

# TUTORAT UE 6 2013-2014 – Pharmacologie

## CORRECTION Séance n°4 – Semaine du 10/03/2014

### *Cibles et mécanismes d'action des médicaments* Cros

#### QCM n°1 : B, C, D, E

- A. Faux, les récepteurs (récepteurs membranaires et récepteurs intracellulaires) sont la cible de 50% des médicaments, mais les récepteurs membranaires ne sont la cible que de 40% des médicaments.
- B. **Vrai.**
- C. **Vrai.**
- D. **Vrai**, dans ce cas le ligand antagoniste neutre ne produit pas d'effet fonctionnel.
- E. **Vrai**, les anticorps monoclonaux permettent de bloquer soit le site de fixation du ligand agoniste sur le récepteur, soit le ligand agoniste lui-même.

#### QCM n°2 : A

- A. **Vrai**, elles sont formées des sous-unités alpha, bêta et gamma.
- B. Faux, elles se dissocient en sous-unité alpha et sous-unités bêta/gamma indissociables !
- C. Faux, leur activité GTPase est portée par la sous-unité alpha.
- D. Faux, les protéines G sont actives lorsque la sous-unité alpha est liée à du GTP et inactives lorsqu'elle est liée au GDP.
- E. Faux, Gs est activatrice de l'adénylate-cyclase (AC).

#### QCM n°3 : A, B, C.

- A. **Vrai.**
- B. **Vrai.**
- C. **Vrai**, notamment les médicaments dont le suffixe est *-tropium*. Ces médicaments sont des antagonistes muscariniques : ils vont bloquer l'activation du récepteur.
- D. Faux, les médicaments dont le suffixe est *-térol* sont des agonistes bêta adrénergiques.
- E. Faux, les médicaments dont le suffixe est *-lol* sont des antagonistes des récepteurs bêta adrénergiques au niveau du cœur.

#### QCM n°4 : C, D

- A. Faux, les récepteurs à activité guanylate cyclase agissent sous forme de dimères.
- B. Faux, ils ne sont pas couplés à l'adénylate cyclase mais portent une activité guanylate cyclase
- C. **Vrai.**
- D. **Vrai.**
- E. Faux, ce sont les récepteurs à activité tyrosine kinase qui peuvent être la cible de médicaments dont le suffixe est *-mab* (anticorps monoclonaux).

#### QCM n°5 : B, D

- A. Faux, les récepteurs à activité tyrosine kinase sont activés par des facteurs de croissance cellulaire. L'hormone de croissance GH active les récepteurs couplés à une tyrosine kinase cytosolique.
- B. **Vrai.**
- C. Faux, les récepteurs à l'IGF et de l'insuline sont déjà dimérisés avant l'activation.
- D. **Vrai.**
- E. Faux, ce sont les médicaments qui agissent sur les récepteurs couplés aux tyrosines kinases cytosoliques qui sont impliqués dans le traitement du nanisme.

**QCM n°6 : A, C**

- A. **Vrai.**
- B. Faux, les anticorps monoclonaux anti-TNF $\alpha$  qui sont utilisés pour traiter les maladies inflammatoires, ciblent directement le TNF $\alpha$ . **ATTENTION** : le TNF $\alpha$  active des récepteurs couplés à une sérine/thréonine kinase cytosolique.
- C. **Vrai.**
- D. Faux, ces récepteurs sont membranaires.
- E. Faux, les médicaments ayant un préfixe en *dig-* sont des inhibiteurs des pompes ioniques Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPases.

**QCM n°7 : B**

- A. Faux, ce sont les récepteurs couplés aux protéines G qui comportent 7 domaines transmembranaires.
- B. **Vrai.**
- C. Faux, c'est de l'ATP qui est nécessaire à l'activation des voies de signalisation.
- D. Faux, la phosphorylation est réversible grâce à des phosphatases.
- E. Faux, ces récepteurs sont phosphorylés dans leur domaine intracellulaire.

**QCM n°8 : C, D, E**

- A. Faux, le *trastuzumab* est un anti-récepteur de l'EGF.
- B. Faux, les récepteurs ciblés sont à activité tyrosine kinase.
- C. **Vrai.**
- D. **Vrai.**
- E. **Vrai.**

**QCM n°9 : C, D, E**

- A. Faux, les BZD sont des agonistes du récepteur au GABA.
- B. Faux, c'est la kétamine qui interagit avec le récepteur au glutamate mais en tant qu'antagoniste.
- ERRATUM SUJET** : C. favorisent l'entrée d'ions Cl<sup>-</sup> au niveau post-synaptique.
- C. **Vrai.**
- D. **Vrai**, les BZD sont des anxiolytiques, hypnotiques ou myorelaxants.
- E. **Vrai.**

**QCM n°10 : B, E**

- A. Faux, l'acétylcholine n'active pas directement les guanylates cyclases mais se lie à des récepteurs membranaires situés sur les cellules endothéliales, ce qui contribue à une augmentation de NO dans l'endothélium. Le NO, passant dans les cellules musculaires lisses vasculaires, active alors les guanylates cyclases cytosoliques.
- B. **Vrai.**
- C. Faux, c'est l'inverse : les guanylates cyclases convertissent le GTP en GMP cyclique.
- D. Faux, elles ne conduiront pas à la contraction mais à la relaxation des cellules musculaires lisses des vaisseaux.
- E. **Vrai.**

**QCM n°11 : A, B, E**

- A. **Vrai.**
- B. **Vrai.**
- C. Faux, pour se lier à un récepteur nucléaire, un ligand ne doit pas être hydrophile mais lipophile puisqu'il doit pouvoir traverser les membranes plasmique et nucléaire.
- D. Faux, ils ne sont pas toujours situés dans le noyau (*par exemple : les récepteurs des hormones stéroïdes sont localisés dans le cytosol et migrent dans le noyau après liaison de l'hormone*).
- E. **Vrai.**

**QCM n°12 : D**

- A. Faux, elle assure la transformation du HMG-CoA en acide mévalonique.
- B. Faux, c'est l'enzyme de conversion qui est impliquée dans la synthèse de l'angiotensine 2.
- ERRATUM SUJET** : C. est impliquée de façon directe dans la physiopathologie de l'hypertension artérielle.
- C. Faux, elle est impliquée dans l'hypercholestérolémie qui est un autre facteur de risque cardiovasculaire responsable lié de façon indirect à l'HTA.
- D. **Vrai**, ce sont des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase dont le suffixe est *-statine*.
- E. Faux, les médicaments dont le suffixe est *-sartan* sont des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 impliqués dans le Système Rénine Angiotensine Aldostérone ou SRAA.

**QCM n°13 : A, B, E**

- A. **Vrai**.
- B. **Vrai**, le peptidoglycane est un réseau de N-Acétyleglucosamine et de N-Acétylemuramide reliés par des oligopeptides.
- C. Faux, la transpeptidase est inhibée par des antibiotiques.
- D. Faux, le triméthoprime inhibe la dihydrofolate réductase.
- E. **Vrai**, les céphalosporines inhibent l'action de la transpeptidase ce qui entraîne la mort de la bactérie par choc osmotique.

**QCM n°14 : A, E**

- A. **Vrai**.
- B. Faux, c'est la transpeptidase qui inhibe la synthèse de muréine.
- C. Faux, ils présentent aussi des effets antipaludéens.
- D. Faux, le suffixe *-tinib* est celui des inhibiteurs des tyrosines kinases au niveau des voies de signalisation intracellulaires.
- E. **Vrai**, un exemple d'association est le Bactrim® (*sulfaméthoxazole + triméthoprime*).

**QCM n°15 : D**

- A. Faux, les canaux ioniques assurent le passage des ions dans le sens du gradient de concentration (transport passif).
- B. Faux, les canaux sont soit en position ouverte, soit en position fermée. L'ATP intracellulaire ferme le canal  $K_{ATP}$ .
- C. Faux, ce sont les canaux  $Na^+$  voltages-dépendants qui sont fermés par des anesthésiques locaux ayant pour suffixe *-caïne*.
- D. **Vrai**.
- E. Faux, les canaux  $K_{ATP}$  sont la cible de médicaments antidiabétiques.

**QCM n°16 : B, C, E**

- A. Faux, ils favorisent le passage dans le sens du gradient de concentration.
- B. **Vrai**.
- C. **Vrai**.
- D. Faux, l'action des thiazidiques se fait sur les transporteurs des tubules contournés distaux.
- E. **Vrai**.

**QCM n°17 : B, C, E**

- A. Faux, les ISRS inhibent des transporteurs responsables de la recapture de la sérotonine.
- B. **Vrai**.
- C. **Vrai**.
- D. Faux, comme leur nom l'indique les ISRS inhibent la recapture de la sérotonine.
- E. **Vrai**.

# TUTORAT UE 6 2013-2014 – Pharmacologie

## CORRECTION Séance n°4 – Semaine du 10/03/2014

### *Pathologie et pharmacologie des récepteurs nucléaires* **Pujol**

*!!V!V!! QCMs non visionnés par le Pr Pujol pour le moment !!V!V!!*

#### QCM n°1 : A, C

- A. **Vrai.**
- B. Faux, l'activation d'un récepteur nucléaire va de pair avec une diminution de son affinité pour la protéine hsp. En effet, celle-ci se dissocie alors du récepteur.
- C. **Vrai.**
- D. Faux, l'activation des récepteurs nucléaires n'implique pas qu'ils soient dimérisés. En revanche, une étape de dimérisation sera nécessaire si le récepteur n'est pas déjà sous forme de dimère avant sa liaison à l'ADN.
- E. Faux, les récepteurs nucléaires peuvent se fixer directement mais aussi indirectement sur l'ADN. Dans le deuxième cas, un cofacteur intervient.

#### QCM n°2 : A, D

- A. **Vrai.**
- B. Faux, le domaine de liaison du récepteur à son ligand est en général très conservé d'un récepteur nucléaire à l'autre.
- C. Faux, les récepteurs nucléaires orphelins ont un (des) ligand(s) inconnu(s) et leur activation implique comme pour tout récepteur une liaison préalable à leur ligand.
- D. **Vrai**, ces intermédiaires protéiques sont qualifiés de cofacteurs.
- E. Faux, la désacétylation des histones entraîne une compaction des nucléosomes inhibant ainsi le complexe de pré-initiation de la transcription. Cela aboutit alors à une inhibition de celle-ci.

#### QCM n°3 : A, B, D, E

- A. **Vrai.**
- B. **Vrai**, on peut bloquer la pulsativité de la LHRH via un agoniste ou un antagoniste. Ce mécanisme sera à l'origine d'une diminution de la production centrale d'oestrogènes.
- B. Faux, la production surrénalienne est périphérique mais pas gonadique.
- C. **Vrai**, ce mécanisme sera à l'origine d'une diminution de production périphérique d'estrogène.
- D. **Vrai**, les inhibiteurs compétitifs sont des analogues structuraux des hormones. Ils se fixent à la place de celle-ci et ont un effet agoniste plein, agoniste partiel ou antagoniste. Pour le cancer du sein on utilise des anti-estrogènes et des anti-androgènes pour le cancer de la prostate.

#### QCM n°4 : B, C, E

- A. Faux, le kétoconazole est un antifongique qui, à doses élevées, inhibe la synthèse de la testostérone.
- B. **Vrai.**
- C. **Vrai.**
- D. Faux, le finastéride inhibe la 5- $\alpha$  réductase et donc la synthèse de dihydrotestostérone.
- E. **Vrai.**

**QCM n°5 : B, E**

- A. Faux, les traitements anti-oestrogènes utilisés bloquent l'activation du récepteur aux oestrogènes mais ne bloquent pas la production endogène d'oestrogènes.
- B. **Vrai.**
- C. Faux, les SERM (ou *Selective Estrogene Receptor Modulator*) dont fait partie le tamoxifène se comportent comme des agonistes ou des antagonistes des récepteurs aux oestrogènes en fonction du tissu considéré. Le tamoxifène aura un effet antagoniste au niveau de l'épithélium mammaire normal et tumoral et un effet agoniste sur l'os et l'endomètre.
- D. Faux, les SERM ont des affinités différentes pour les récepteurs aux oestrogènes ce qui va permettre en thérapeutique de moduler l'action de ces derniers.
- E. **Vrai**, cette modification de conformation différente va permettre d'induire un effet différent au niveau de la transcription des gènes.

**QCM n°6 : B, C**

- A. Faux, les SERM peuvent moduler l'action des récepteurs aux oestrogènes du fait de leur affinité différente pour ceux-ci.
- B. **Vrai.**
- C. **Vrai.**
- D. Faux, ils peuvent moduler le recrutement des cofacteurs et l'activité transcriptionnelle des récepteurs nucléaires.
- E. Faux, ils ont des effets variables en fonction des tissus. Le tamoxifène a, par exemple, des effets antagonistes au niveau de la glande mammaire et des effets agonistes au niveau de l'endomètre.

**QCM n°7 : B**

- A. Faux, il présente un effet antagoniste au niveau de l'épithélium mammaire normal et tumoral.
- B. **Vrai.**
- C. Faux, il diminue le cholestérol LDL.
- D. Faux, on utilise aussi le raloxifène pour la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique.
- E. Faux, il augmente le risque de phlébites et embolies veineuses.

**QCM n°8 : A, B, E**

- A. **Vrai**, les tumeurs initialement hormono-sensibles peuvent devenir résistantes et le traitement devient alors inefficace. En général on arrête le traitement au maximum au bout de 5 ans.
- B. **Vrai**, on peut avoir des échappements au traitement liés à une augmentation de l'expression de la 5- $\alpha$  réductase dans le cancer de la prostate ou de l'aromatase dans le cancer du sein.
- C. Faux, c'est une surexpression des gènes anti-apoptotiques, tels que bcl2, qui peut être un phénomène d'échappement.
- D. Faux, c'est une inactivation des gènes pro-apoptotiques, tels que p53, qui peut être un phénomène d'échappement.
- E. **Vrai**, les facteurs de croissance peuvent maintenir la prolifération cellulaire et la survie des cellules tumorales.