, les glucocorticoïdes peuvent être utilisés comme anti asthmatiques inhalés car ils présentent des propriétés anti-inflammatoires.

QCM n°10 : A, C, E

- a) **Vrai**, l'HMG-CoA réductase permet la transformation de l'HMG-CoA en acide mévalonique, précurseur indirect du cholestérol.
- b) Faux, l'HMG-CoA réductase est une enzyme impliquée dans les grandes voies métaboliques. Parmi les enzymes impliquées dans le métabolisme des médiateurs, on peut penser aux enzymes du SRAA ou Système Rénine Angiotensine Aldostérone.
- c) **Vrai**
- d) Faux, l'HMG-CoA réductase est une enzyme impliquée dans les grandes voies métaboliques. Parmi les enzymes des voies de signalisation intracellulaire, on peut penser aux tyrosines kinases et aux sérines/thréonines kinases.
- e) **Vrai**

QCM n°11 : B, C, D

- a) Faux, c'est l'angiotensine 1 qui est convertie en angiotensine 2 par l'enzyme de conversion et non l'inverse.
- b) **Vrai**, RCPG = Récepteur Couplé aux Protéines G.
- c) **Vrai**, l'angiotensine 2 entraîne aussi une hyperplasie vasculaire ainsi qu'une augmentation de la production d'aldostérone et donc une augmentation de la volémie par augmentation de la réabsorption/diminution de l'élimination de Na⁺.
- d) **Vrai**, une vasoconstriction prolongée participe à l'HTA, ou Hypertension Artérielle. En effet, la pression artérielle est le produit du débit cardiaque et des résistances périphériques et ces dernières sont augmentées par la vasoconstriction.
- e) Faux, c'est la rénine qui est inhibée par des médicaments dont le suffixe est -irène. Il n'existe pas d'inhibiteur direct de l'angiotensine 2 mais des antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2, dont le suffixe est -sartan, ainsi que des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (enzyme donnant de l'angiotensine 2 à partir de l'angiotensine 1), dont le suffixe est -pril.

QCM n°12 : A, C, E

- a) **Vrai**
- b) Faux, les inhibiteurs de la protéase du VIH sont des antiviraux.
- c) **Vrai**

- d) Faux, ce sont les inhibiteurs de la transcriptase inverse qui bloquent le passage de l'ARN viral en ADN proviral.
- e) **Vrai**

QCM n°13 : C, D

- a) Faux, la H⁺/K⁺ ATPase est une protéine de transport actif car elle utilise de l'énergie pour fonctionner, c'est une pompe ionique parfois nommée "pompe à proton".
- b) Faux, la H⁺/K⁺ ATPase utilise de l'ATP.
- c) **Vrai**, la H⁺/K⁺ ATPase fait sortir des protons, H⁺, au niveau de l'estomac contre du potassium, K⁺, ce qui entraîne une diminution du pH, c'est-à-dire une augmentation de l'acidité.
- d) **Vrai**
- e) Faux, c'est la Na⁺/K⁺ ATPase qui est inhibée par les digitaliques (médicaments dont le préfixe est -*dig*).

QCM n°14 : B

- a) Faux
- b) **Vrai**
- c) Faux
- d) Faux
- e) Faux

REMARQUE : les HSP sont des protéines de choc thermique (ou Heat Shock Protein), elles sont présentes sur les RN quand il n'y a pas de ligands pour les maintenir inactifs.

QCM n°15 : E

- a) Faux, les anomalies constitutionnelles entraînent un fonctionnement anormal des récepteurs avec une induction de protéines tronquées après transcription et ce dès la naissance contrairement aux anomalies somatiques qui correspondent à des mutations acquises notamment par des cellules tumorales.
- b) Faux, l'expression phénotypique de la maladie varie en fonction de la zone de mutation du RN aux androgènes : elle peut aller de l'azoospermie (absence totale de spermatozoïdes dans le sperme) à l'ambiguïté sexuelle à la naissance (on ne peut pas dire de quel sexe est l'enfant).
- c) Faux, une mutation au niveau du domaine N terminal du RN entraîne une absence de transcription de protéines car ce domaine est au début du RN dans le sens 3' → 5', donc le RN en entier ne va pas fonctionner, il ne pourra donc plus jouer son rôle de facteur de transcription et ne favorisera donc plus la synthèse de protéines.
- d) Faux, en cas de problème avec les RN aux hormones thyroïdiennes, les taux d'hormones vont être normaux car l'anomalie ne touche pas la synthèse des hormones thyroïdiennes.
- e) **Vrai**

QCM n°16 : A, C, D

- a) **Vrai**
- b) Faux, il s'agit d'agonistes de la LH-RH. En effet, pour que la LH-RH soit active, il faut une pulsatilité donc le fait d'en donner en taux continu va bloquer son action !
- c) **Vrai**, dans le cas d'un antagoniste non fonctionnel, celui-ci bloquera le récepteur et n'entraînera aucune action.
- d) **Vrai**, la 5-alpha réductase permet de convertir la testostérone en dihydrotestostérone, ligand actif du récepteur des androgènes.
- e) Faux, les métastases d'un cancer de la prostate pourront elles aussi être traitées par ces différentes méthodes.

QCM n°17 : B, C, D

- a) Faux, le phénotype qui sera développé dans le cadre d'une insensibilité totale aux androgènes sera un phénotype féminin : il n'y a pas d'action des androgènes donc la différenciation se fera "par défaut" vers un phénotype féminin quel que soit le génotype (XX ou XY).
- b) Faux : l'insensibilité aux androgènes est liée au défaut de réceptivité. L'absence de gonade en position normale résulte d'une anomalie de migration elle-même liée à l'insensibilité hormonale.

- c) **Vrai**, ce sujet présentera aussi parfois une gynécomastie.
- d) **Vrai**, de la même façon, on ne pourra pas distinguer à la naissance un clitoris d'un pénis. Le questionnement de l'identité sexuelle se fait ici très tôt.
- e) **Faux**, au contraire, l'anomalie du récepteur nucléaire a un impact sur l'expression phénotypique.

QCM n°18 : B, C

- a) **Faux**, le kétoconazole n'est utilisé que rarement en thérapeutique et il sera utilisé à très forte dose comme inhibiteur de la testostérone.
Toutefois, il est très utilisé comme antifongique.
- b) **Vrai**, à noter que ce traitement aura seulement une action sur le tractus uro-génital.
- c) **Vrai**, l'acétate de cyprotérone (ou *Androcur®*) est utilisé dans les contraceptifs oraux, il peut être utilisé lorsque la patiente présente une forte imprégnation androgénique responsable d'une pilosité importante ou d'une acné.
- d) **Faux**, le flutamide est un anti-androgène non stéroïdien.
- e) **Faux**, une thérapeutique est justement plus efficace si on combine différentes cibles.

QCM n°19 : A, B, C, D, E

- a) **Vrai**
- b) **Vrai**, grâce à une ménopause précoce, on diminue la fenêtre oestrogénique, c'est-à-dire le temps d'imprégnation total aux œstrogènes entre la puberté et la ménopause.
- c) **Vrai**
- d) **Vrai**
- e) **Vrai**

QCM n°20 : A, B, D, E

- a) **Vrai**, c'est une technique qui repose sur la fixation d'anticorps anti-RE sur les RE (ou Récepteur aux Estrogènes).
- b) **Vrai**, car la jeune femme est non ménopausée, sa source principale d'œstrogènes est donc ovarienne. Il y a également production d'œstrogènes par aromatisation (transformation des androgènes en œstrogènes dans les tissus périphériques : tissu adipeux, foie et muscles notamment) mais ce n'est pas l'origine majoritaire.
- c) **Faux**, la patiente est nullipare : la castration chirurgicale ne lui convient pas vu qu'il s'agit d'une méthode irréversible. Une castration chimique par analogue de la LHRH doit être privilégiée.
- d) **Vrai**, le Tamoxifène est un antagoniste des RE au niveau mammaire.
- e) **Vrai**, si la tumeur est ER+PgR+ il y aura une bonne réponse à l'hormonothérapie. A l'inverse, si la tumeur est ER-PgR-, cette réponse sera minime.

QCM n°21 : A, D, E

- a) **Vrai**, il y a aussi le risque de phlébites, de thromboses veineuses et d'embolies veineuses.
- b) **Faux**, c'est l'inverse : le tamoxifène est agoniste au niveau des récepteurs aux œstrogènes de l'endomètre et antagoniste au niveau de ceux du sein.
- c) **Faux**, le risque d'apparition de cancer de l'endomètre à cause du Tamoxifène existe pour 1 femme traitée sur 10 000.
- d) **Vrai**, le Raloxifène n'a pas d'effet sur les récepteurs aux œstrogènes de l'endomètre d'où un intérêt majeur. Cependant, il n'a pas d'AMM en France dans le traitement (même préventif dans des situations à risques) du cancer du sein.
- e) **Vrai**, le Tamoxifène diminue de 30% la mortalité des femmes atteintes de cancer du sein soit 1/3 femmes. Cependant, il induit l'éventuelle possibilité chez ces femmes de développer un cancer primitif de l'endomètre pour 1 femme traitée sur 10 000. En comparant ces deux fréquences, on estime que la balance bénéfiques/risques est bonne. Les autres effets indésirables (bouffées de chaleur, risque accru de phlébites) sont mineurs face au bénéfice escompté (guérison du cancer du sein).

QCM n°22 : B, C, D, E

- a) **Faux**, les inhibiteurs de la 5- α réductase sont utilisés dans le traitement du cancer de la prostate. Mais effectivement, on peut faire une analogie entre les inhibiteurs de l'aromatase dans le traitement du cancer du sein et les inhibiteurs de la 5- α réductase dans le traitement du cancer de la prostate.

- b) **Vrai**
- c) **Vrai**, à noter que les œstrogènes obtenus par l'aromatase exprimée notamment par les cellules tumorales du cancer du sein permettent à ces dernières de proliférer. D'où l'intérêt majeur des inhibiteurs de l'aromatase.
- d) **Vrai**
- e) **Vrai**, les inhibiteurs de l'aromatase permettent une augmentation significative de la survie sans récurrence et de la survie totale par rapport au tamoxifène.

QCM n°23 : A, B, E

- a) **Vrai**
- b) **Vrai**
- c) Faux, l'échappement à l'hormonothérapie dans le cadre du cancer du sein peut être dû à une hypersensibilité du récepteur des œstrogènes qui réagira alors à de faibles doses d'hormones habituellement inactives.
- d) Faux, l'échappement à l'hormonothérapie dans le cadre du cancer du sein peut être dû à une inactivation de gènes pro-apoptotiques, à une surexpression de gènes anti-apoptotiques ou à des mutations acquises, somatiques, du récepteur nucléaire des œstrogènes. On peut citer parmi les gènes anti-apoptotiques **bcl2** et parmi les gènes pro-apoptotiques **P53**.
- e) **Vrai**