

# CANCERO

UNIVERSITÉ VICTOR SEGALEN - FACULTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES  
3<sup>ème</sup> année de Pharmacie - 1<sup>ère</sup> Session 2002-2003  
ÉPREUVE DE CHIMIE THÉRAPEUTIQUE

**Question 1**

Les colonnes A et B du tableau ci-dessous correspondent à deux catégories de composés :

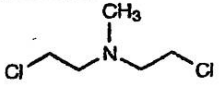
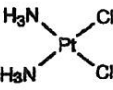
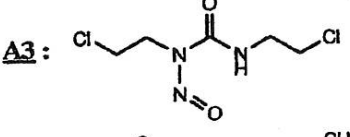
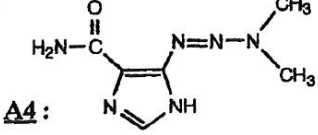
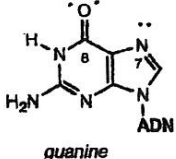
- A : médicaments utilisés en chimiothérapie antitumorale ;
- B : substances largement répandues dans l'organisme.

1) Ces médicaments possèdent en commun une propriété chimique particulière, à l'origine de divers effets biologiques. Décrire le schéma réactionnel général permettant d'expliquer les interactions de ces composés avec les molécules biologiques.

2) A partir de deux exemples de votre choix, illustrez ce mécanisme en donnant les structures des intermédiaires réactionnels (A + B) dans chacune des deux éventualités suivantes :

- cas d'un intermédiaire responsable de l'activité pharmacologique principale ;
- cas d'un intermédiaire responsable d'un effet indésirable, ou d'une diminution de l'efficacité du médicament .

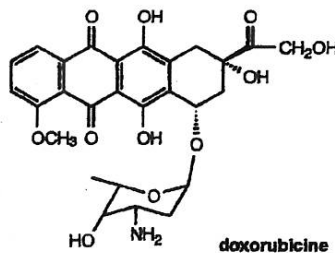
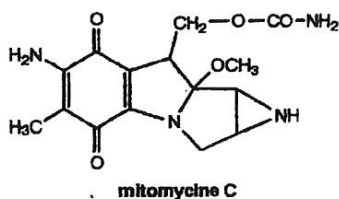
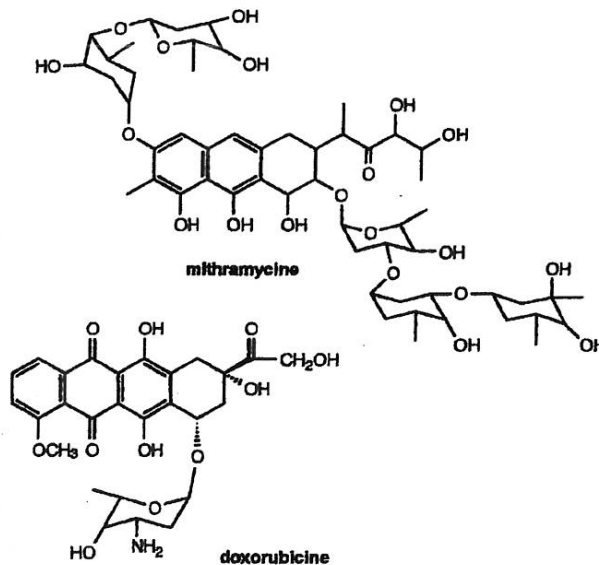
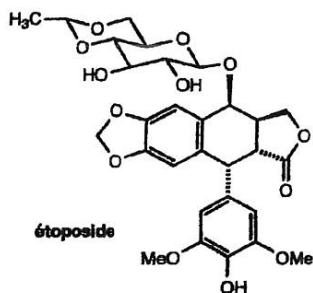
3) Concernant le type de réactivité vis-à-vis de l'ADN, quelle est la particularité du composé A4 par rapport aux trois autres dérivés ?

<p><b>A1:</b> </p> <p><b>A2:</b> </p> <p><b>A3:</b> </p> <p><b>A4:</b> </p>	<p><b>B1:</b> Glutathion—SH</p> <p><b>B2:</b> Protéines —SH      <b>B3:</b> Protéines —OH</p> <p><b>B4:</b>  guanine</p> <p><b>B5:</b> Cl<sup>⊖</sup></p> <p><b>B6:</b> H<sub>2</sub>O</p>
---	--

(6 points)

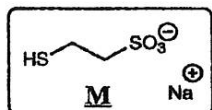
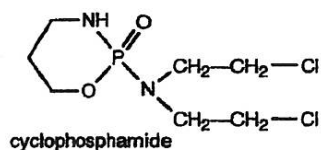
### Question 2

- 1) Exposer succinctement les impératifs structuraux devant être réunis pour qu'une molécule antitumorale puisse interagir avec l'ADN selon un *processus d'intercalation*.
- 2) Parmi les médicaments suivants <sup>1</sup>, indiquez ceux dont la structure paraît *peu compatible avec une action intercalante*.



(4 points)

### Question 3



La structure du cyclophosphamide est rappelée ci-contre.

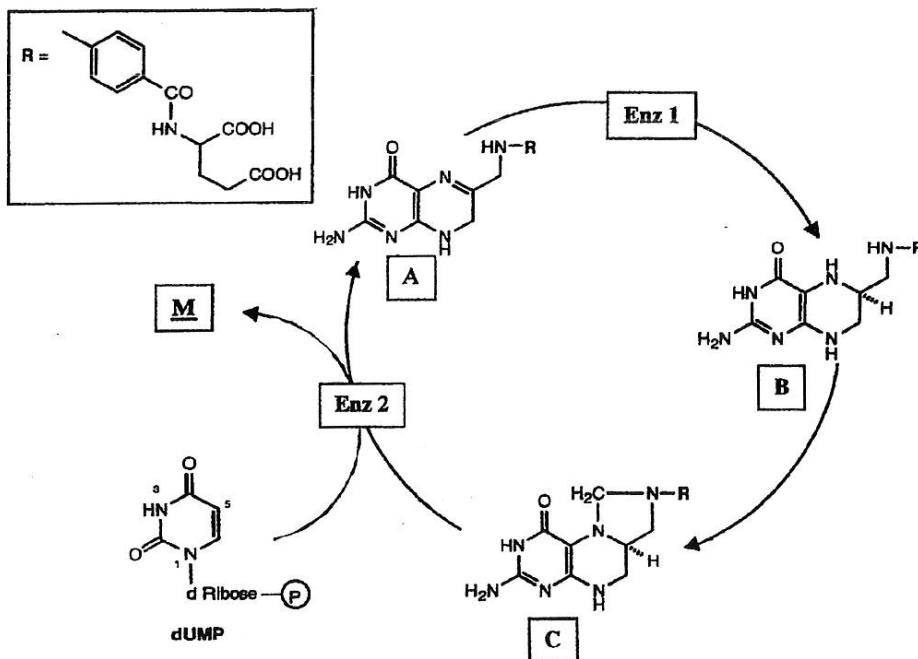
- 1) Quel est le principal effet indésirable pouvant être observé après administration de ce médicament lors d'une chimiothérapie anticancéreuse ? Préciser la structure du métabolite considéré comme responsable.
- 2) En se basant sur des arguments chimiques, justifier l'utilisation de la substance "M" comme antidote.

(5 points)

<sup>1</sup> Certains de ces médicaments n'ont pas été traités en cours : la réponse à la question posée ne nécessite qu'une observation attentive des structures proposées et ne résulte que des notions générales demandées à la question précédente.

**Question 4**

Un schéma simplifié du métabolisme folique physiologique est représenté ci-dessous.



<p>S1</p>	<p>S2</p>	<p>1) Identifier les deux principales enzymes (<b>Enz 1</b> et <b>Enz 2</b>) impliquées dans ce cycle métabolique. Citer deux exemples de médicaments antitumoraux dont le mode d'action principal est ciblé sur l'une ou l'autre de ces enzymes.</p> <p>2) A partir des éléments constitutifs S1 à S6, reconstituer la structure des médicaments choisis. Préciser le rôle éventuel de ces motifs dans le <i>mécanisme d'action</i>, ou dans les <i>propriétés pharmacocinétiques</i> des principes actifs.</p>
<p>S3</p>	<p>S4</p>	
<p>S5</p>	<p>S6</p>	

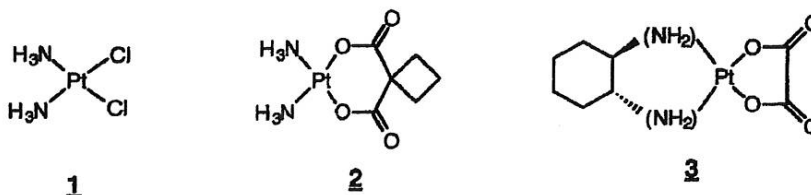
(5 points)

UNIVERSITÉ VICTOR SEGALEN - FACULTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES  
 3<sup>ème</sup> année de Pharmacie - 2<sup>ème</sup> Session 2002-2003  
**ÉPREUVE DE CHIMIE THÉRAPEUTIQUE**  
 (Durée : 1 h)

**Question 1**

(6 points)

La structure de trois médicaments cytotoxiques contenant du *platine* est indiquée dans la *Figure 1* :



**Figure 1**

- 1) Quelle est la DCI (dénomination commune internationale) de chacun de ces composés ?
- 2) Décrivez la première transformation chimique se produisant dans l'organisme à la suite d'une perfusion intraveineuse du médicament 1. Justifiez les différences de toxicité observées :
  - d'une part, dans le milieu *extracellulaire* (compartiment sanguin) ;
  - d'autre part, dans le milieu *intracellulaire*.
- 3) Les composés 2 et 3 ont en commun la présence d'un cycle *hydrocarboné* dont la participation dans le mécanisme d'action est variable. Expliquez, par des considérations d'ordre stérique :
  - le rôle du cycle à 4 chaînons dans la *stabilité du complexe 2 en milieu aqueux* ;
  - le rôle du cycle à 6 chaînons dans les *interactions du complexe 3 avec l'ADN*.

**Question 2**

(5 points)

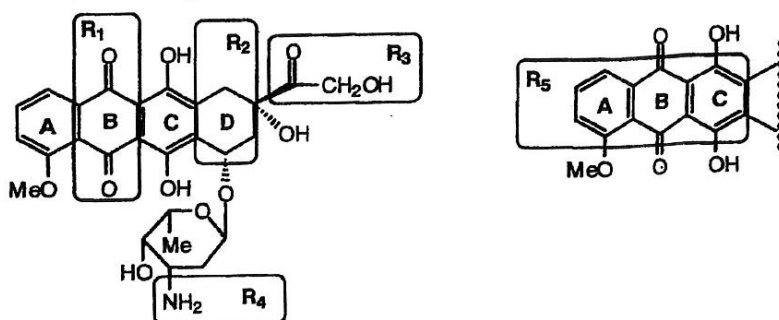
Certains composés antitumoraux peuvent être considérés comme des prodrogues, dans la mesure où ils ne manifestent leur action cytotoxique qu'après activation métabolique oxydative hépatique.

Donnez un exemple de médicament agissant selon cette modalité.

**Question 3**

(5 points)

La DOXORUBICINE dont la structure est rappelée *Figure 2*, est habituellement classée parmi les agents cytotoxiques "intercalants". Toutefois, sa toxicité n'est pas sélective à l'égard des cellules tumorales, et d'autre part, son mode d'action comporte en réalité plusieurs mécanismes.



**Figure 2**

Parmi les divers motifs  $R_1$  à  $R_5$ , citez ceux qui participent à l'action cytotoxique, et associez la propriété impliquée dans le mécanisme :

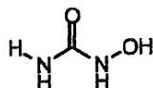
- insertion de la molécule dans la double hélice d'ADN ;
- formation de liaisons ioniques avec l'ADN ;
- formation de liaisons covalentes avec l'ADN ;

— dégradation de l'ADN tumoral et de l'ADN de l'hôte : dans ce dernier cas, quelles sont les cellules les plus vulnérables ? En déduire le principal effet indésirable lié à une utilisation intensive de DOXORUBICINE.

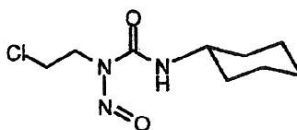
**Question 4**

(4 points)

Les médicaments antitumoraux **A** et **B** sont caractérisés par un enchaînement commun (urée :  $\text{HN}-\text{CO}-\text{NH}$ ), mais différent par leur mode d'action.



**A**



**B**

1) Donnez la nature des cibles biologiques, respectivement pour **A** et pour **B** (ne pas développer le mécanisme).

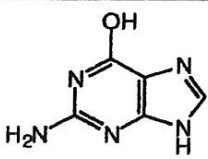
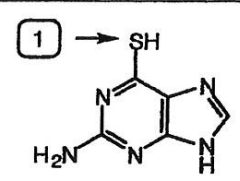
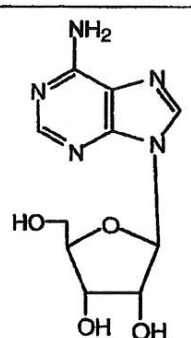
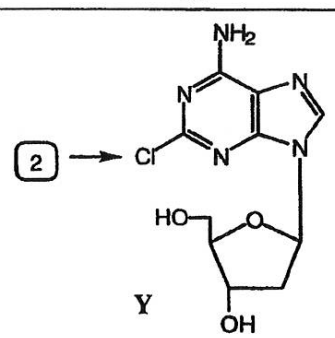
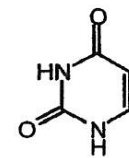
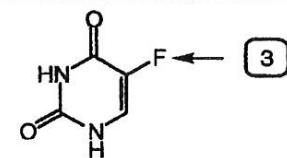
2) Le composé **B** est indiqué dans le traitement de tumeurs cérébrales : quel est le motif moléculaire susceptible d'expliquer cette indication ? Justifiez votre réponse à l'aide d'un argument d'ordre physicochimique.

**ÉPREUVE DE CHIMIE THÉRAPEUTIQUE**  
(Durée : 1 h)

**Question 1**

7 points

Les médicaments antitumoraux X, Y, Z présentent une grande analogie avec certains constituants physiologiques :

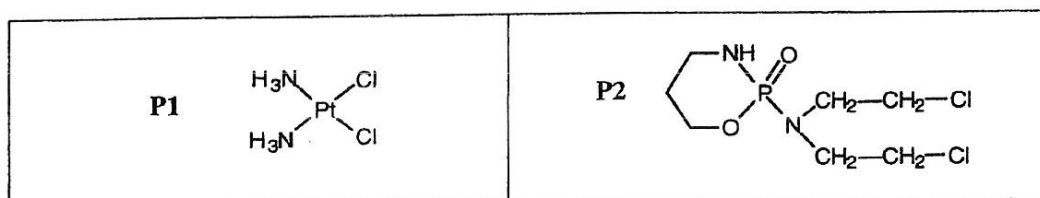
Constituant physiologique	Médicament
 <p style="text-align: center;">guanine</p>	 <p style="text-align: center;">X</p>
 <p style="text-align: center;">adénosine</p>	 <p style="text-align: center;">Y</p>
 <p style="text-align: center;">uracile</p>	 <p style="text-align: center;">Z</p>

- 1) Donnez brièvement le principal mode d'action de ces médicaments (1 pt)
- 2) Précisez le rôle de chacun des substituants (numérotés de 1 à 3) dans l'activité thérapeutique.  
(6 pts)

**Question 2**

(8 points)

Les principes actifs **P1** et **P2** représentés ci-après ont en commun un effet indésirable de même nature mais dont l'étiologie est différente.

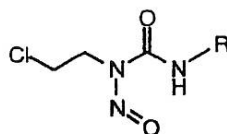


- 1) Indiquez le principal tissu ou organe concerné par cet effet indésirable (2 pts)
- 2) Comparez les mécanismes moléculaires impliqués respectivement pour **P1** et **P2** (3 pts)
- 3) Quelles sont les précautions (ou antidotes) permettant de limiter cet effet non souhaité ? (3 pts)

**Question 3**

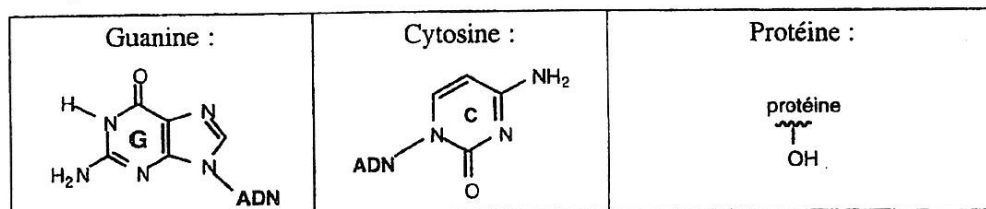
(5 points).

La structure générale des nitroso-urées chloroéthylées antitumorales est rappelée ci-dessous :



- 1) Quels sont les deux sous-produits résultant de l'hydrolyse de ces substances (impliqués dans le mode d'action) (2 pts)
- 2) Précisez la réactivité de ces sous-produits
  - à l'égard des bases nucléotidiques de l'ADN
  - à l'égard des protéines (3 pts)

NB : les représentations suivantes seront utilisées dans la discussion



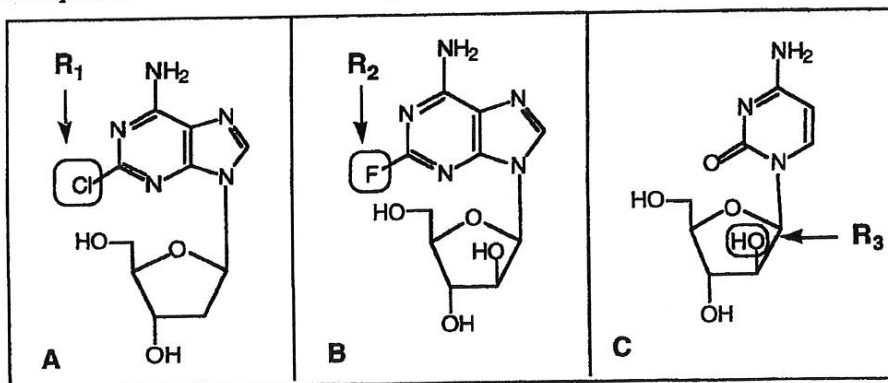


UNIVERSITÉ VICTOR SEGALEN - FACULTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES  
 3<sup>ème</sup> année de Pharmacie - 2<sup>ème</sup> Session 2003-2004  
**ÉPREUVE DE CHIMIE THÉRAPEUTIQUE**  
 (Durée : 1 h)

**Question 1**

(7 points)

De nombreux médicaments antileucémiques ont une analogie avec certains nucléosides naturels (exemples : médicaments A, B et C représentés ci-dessous) et diffèrent par certains motifs structuraux. Donnez succinctement pour chacun des motifs  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  la nature des effets physicochimiques en relation avec l'activité pharmacologique.



**Question 2**

(8 points)

A partir d'un exemple de votre choix, décrivez le principe chimique de l'action antitumorale des agents alkylants (ou électrophiles).

Au niveau de l'utilisation thérapeutique, citez quelques conséquences importantes (précautions d'emploi, effets indésirables), résultant de la réactivité chimique de ces substances au niveau des tissus sains.

**Question 3**

(5 points)

Quelles sont les caractéristiques structurales générales devant être réunies pour qu'un composé à visée antitumorale agisse selon une activité intercalante dans l'ADN ?

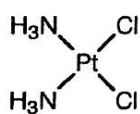
**ÉPREUVE DE CHIMIE THÉRAPEUTIQUE (Durée : 1 h)**

ATTENTION : le sujet comporte 4 questions. Vérifier qu'il est bien complet.

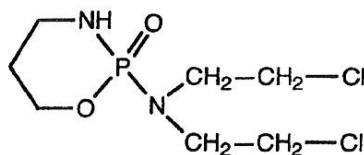
**Question 1**

(5 points)

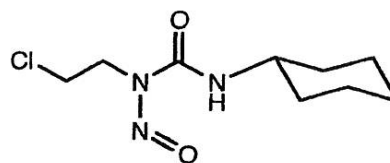
On considère les médicaments cytotoxiques X, Y, Z suivants :



X



Y



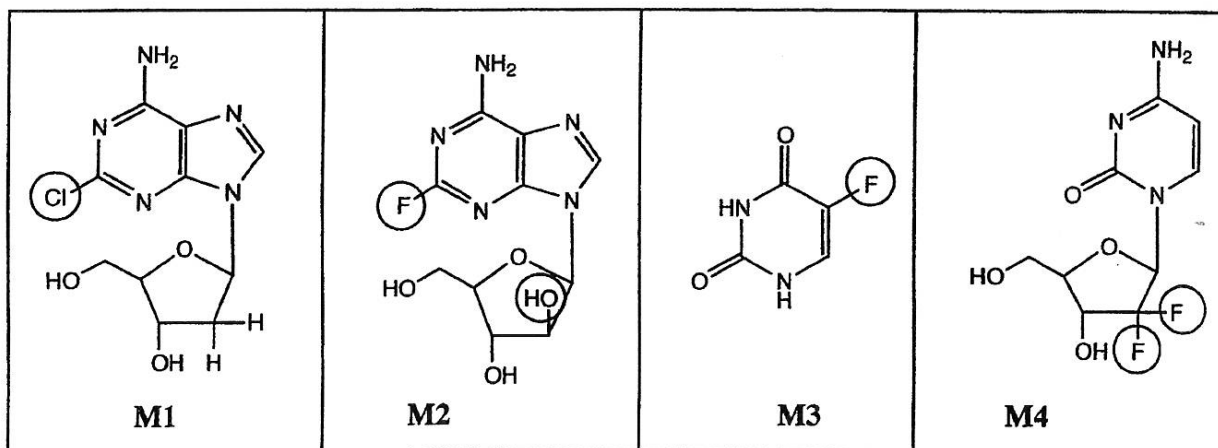
Z

- Précisez leur place dans la classification traditionnelle des antitumoraux cytotoxiques.
- A partir d'un exemple (choisi parmi X, Y et Z), décrivez une réaction d'activation réalisée *in vivo* et nécessaire pour l'effet thérapeutique. Donnez la structure de l'espèce réactive, responsable de la toxicité cellulaire.

**Question 2**

(5 points)

- Les composés représentés ci-dessous appartiennent à la famille des *antimétabolites*. : quelle est la signification de cette appellation ?



- Les substituants entourés d'un cercle ont une (ou des) fonction(s) particulière(s) dans le mécanisme d'action. Décrivez brièvement ce rôle, pour un composé de votre choix.

**ÉPREUVE DE CHIMIE THÉRAPEUTIQUE (Durée : 1 h)**

ATTENTION : le sujet comporte 4 questions. Vérifier qu'il est bien complet.

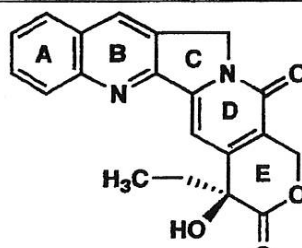
**Question 1**

(5 points)

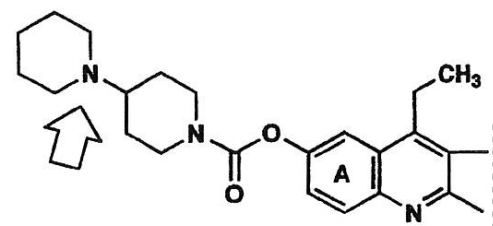
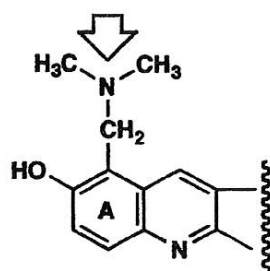
- Enumérez les principaux effets indésirables des composés antitumoraux classiques.
- A partir d'un exemple de votre choix, donnez un mécanisme moléculaire permettant d'expliquer l'action délétère d'un médicament anticancéreux sur les cellules saines.

**Question 2**

(5 points)



camptothécine

La structure de la camptothécine est rappelée ci-contre.

- Identifiez la cible enzymatique impliquée dans l'action antitumorale de cette molécule.
- Afin de corriger un inconvénient physico-chimique, des composés comme l'irinotécan ou le topotécan ont été synthétisés :

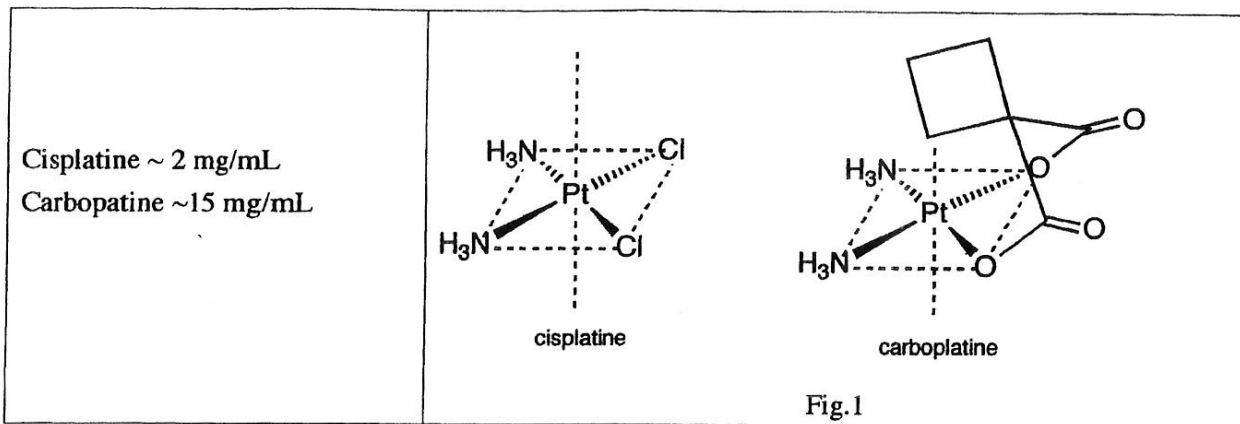
Citez l'inconvénient corrigé par les motifs structuraux repérés par une flèche dans les figures ci-dessus, et précisez le rôle de ces groupements

Donnez la principale indication thérapeutique de ces dérivés ainsi qu'un effet indésirable caractéristique.

**Question 3**

(5 points)

Les hydrosolubilités du cisplatine et du carboplatine sont significativement différentes.

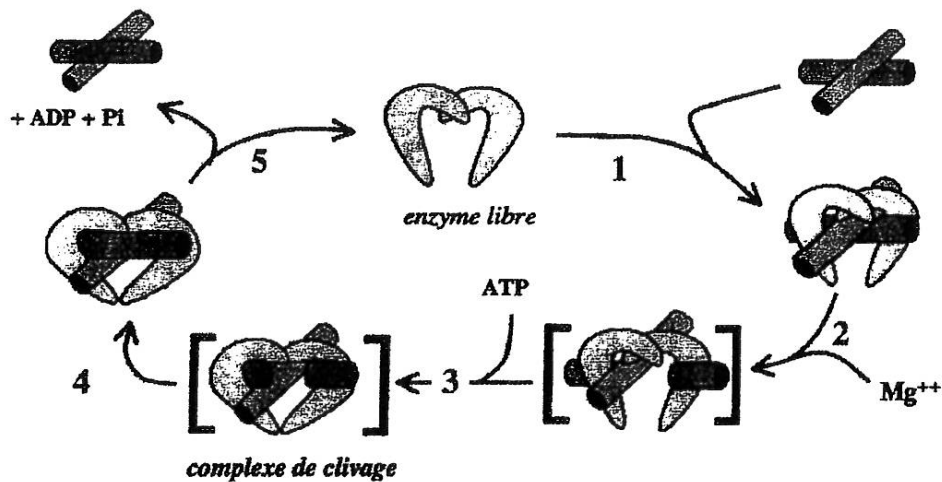


a) A partir des structures 3D de ces deux complexes (Fig. 1), expliquez cette différence physico-chimique par des considérations d'ordre stérique.

b) Lors de l'utilisation thérapeutique, quel est l'intérêt du carboplatine par rapport au cisplatine ?

<b>Question 4</b>		<b>(5 points)</b>
-------------------	--	-------------------

Une représentation du cycle catalytique de la topoisomérase II est donnée ci-dessous.



a) Expliquez ce qui différencie les *poisons* et les *inhibiteurs* de topoisomérase.

b) Dans la liste suivante, attribuez la bonne définition (*poison* ou *inhibiteur*) à chacun des médicaments :

- étoposide
- doxorubicine
- aclarubicine
- mitoxantrone

jeudi 27 avril 2006

UNIVERSITÉ VICTOR SEGALEN - FACULTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES  
3<sup>ème</sup> année de Pharmacie - (2006, 1<sup>ère</sup> Session)

**ÉPREUVE DE CHIMIE THÉRAPEUTIQUE (Durée : 1 h)**

L'épreuve comporte 3 sujets à traiter (vérifier que cette feuille est bien imprimée recto verso)

• **Sujet 1** (7,5 points)

La structure des trois complexes de platine utilisés en France en chimiothérapie antitumorale est rappelée dans la figure 1.

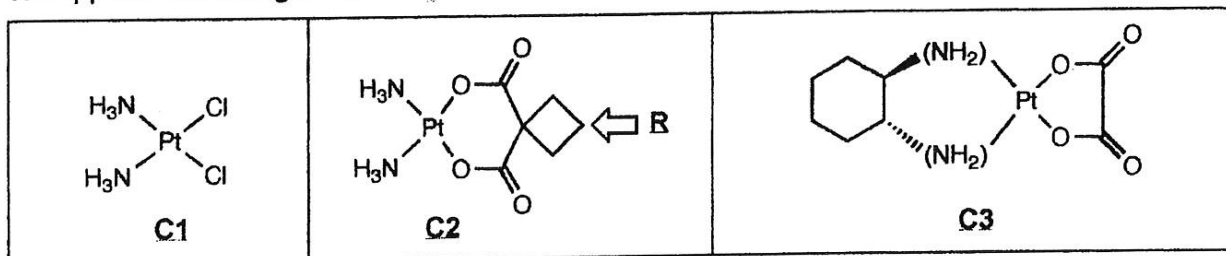


Fig. 1

1.1. Quelle est la dénomination commune internationale (DCI) de chacune de ces substances ?  
(1,5 points)

1.2. Décrire la réactivité chimique du complexe **C1** en solution aqueuse :

- d'une part, en présence d'une concentration élevée en ions  $\text{Cl}^-$
- d'autre part, dans le cas d'un milieu pauvre en ions  $\text{Cl}^-$

En déduire les conséquences sur le profil cytotoxique de C1 en fonction des divers milieux biologiques traversés (on se placera dans le contexte d'une perfusion intraveineuse du médicament) (3 points)

1.3. Expliquer le rôle particulier du cycle hydrocarboné R dans le mode d'action du complexe **C2**.  
(3 points)

• **Sujet 2** (7 points)

2.1. La doxorubicine (figure 2) est l'une des anthracyclines antitumorales les plus utilisées.

En considérant les divers groupements fonctionnels présents dans cette molécule, expliquer les principaux mécanismes impliqués dans l'activité thérapeutique.

(4 points)

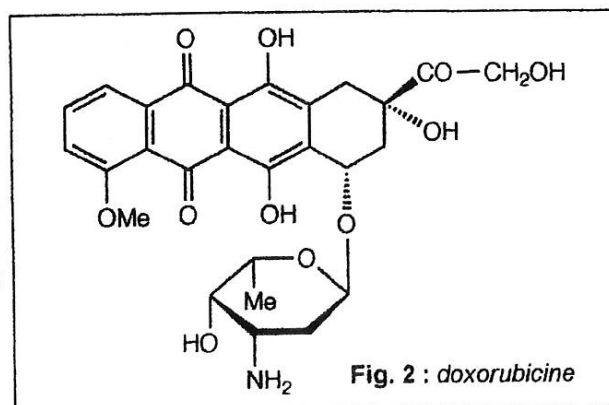
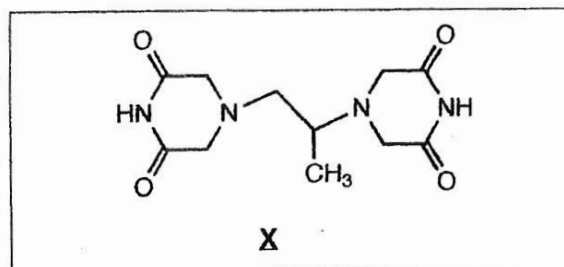


Fig. 2 : doxorubicine

jeudi 27 avril 2006

2.2. Le composé **X** peut être administré pour prévenir ou corriger un effet indésirable caractéristique des anthracyclines.

Préciser la nature de cet effet secondaire et donner le principe de l'action cytoprotectrice exercée par la substance **X** (3 points)



• **Sujet 3** (5,5 points)

Les deux médicaments **S1** et **S2** représentés figure 3 sont caractérisés par la présence de motifs riches en atomes d'azote :

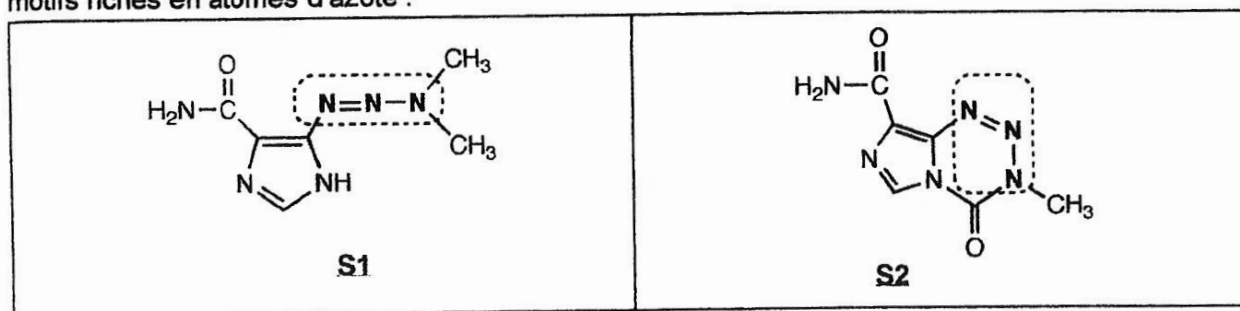


Fig. 3

- 3.1. Comparer la stabilité de ces deux substances en fonction du pH et de la lumière ; en déduire les conséquences pour l'utilisation pratique. (4 points)
- 3.2. Le composé **S2** est utilisé dans le traitement de tumeurs cérébrales : justifier cette indication à l'aide d'un argument d'ordre physico-chimique (1,5 points)
-

**ÉPREUVE DE CHIMIE THÉRAPEUTIQUE (Durée : 1 h)**

L'épreuve comporte 3 sujets à traiter  
 (vérifier que cette feuille est bien imprimée recto verso)

• **Sujet 1 (5 points)**

1.1. En vous aidant de la **Figure 1** ci-dessous, donnez le principe général impliqué dans l'action antitumorale des agents alkylants (ou électrophiles). (2 pts)

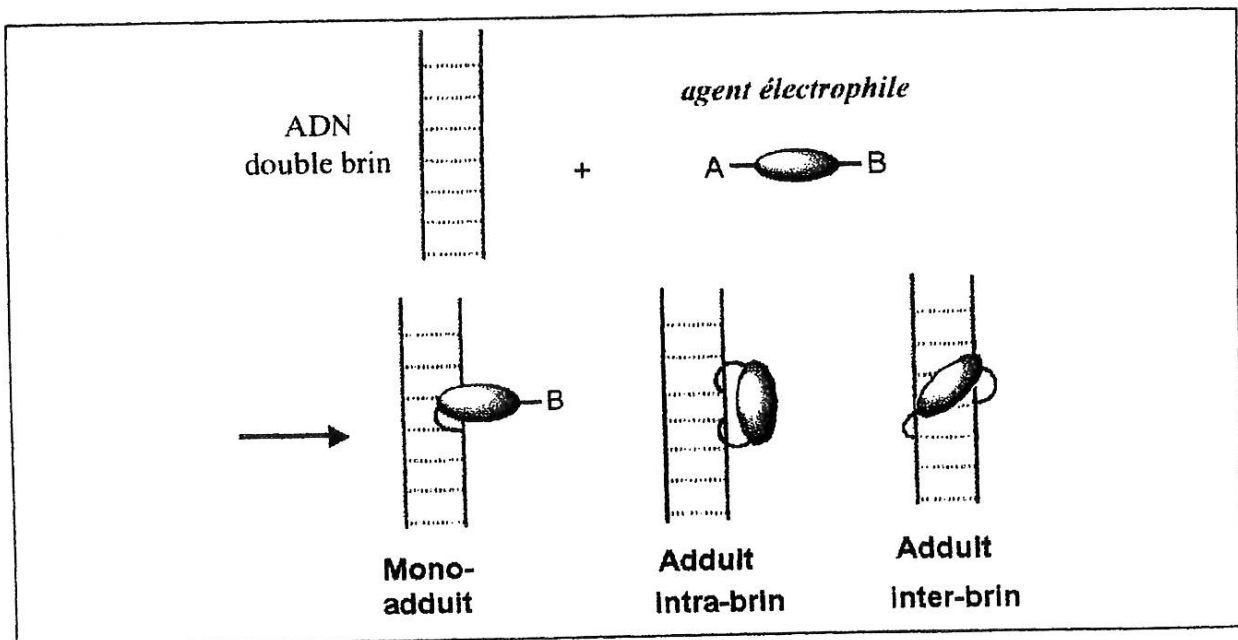
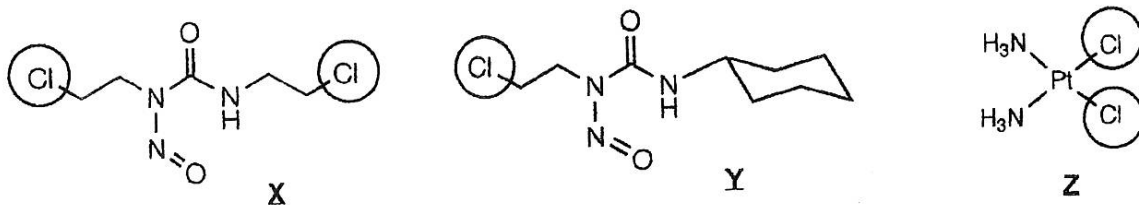


Figure 1

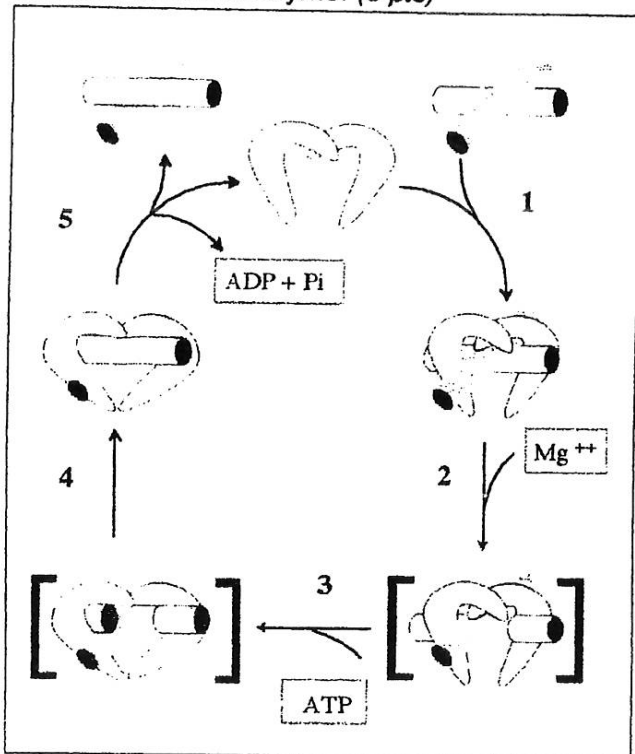
1.2. On considère les trois composés halogénés antitumoraux **X**, **Y**, **Z** suivants :



En fonction de leur structure et de leur réactivité, indiquez pour chacune de ces substances le type d'adduit majoritairement formé avec l'ADN. (3 pts)

• **Sujet 2** (9 points)

2.1. Le cycle catalytique d'une topoisomérase est représenté dans la **Figure 2**. En fonction de l'étape concernée par le mode d'action, expliquez la différence existant entre un *poison* et un *inhibiteur* de cette enzyme. (3 pts)



**Figure 2**

2.2. Pour chacun des 3 médicaments suivants, attribuez le qualificatif correct :

- **Aclarubicine :**
  - poison de topoisomérase I ?
  - poison de topoisomérase II ?
  - inhibiteur catalytique de topoisomérase II ?
- **Doxorubicine :**
  - poison de topoisomérase I ?
  - poison de topoisomérase II ?
  - inhibiteur catalytique de topoisomérase II ?
- **Dexrazoxane :**
  - poison de topoisomérase I ?
  - poison de topoisomérase II ?
  - inhibiteur catalytique de topoisomérase II ?

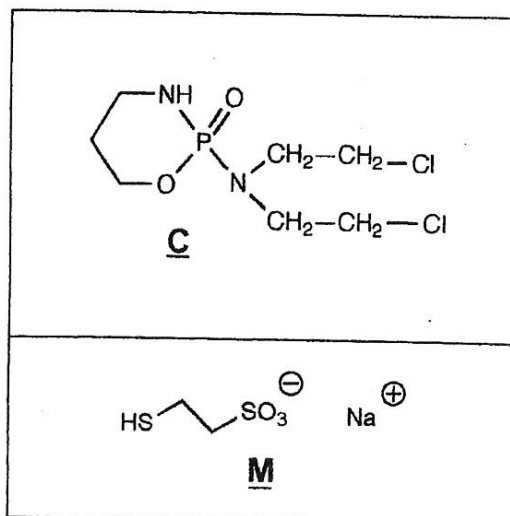
(3 pts)

2.3. Quel est le bénéfice thérapeutique attendu par l'administration de dexrazoxane lors d'une chimiothérapie à base de doxorubicine ? (3 pts)

• **Sujet 3** (6 points)

Soit le médicament antitumoral **C**, dont la structure est représentée ci-contre.

- 3.1. Donnez la DCI de cette substance. (2 pts)
- 3.2. Quel est le métabolite responsable de la toxicité urinaire éventuellement observée après administration du médicament **C** ? (2 pts)
- 3.3. A l'aide d'arguments physico-chimiques, justifiez l'emploi du composé **M** pour limiter cette toxicité. (2 pts)



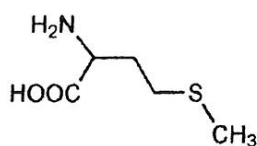
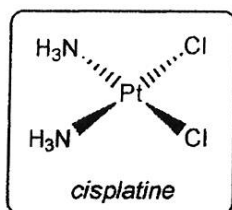


**ÉPREUVE DE CHIMIE THÉRAPEUTIQUE (Durée : 1 h)**

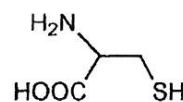
**Question 1**

(8 points)

Un patient reçoit une perfusion intraveineuse de cisplatine dont la structure est rappelée figure 1 :



**S1** : méthionine



**S2** : cystéine

Figure 1

- 1a :** Commentez la stabilité physico-chimique de ce complexe dans chacun des deux milieux biologiques suivants :
- dans le milieu sanguin, d'une part ;
  - dans le milieu intracellulaire, d'autre part.
- 1b :** Comparez la réactivité du cisplatine à l'égard des deux constituants physiologiques S1 et S2  
En déduire l'explication d'un effet cytotoxique redouté lors de traitements par le cisplatine.

**Question 2**

(6 points)

- 2a :** A quelle famille pharmacologique appartient le médicament A (figure 2) ? Commentez le rôle des divers motifs structuraux impliqués :
- dans l'effet thérapeutique de cette substance ;
  - dans la manifestation du principal effet indésirable caractéristique de cette famille.

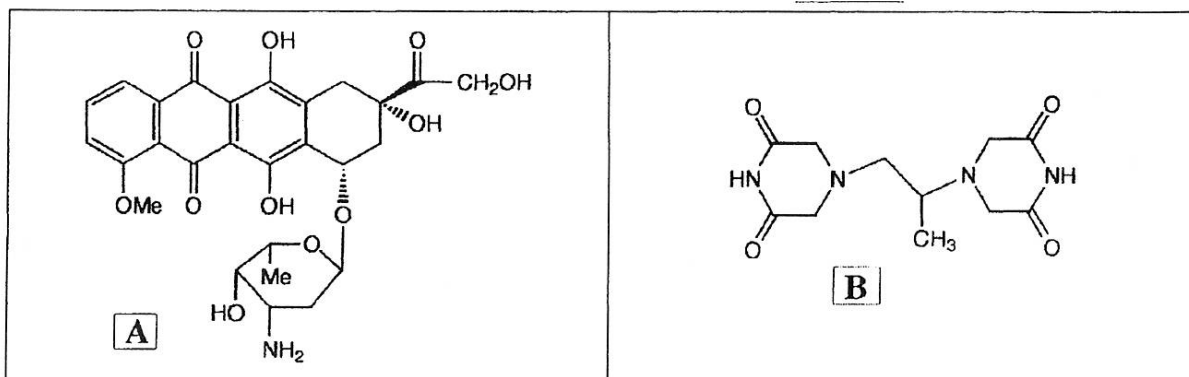
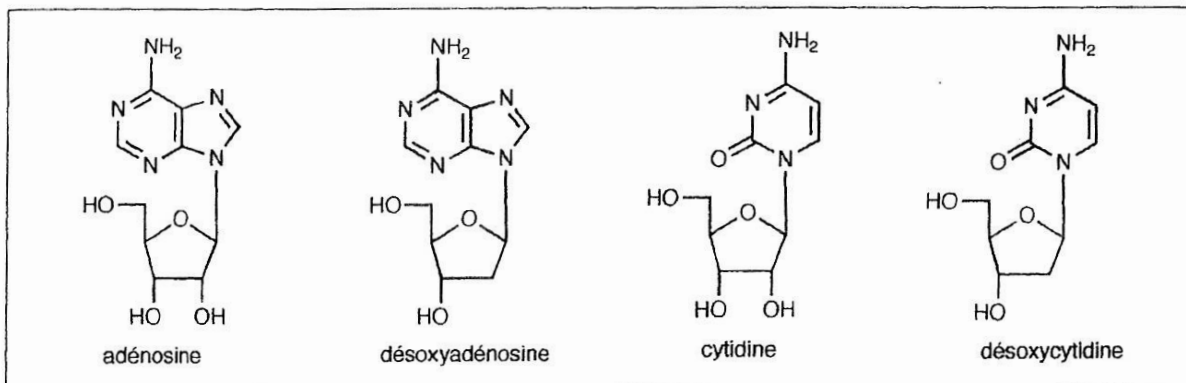


Figure 2

- 2b :** Quel est le bénéfice attendu lorsque B est administré conjointement au médicament A ?  
Justifiez votre réponse par des arguments physico-chimiques.

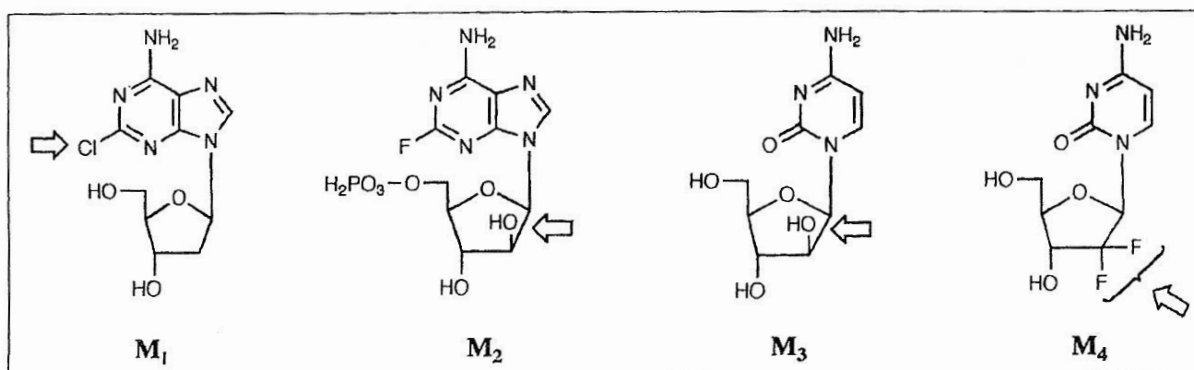
**Question 3****(6 points)**

La *figure 3* rappelle la structure de divers constituants cellulaires physiologiques :



*Figure 3*

Ces molécules ont une parenté structurale évidente avec certains médicaments antitumoraux, représentés *figure 4*.



*Figure 4*

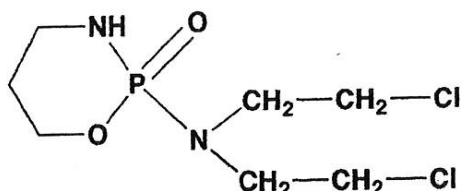
Commentez le rôle des motifs indiqués par des flèches dans les mécanismes cytotoxiques des médicaments M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub> et M<sub>4</sub>.

**ÉPREUVE DE CHIMIE THÉRAPEUTIQUE (Durée : 1 h)**

**Question 1**

(8 points)

La structure du cyclophosphamide est rappelée ci-dessous :



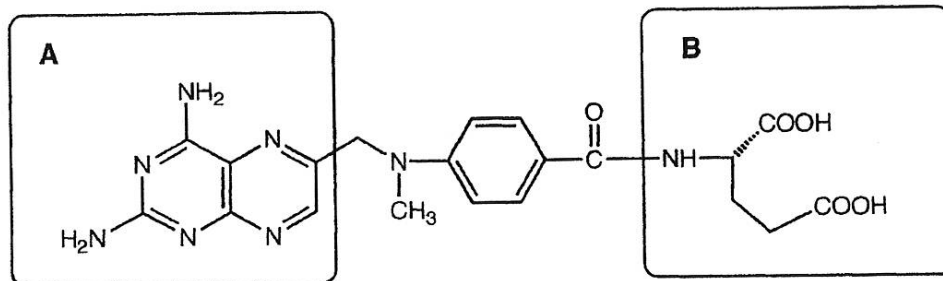
1.1. Quel est l'élément structural impliqué dans l'effet thérapeutique de ce composé ? Décrivez succinctement le mécanisme d'action chimique.

1.2. Commentez métabolisme hépatique du cyclophosphamide et précisez la nature et le mode de formation du métabolite impliqué dans le principal effet indésirable.

**Question 2**

(6 points)

Soit le médicament antitumoral **M** :



**M**

2.1. En considérant le motif structural A, dans quelle catégorie peut-on classer ce médicament :

- Antagoniste purique ?
- Antagoniste pyrimidique ?
- Antagoniste folique ?

2.2. Expliquez brièvement le rôle du fragment B dans les propriétés pharmacocinétiques ; en déduire une conséquence pour l'utilisation thérapeutique.

**Question 3**

(6 points)

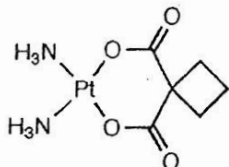
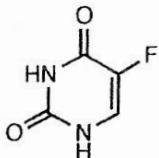
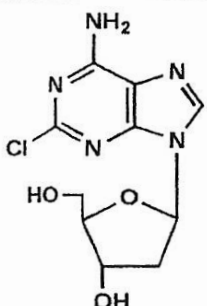
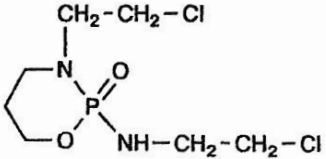
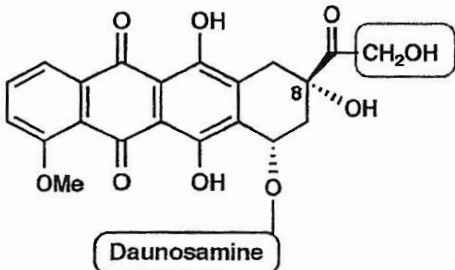
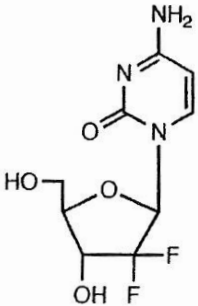
Le tableau de la page 2 rassemble :

- d'une part, la structure de 6 médicaments antitumoraux A, B, C, D, E et F ;

— d'autre part, une série de cibles ou de mécanismes possibles, les plus fréquemment rencontrés pour les substances anticancéreuses (*Propositions de MECANISMES ou de PROPRIETES : M1 à M5*).

3.1. Pour chaque composé, indiquez le principal mécanisme impliqué dans l'activité pharmacologique.

3.2. Parmi la liste proposée, précisez s'il existe d'autres mécanismes susceptibles de participer à l'effet thérapeutique, ou à certains effets indésirables)

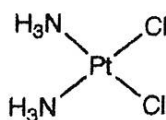
<i>Structure des médicaments</i>	
<p><b>A :</b></p> 	<p><b>B :</b></p> 
<p><b>C :</b></p> 	<p><b>D :</b></p> 
<p><b>E :</b></p>  <p style="text-align: center;"><b>Daunosamine</b></p>	<p><b>F :</b></p> 

<i>Propositions de MECANISMES ou de PROPRIETES</i>	
<b>M1 :</b>	Propriétés alkylantes ou électrophiles
<b>M2 :</b>	Activité anti-topoisomérase
<b>M3 :</b>	Inhibition de la synthèse des acides nucléiques
<b>M4 :</b>	Production de radicaux libres
<b>M5 :</b>	Inhibition de la ribonucléotide réductase (RNR)

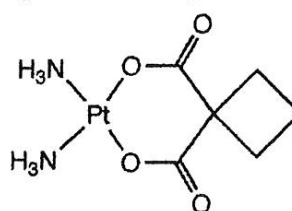
**ÉPREUVE DE CHIMIE THÉRAPEUTIQUE** (Durée : 1 h)

**Question 1**

**Ia** On considère les complexes métalliques **C1** et **C2** représentés ci-après :



**C1**

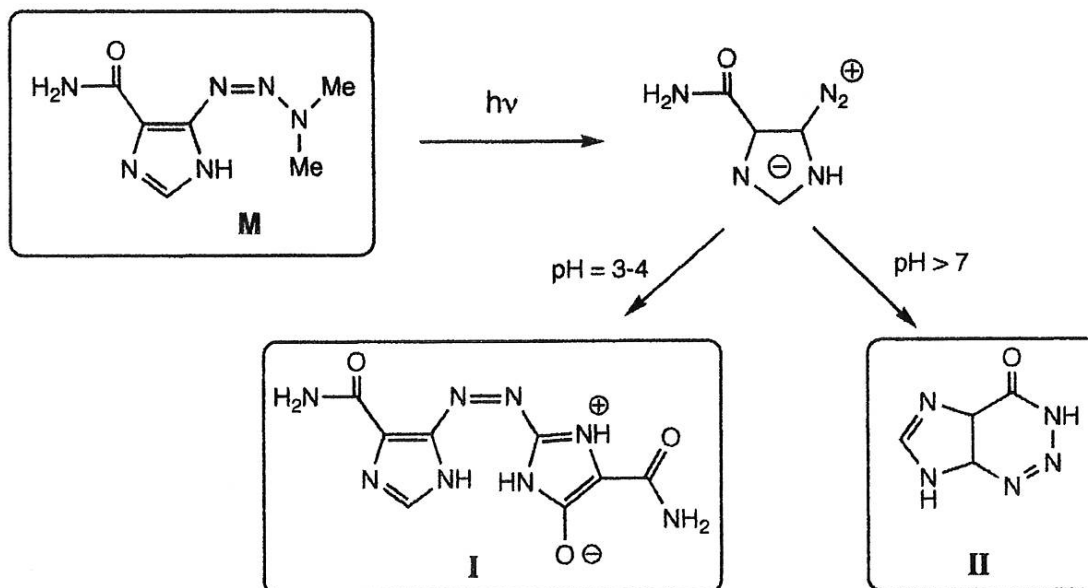


**C2**

— Identifiez ces substances et comparez leur stabilité en milieu aqueux (on examinera notamment le cas du secteur plasmatique et celui du milieu intracellulaire).

(4 points)

**Ib** Le médicament **M** suivant est utilisé en chimiothérapie antitumorale.

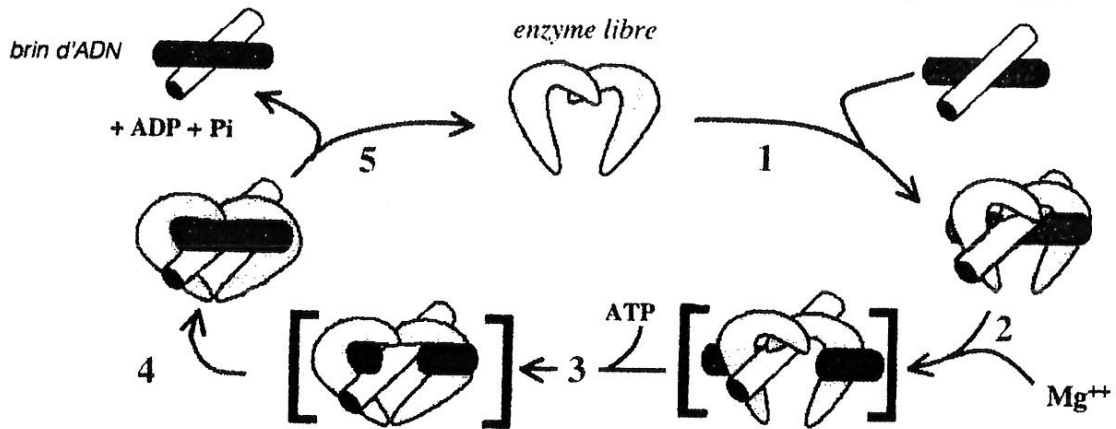


— À quelle famille chimique appartient-il ? Donnez succinctement le principe de son mode d'action.  
 — Le schéma ci-dessus résume les réactions de décomposition connues pour ce composé. Quelles sont les précautions d'utilisation liées à l'apparition éventuelle des produits **I** et **II** ?

(4 points)

## Question 2

Le principe de fonctionnement d'une topo-isomérase peut être résumé de la façon suivante :

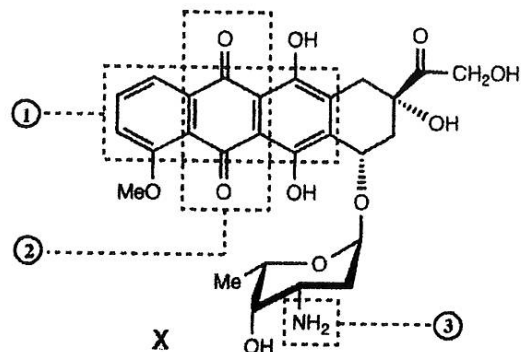


- Commentez ce schéma et indiquez la (ou les) étape(s) du cycle enzymatique constituant la cible :
- d'un poison de topo-isomérase II
  - d'un inhibiteur catalytique de topo-isomérase II

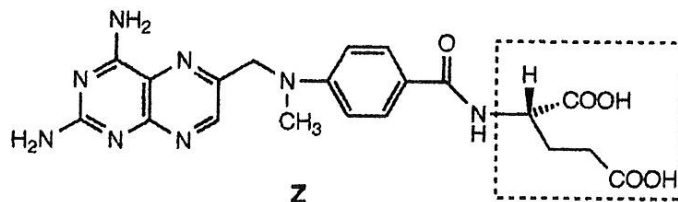
En prenant un exemple de votre choix, citez un médicament antitumoral agissant selon l'un de ces mécanismes. **(4 points)**

- Identifiez la famille générale à laquelle appartient le médicament **X** ci-contre.

Décrivez le rôle des motifs structuraux ①, ② et ③ dans l'activité pharmacologique et dans la manifestation d'un effet indésirable majeur inhérent à cette molécule.



## Question 3



- Dans quelle famille pharmacologique se situe le médicament **Z** représenté ci-dessus ?
- Commentez brièvement le rôle du motif structural **Δ** dans le mécanisme de passage intracellulaire et les propriétés pharmacocinétiques de ce composé. **(4 points)**

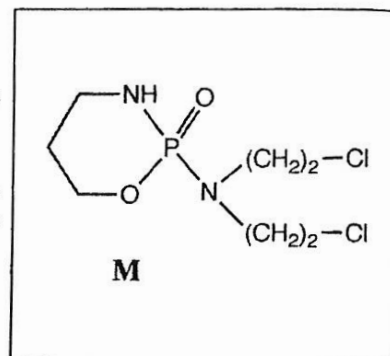
**ÉPREUVE DE CHIMIE THÉRAPEUTIQUE** (Durée : 1 h)

**Question 1**

7 pts

On considère le médicament **M** représenté ci-contre.

- 1a :** D'après la structure chimique de la partie cyclique, donnez le groupe d'appartenance de cette molécule. (1 point)
- 1b :** Commentez les principales transformations métaboliques de **M**, et précisez la nature du métabolite responsable du mécanisme d'action thérapeutique de cette substance. (4 points)
- 1c :** Citez le principal effet indésirable ainsi que le moyen utilisé pour s'en protéger (2 points)

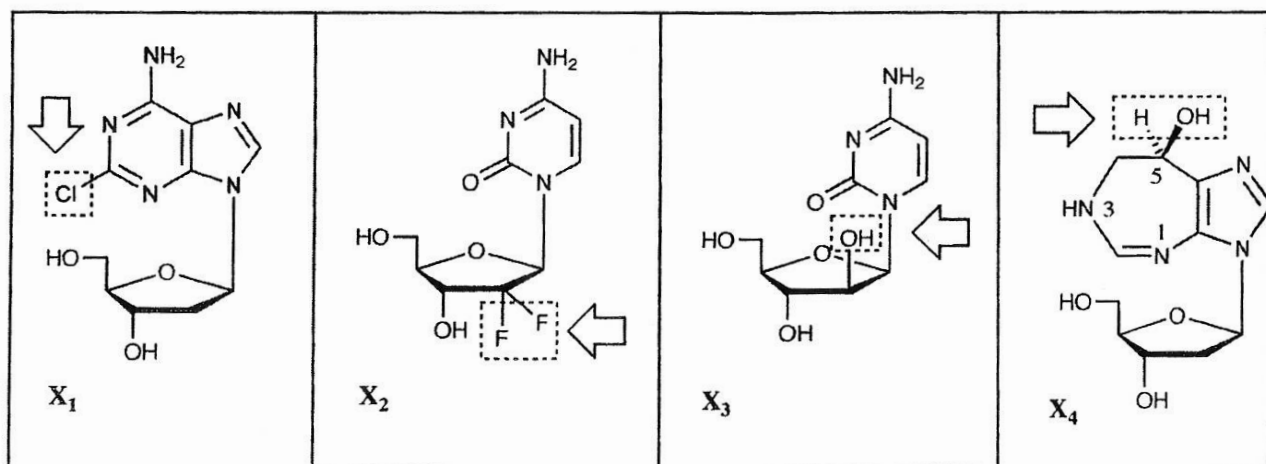


**Question 2**

7 pts

Les structures de 4 médicaments à visée antitumorale (**X<sub>1</sub>**, ... **X<sub>4</sub>**) sont indiquées dans le *Tableau 1*.

**Tableau 1**



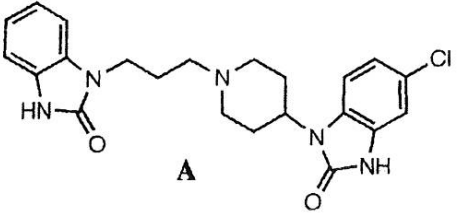
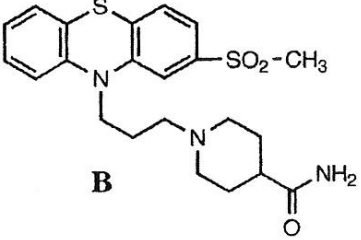
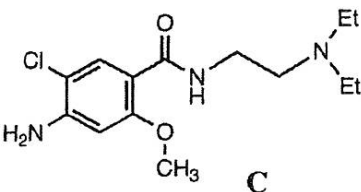
- 2a :** Parmi les différentes familles d'agents antitumoraux, dans quel groupe ces composés sont-ils habituellement classés ? (1 point)
- 2b :** Pour chacune des molécules représentées, précisez le rôle physico-chimique particulier des motifs structuraux (signalés par des flèches) dans le mécanisme d'action (6 points).

**Question 3**

**6 pts**

Le tableau 2 rassemble les structures de trois principes actifs A, B, C, ainsi qu'une liste de dénominations communes internationales (DCI).

**Tableau 2**

Structures	DCI	
 <p style="text-align: center;"><b>A</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• métoclopramide</li> <li>• halopéridol</li> <li>• dompéridone</li> <li>• métopimazine</li> <li>• ondansétron</li> </ul>	
 <p style="text-align: center;"><b>B</b></p>		
 <p style="text-align: center;"><b>C</b></p>		

**3a :** Pour chaque substance (A, B, C), associez la DCI qui lui correspond (1,5 points)

**3b :** Quel est l'intérêt pratique de ces composés dans le cadre d'une chimiothérapie antitumorale (1,5 points).

**3c :** Citez quelques effets indésirables inhérents à ces médicaments (3 points).

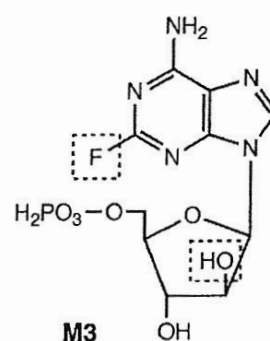
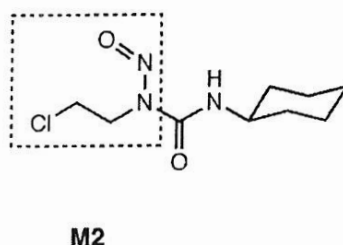
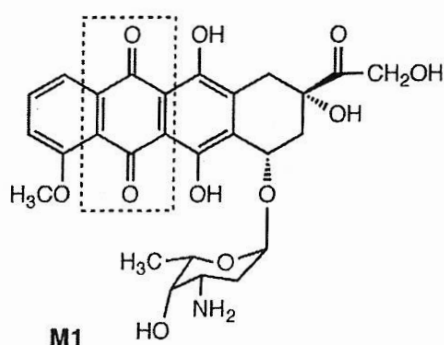


ÉPREUVE DE CHIMIE THÉRAPEUTIQUE (Durée : 1 h)

Question 1

1a : Les médicaments **M1**, **M2**, **M3** sont caractérisés par une cible biologique préférentielle. Citez la famille pharmacologique dans laquelle chaque molécule est traditionnellement classée.

(1,5 points).



1b : Pour les motifs structuraux entourés en pointillés, précisez la nature du mécanisme physico-chimique intervenant dans la cytotoxicité.

(4,5 points)

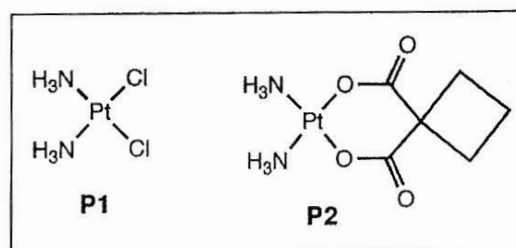
Question 2

On considère les complexes de platine **P1** et **P2** dont la structure est donnée ci-dessous.

2a : Comparez la réactivité de **P1** dans chacun des deux environnements suivants :

- cas d'un milieu fortement concentré en ions Cl<sup>-</sup>
- cas d'un milieu pauvre en ions Cl<sup>-</sup>

(3 points)



2b : Au niveau de l'ADN, quel est le type d'adduit majoritairement observé avec ce type de complexes ? Justifiez votre réponse.

(2 points)

2c : Expliquez les différences observées entre **P1** et **P2** au niveau du principal effet indésirable. Quelles sont les conséquences pratiques quant aux précautions à respecter au moment de l'administration de ces substances ?

(3 points)

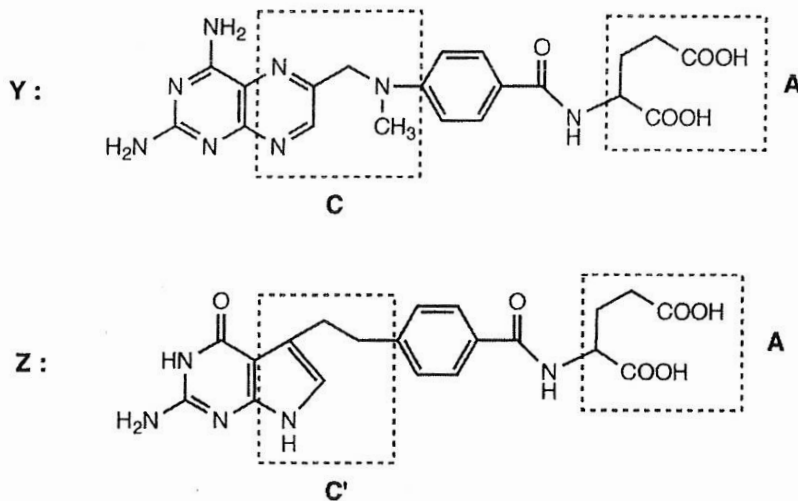
Question 3

voir au verso

### Question 3

**3a :** En considérant la classification des médicaments antitumoraux, donnez le nom du groupe d'appartenance des deux médicaments **Y** et **Z** représentés ci-dessous. Citez deux des principales enzymes constituant les cibles thérapeutiques de ce groupe de molécules.

(3 points)



**3b :** En comparant les motifs centraux **C** et **C'**, donnez la principale conséquence résultant de l'introduction de **C'** dans **Z**, au niveau du profil pharmacologique ?

Précisez le rôle du motif acide **A** dans le mode d'action et les propriétés pharmacocinétiques de ces médicaments ?

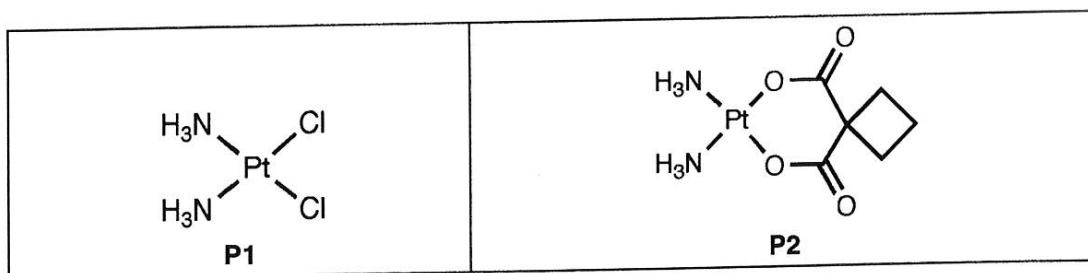
(3 points)

\*\*\*\*\*

**ÉPREUVE DE CHIMIE THÉRAPEUTIQUE (Durée : 1 h)**

**Question 1** (6 points)

**1a :** Identifiez par leur DCI (Dénomination Commune Internationale) les médicaments **P1** et **P2** représentés dans le *tableau I* (2 points)

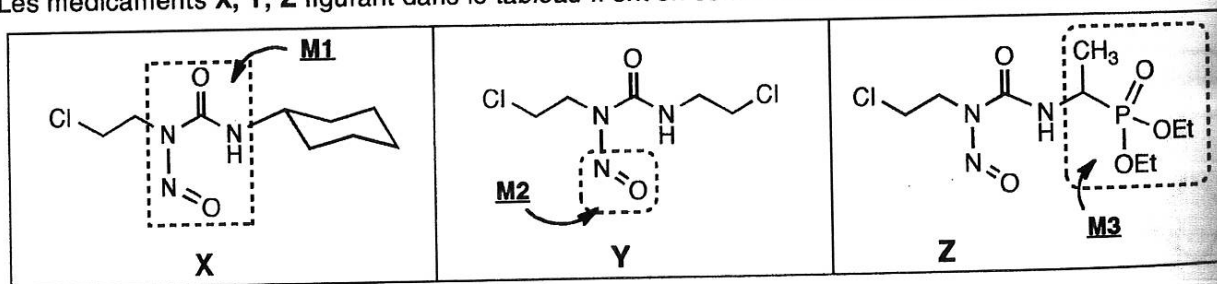


*Tableau I*

**1b :** En se basant sur des arguments physico-chimiques, comparez la toxicité rénale de ces produits ; citez les principales précautions pratiques à respecter lors de l'utilisation thérapeutique (4 points).

**Question 2** (6 points)

Les médicaments **X**, **Y**, **Z** figurant dans le *tableau II* ont en commun les motifs structuraux **M1** et **M2**.



*Tableau II*

**2a :** Selon la classification chimique habituelle des médicaments antitumoraux, donnez le groupe d'appartenance de ces trois composés (1 point).

**2b :** Commentez brièvement les notions suivantes :

— le rôle du motif **M2** dans la stabilité de ces molécules (1 point) ;

— l'implication des produits d'hydrolyse de ces molécules dans les propriétés pharmacologiques (2 points).

— Concernant **Z**, précisez le rôle du motif **M3** dans la pénétration intracellulaire (2 points).

**Question 3**

(8 points)

Les structures de la **daunorubicine** et de molécules apparentées (**A1** et **A2**) sont représentées dans le tableau III.

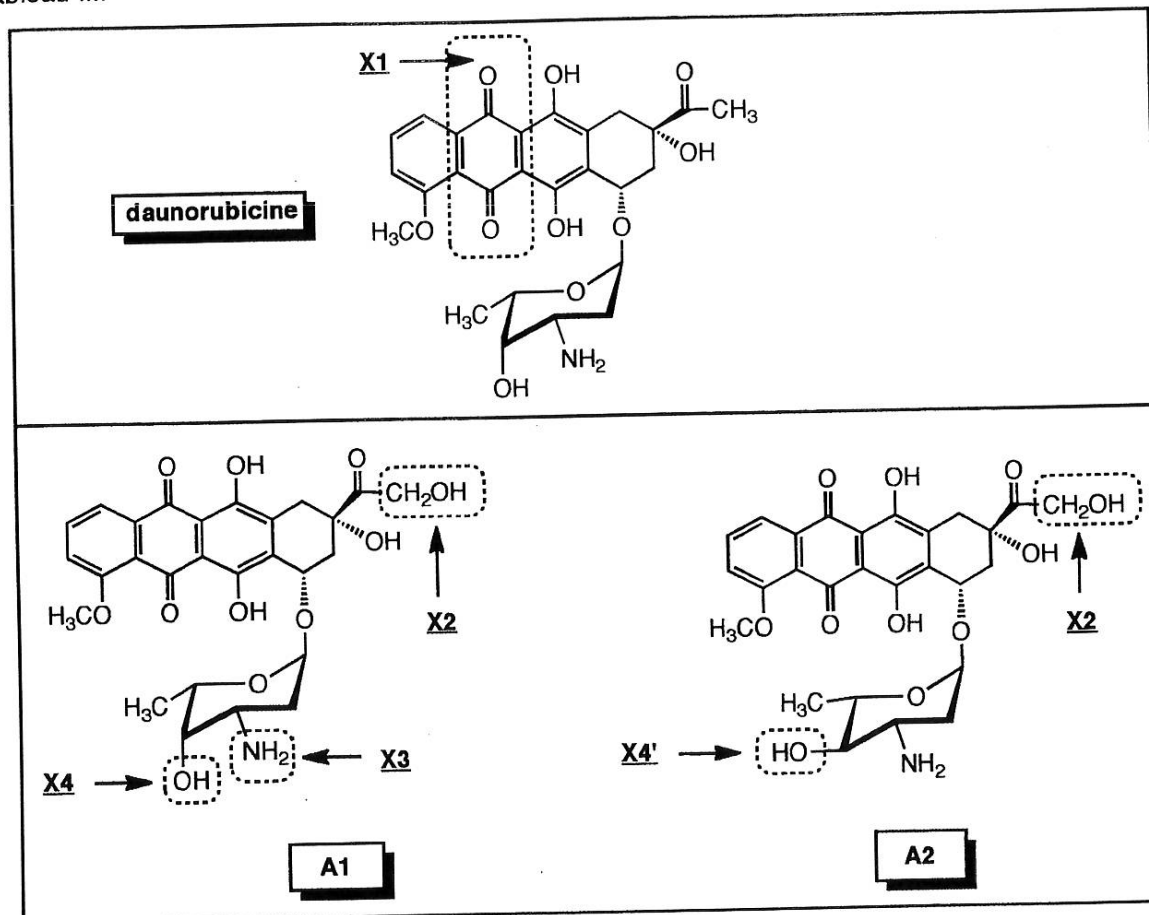


Tableau III

- 3a :** Commentez la contribution du groupement **X1** dans les diverses propriétés (effet *thérapeutique*, ou effet *indésirable*) de la daunorubicine (4 points).
- 3b :** Par rapport à la molécule **A1**, citez le principal avantage thérapeutique résultant de l'orientation spatiale particulière du substituant **X3'** dans **A2** (1 point).
- 3c :** Un mécanisme *inattendu* d'interaction avec l'ADN a été mis en évidence pour **A1** : il implique à la fois 2 molécules de la substance, ainsi que la participation des motifs **X2** et **X3**.  
 Décrivez le principe de ce mécanisme (3 points).

\*\*\*\*

ÉPREUVE DE CHIMIE THÉRAPEUTIQUE (Durée : 1 h)

Question 1 (8 points)

Les deux médicaments X et Y possèdent des éléments caractéristiques entourés en pointillés dans le schéma 1.

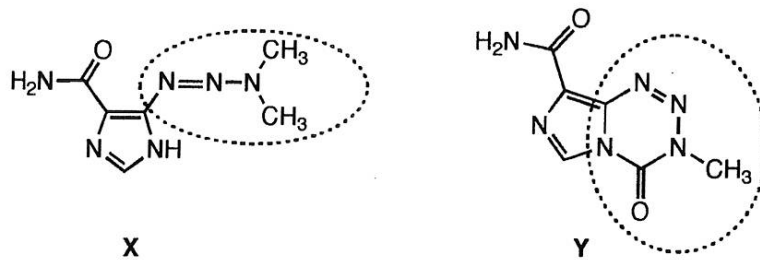


Schéma 1

- 1a : Donnez le nom de la classe pharmacochimique à laquelle appartiennent ces médicaments (1 pt).
- 1b : Commentez les transformations relatives au médicament X résumées dans le schéma 2. Précisez notamment les conséquences pratiques de la formation de X1 et X2 pour la manipulation de cette substance (5 pts).

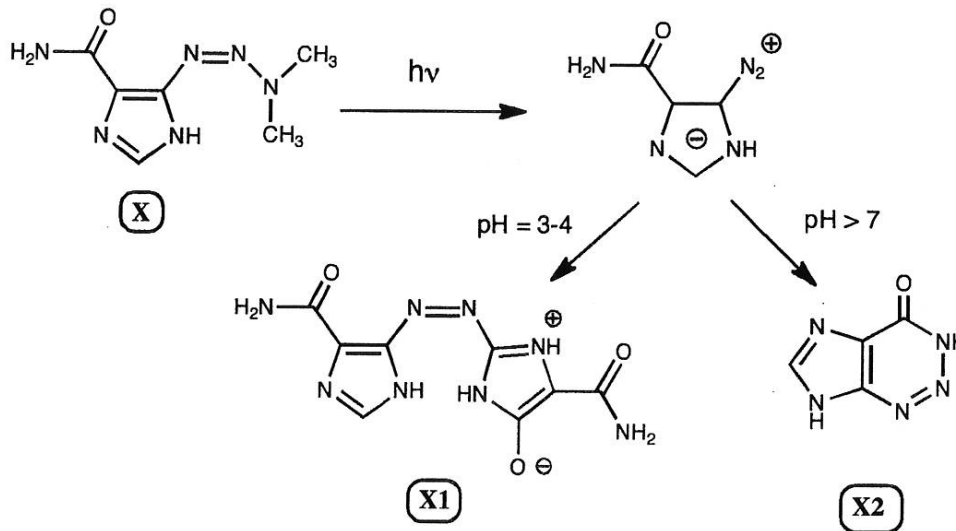


Schéma 2

- 1c : Concernant le mode d'administration, le médicament Y présente un avantage par rapport à X. Lequel ? (2 pts)

**Question 2** (8 points)

Les composés représentés dans le schéma 3 sont utilisables contre certains effets secondaires de la chimiothérapie antitumorale.

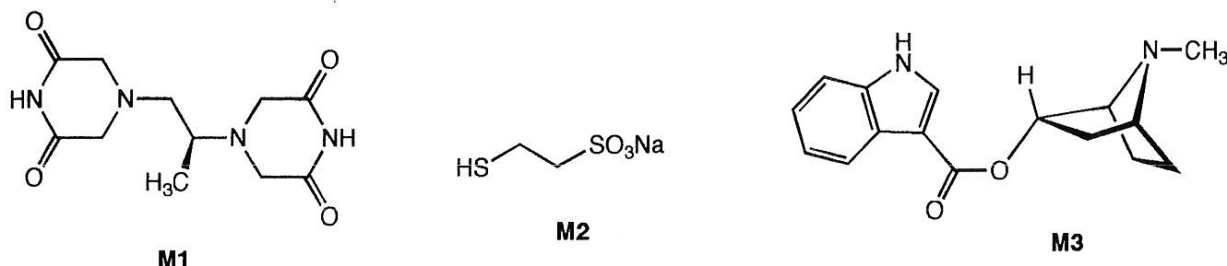


Schéma 3

Dans la liste suivante, identifiez l'effet indésirable pouvant être prévenu ou diminué par **M1**, **M2**, **M3**, respectivement (3 pts).

- 1) toxicité hématologique
- 2) toxicité rénale
- 3 toxicité cardiaque
- 4) nausées, vomissements
- 5) toxicité pulmonaire

En choisissant un exemple à votre convenance (**M1**, **M2**, ou **M3**) expliquez le principe physicochimique impliqué dans le mécanisme protecteur du médicament (5 pts).

**Question 3** (4 points)

Désignez, parmi les molécules du schéma 4 celle(s) qui se comporte(nt) comme une prodrogue (ou bioprécurseur) de 5-fluoro-uracile. Quel est l'avantage thérapeutique de ce type de composés par rapport au 5-FU ?

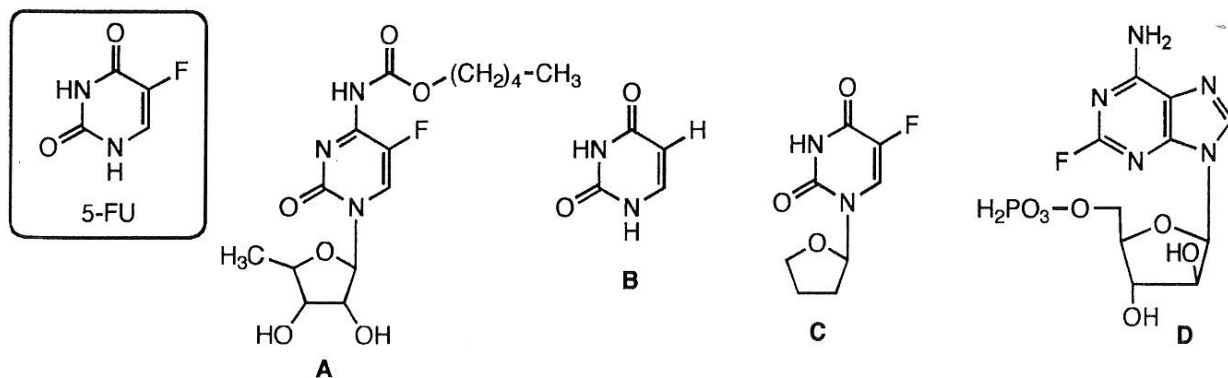


Schéma 4

\*\*\*\*

SUJET EPREUVE ECRITE 2<sup>ème</sup> session – MODULE 1 MEDICAMENTS  
EC CANCEROLOGIE – 4<sup>ème</sup> année – UFR Sciences Pharmaceutique

Responsables : Pr D. BREILH – Dr N. SEVENET

23 mai 2014 – Durée de l'épreuve 40 minutes

Merci de reprendre sur la copie la discipline (uniquement pour le module 1) le numéro du QROC, du QCM ou de la question et d'inscrire les réponses correspondantes.

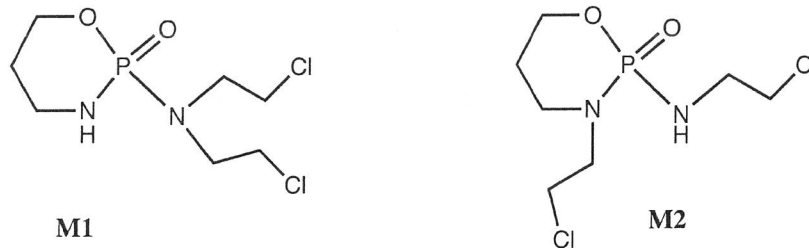
Le sujet comprend 1 page recto/verso

**Module 1 : Enseignement théorique du module médicaments**  
**REDIGER SUR COPIE n°1**

**CHIMIE THERAPEUTIQUE :**

**QROC n°1.**

La structure de deux médicaments (**M1**, **M2**) utilisés en cancérologie est rappelée *figure 1*.



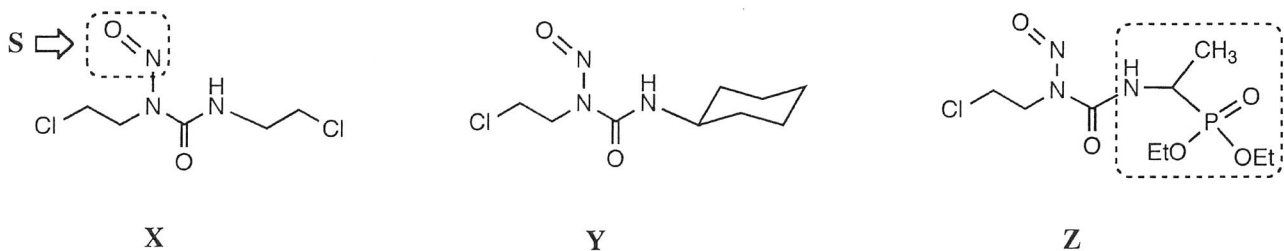
*Figure 1*

**Question 1a :** Donnez le nom du système cyclique à l'origine de leur classification chimique.

**Question 1b :** Comparez la stabilité de **M1** et de **M2** en solutions aqueuses. En déduire les précautions à prendre lors de la préparation de solutions destinées à la voie injectable.

**QROC n°2.**

La *figure 2* rassemble les structures de 3 médicaments **X**, **Y**, **Z** utilisés en chimiothérapie anticancéreuse.



*Figure 2*

**Question 2a :** Quel est le nom de cette famille de composés ?

**Question 2b :** Précisez le rôle du motif structural **S** à l'égard de la stabilité moléculaire. Quelles espèces chimiques sont-elles impliquées dans les propriétés antitumorales ?

**Question 2c :** Concernant Z, le motif encadré explique une particularité relative au passage transmembranaire. Quelle est la nature de ce mécanisme ?

**PHARMACOCINETIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE :**

**1-Le trastuzumab (HERCEPTIN®) est un médicament (quelles sont les réponses justes) :**

- A. indiqué dans les cancers bronchiques
- B. indiqué dans le cancer du sein
- C. est administré par voie orale
- D. est un médicament de nature protéique
- E. est un anticorps monoclonal

**2-Le cétuximab (ERBITUX®) est un médicament (quelles sont les réponses justes) :**

- A. indiqué dans le traitement du cancer du colorectal métastatique avec gène KRAS muté
- B. de faible poids moléculaire
- C. inhibiteur de tyrosine kinases
- D. produit par biotechnologie
- E. anticorps monoclonal chimérique

**3-L'erlotinib (TARCEVA®) est un médicament (quelles sont les réponses justes) :**

- A. inhibiteur de tyrosine kinase
- B. indiqué dans le traitement du cancer bronchique à petites cellules
- C. utilisable uniquement chez les patients présentant la mutation activatrice de l'EGFR
- D. produit par biotechnologie
- E. n'est au long cours pas beaucoup mieux toléré par les patients qu'une chimiothérapie cytotoxique

**4-Parmi les médicaments suivants, lequel a une activité antiangiogénique :**

- A. panitumumab
- B. bévacizumab
- C. raltitrexed
- D. trastuzumab
- E. cetuximab

**5-Concernant le cisplatine, quelles sont les réponses justes :**

- A. le cisplatine est utilisé dans le traitement du cancer colorectal non métastatique
- B. le cisplatine est utilisé en association à un autre cytotoxique dans les cancers bronchiques
- C. le cisplatine est un antimétabolite
- D. le cisplatine peut être utilisé en association au paclitaxel dans les cancers bronchiques non à petites cellules
- E. le cisplatine peut être remplacé par du carboplatine chez les patients dans la clairance de la créatinine devient inférieure à 60 mL/min

**PHARMACOGNOSIE**

Classer (sous forme d'un tableau très succinct) les médicaments cytotoxiques naturels ou hémisynthétiques :

- selon leurs interactions avec l'ADN et/ou la topo-isomérase I et/ou la topo-isomérase II
- selon le mode d'action si connu



Examen du module **1** biologie  
Enseignement coordonné en cancérologie

4<sup>ème</sup> année  
2<sup>ème</sup> session  
23 mai 2014

---

2 questions

**Question 1 : 10 points**

Citez les 10 grands mécanismes cellulaires et/ou moléculaires de l'oncogenèse, tels que présentés en cours

**Question 2 : 10 points**

Quelles sont les 2 étapes du diagnostic génétique, telles que présentées en cours ?

**SESSION 2**  
**EXAMEN EC CANCERO MODULE 3**  
**DOSSIER BIOLOGIQUE ET THERAPEUTIQUE**  
**30 minutes**  
**MAI 2014**  
**Nicolas SEVENET / Fabien XUEREB**

Madame S., 67 ans, présente depuis quelques mois des douleurs abdominales mal systématisées, associées à une asthénie. Son médecin traitant a fait réaliser un scanner abdomino-pelvien qui montre un syndrome de masse du colon.

Un **cancer du colon non métastatique** est diagnostiqué le 2 Janvier 2012.

Madame S. vient d'être opérée d'un cancer du colon sigmoïde.

Le bilan d'extension initial est négatif.

Compte Rendu anatomopathologique : Adénocarcinome lieberkunnien de bas grade, **Stade pT4 N1 M0 R0 = Cancer du colon de stade III**

Une chimiothérapie **adjuvante** de type **FOLFOX4** pendant 6 mois est proposée par le cancérologue.

*Question 1 : Comment et par qui les modalités de traitement d'une pathologie cancéreuse doivent-elles être décidées ?*

*Question 2 : Que signifie « chimiothérapie adjuvante » ?*

*Question 3 : Donnez la composition du protocole FOLFOX4 (DCI et modalités d'administration des médicaments), ainsi que la fréquence d'administration des différents médicaments.*

*Question 4 : L'équipe médicale aurait-elle pu décider de traiter cette patiente avec un protocole FOLFOX-BEVACIZUMAB à ce stade ?*

*Question 5 : La radiothérapie est-elle recommandée pour traiter un cancer du colon ?*

*Question 6 : Citer les principaux effets indésirables du protocole FOLFOX (donner les effets indésirables correspondants aux différentes molécules anticancéreuses du protocole)*

Deux ans plus tard, en Janvier 2014, des métastases sont découvertes sur l'échographie hépatique, des métastases «disséminées dans l'ensemble du foie» selon le compte rendu du radiologue. Les métastases sont jugées non résécables d'emblée. La tumeur primitive est sauvage pour KRAS et pour NRAS.

*Question 7 : Le cetuximab peut-il être prescrit à ce patient en Janvier 2014 ? Justifier votre réponse.*

L'équipe médicale décide de traiter cette patiente, en Janvier 2014, par un protocole FOLFIRI-BEVACIZUMAB.

*Question 8 : Quelle est la nature du bévacizumab ? Comment ce médicament est-il synthétisé ?*

*Question 9 : Quel est le mécanisme d'action du bévacizumab et quel est son effet thérapeutique ?*

*Question 10 : Cette patiente est homozygote mutée pour l'UGT 1A1, quel sera la conséquence en terme de tolérance à l'irinotécan ? (justifier votre réponse)*

*Question 11 : KRAS est un oncogène. Citez la fonction de cette protéine ? comment cet oncogène est-il activé ?*

*Question 12 : citez une méthodologie de recherche des anomalies de KRAS en énumérant les principales étapes, en repartant du prélèvement tumoral*

## Examen blanc Décembre 2014

Madame M, 61 ans, ménopausée, consulte en septembre 2007 pour un nodule palpable du quadrant inféro-interne du sein gauche. La patiente ne présente aucun antécédent familial. Une micro-biopsie écho-guidée est réalisée, l'anatomo-pathologue classe la tumeur cT2NxMx et confirme le caractère malin. Un bilan d'extension est réalisé, il est normal.

Une exérèse chirurgicale est réalisée le 20 octobre 2007, sous forme d'un segmentectomie avec curage axillaire. Les caractéristiques anatomo-pathologiques principales de la tumeur sont les suivantes :

- Taille tumorale : 30mm
- Carcinome canalaire infiltrant grade II (SBR6)
- Statut immunohistochimique des récepteurs hormonaux et HER2 :
  - o RE : 80%
  - o RP : 20%
  - o HER2 surexprimé +++
- Envahissement ganglionnaire : 4N+/10 ganglions examinés

---

### 1. Quels sont les facteurs prédictifs?

- A. grade SBR
- B. statut RT œstrogène
- C. statut RT progestérone
- D. histologie de la tumeur
- E. statut RT HER2

### 2. Quelle instance médicale permet de définir la stratégie thérapeutique appliquée à la patiente?

### 3. Quels médicaments pour FEC/D?

(choix qcms)

### 4. Fréquence FEC?

(choix qcms)

### 5. EI épirubicine?

(choix qcms)

### 6. EI 5-FU?

(choix qcms)

### 7. Le trastuzumab est un:

- A. AC monoclonal anti-RT
- B. ITK
- C. inhibiteur de l'angiogenèse
- D. inhibiteur de la polymérisation
- E. inhibiteur du protéasome

### 8. Comment peut se faire l'évaluation du statut HER?

- A. par séquençage du gène KRAS
- B. par marquage HER2 en immunohistochimie
- C. par hybridation in situ par fluorescence du gène HER2
- D. par marquage PI3 Kinase en immunohistochimie
- E. par marquage des RT aux oestrogènes en immunohistochimie

### 9. Lequel de ces items autorise la prescription de Trastuzumab ?

- A. L'absence d'expression HER2 en immunohistochimie
- B. Expression partielle de HER2 en immunohistochimie coté 1+
- C. Surexpression de HER2 en immunohistochimie coté 3+

- D. Expression des récepteurs estro en immunohistochimie >75%
- E. Expression des récepteurs progest en immunohistochimie >15%

**10. Concernant le mécanisme d'action de cet anticorps monoclonal (Trastuzumab) :**

- A. Il est dirigé contre les récepteurs intracytoplasmiques HER2
- B. Il bloque la dimérisation du récepteur HER2
- C. Il bloque la transmission du signal mitogénique de la voie des PI3 kinases
- D. Il active la phosphorylation du complexe mTOR
- E. Il active la prolifération cellulaire

**11. Parmi les médicaments suivants, lesquels sont contre-indiqués avec le Trastuzumab ?**

- A. Cyclophosphamide
- B. Epirubicine
- C. Docétaxel
- D. Idarubicine
- E. Gemcitabine

**12. Quels sont les effets indésirables du Trastuzumab ?**

- A. Neutropénie
- B. Réaction allergique
- C. Insuffisance cardiaque
- D. Irritation vésicale
- E. Alopécie

**13. Quels sont les médicaments inhibiteurs de l'aromatase ?**

- A. Fluvestrant
- B. Anastrozole
- C. Tamoxifène
- D. Mégestrol
- E. Létrozole

**14. Quels médicaments ciblent les récepteurs membranaires HER2 ?**

- A. Bevacizumab
- B. Bortezomib
- C. Lapatinib
- D. Pertuzumab
- E. Imatinib

**15. Le gène HER2 code pour le récepteur membranaire. Quels sont les gènes considérés comme étant oncogène ?**

- A. KRAS
- B. FGF2
- C. HER1
- D. BRCA1
- E. BRAF

---

## QCM

**1. Le Carboplatine possède:**

- A. des jonctions spiranique
- B. une structure plane
- C. un motif d'aminocyclohexane
- D. une grande hydrosolubilité

E. une grande stabilité en milieu aqueux

## 2. Le cycle cellulaire

- A. correspond à la division cellulaire
- B. est constitué de différentes phases qui se succèdent
- C. a une durée variable selon le type cellulaire
- D. est régulé par des complexes protéiques
- E. possède des points de contrôle

## 3. Schéma d'une étape du cycle cellulaire

- A. Il s'agit de la phase S
- B. Il s'agit de la phase M
- C. Cette cellule a doublé sa quantité de chromosome
- D. Cette cellule est sensible au poison du fuseau
- E. Elle possède des microtubules kinétochoriens accrochés aux chromosomes au niveau de la région centromérique.

## 4. L'angiogenèse est:

- A. induite par l'hypoxie
- B. activée par la sécrétion VEGF par les cellules tumorales
- C. importante pour la propagation de métastases
- D. induite par un switch angiogénique
- E. a pour dernière étape la formation de la lumière

## 5. Les tip cell

- A. prolifèrent
- B. migrent
- C. comportent de nb filopodes
- D. forment la lumière du tube endothélial
- E. sont activées par VEGF

## 6. Quels sont ceux qui sont des AG monoclonaux?

- A. ACE
- B. CA 19-9
- C. CA 125
- D. CA 15-3
- E. PSA

## 7. Le melphalan est:

- A. un antimétabolite
- B. un agent alkylant
- C. un agent nucléophile
- D. une moutarde azotée
- E. un bis chloroéthylamine

## 8. Concernant la fotémusine :

- A. C'est une moutarde phosphoramidée
- B. C'est une nitrothiourée
- C. C'est un ester phosphorique
- D. C'est un nitrosourée
- E. C'est un ester phosphoronique

## 9. Epipodophyllotoxines :

- A. Les épipodophyllotoxines appartiennent aux poisons du fuseau mitotique, empêchant la polymérisation de la tubuline en microtubules.

- B. Les épipodophyllotoxines sont des composés de type lignane type tetrahydronaphthalénique.
- C. La podophylline est un extrait alcoolique résineux des parties aériennes de diverses espèces de podophyllum.
- D. L'épipodophyllotoxine est un inhibiteur de la topo-isomérase II par stabilisation du complexe clivable mais sans intercalation dans l'ADN.
- E. Toutes les réponses sont exactes.

**10.**

- A. Les taxoïdes sont biogénétiquement issus de la cyclisation du géranyl géranyl pyrophosphate (GGPP).
- B. La Cabazitaxel (Jevtana®) est commercialisé en France depuis 1996.
- C. Le Paclitaxel (Taxol®) possède une structure type diterpène associant un squelette taxène, un cycle oxétane et une chaîne latérale de type ester.
- D. Le Docétaxel (Taxotère®) est d'abord extrait à partir de l'écorce du tronc de l'If du Canada, *Taxus Brevifolia Nutt*, avant d'être obtenu par hémisynthèse à partir d'analogues structuraux de diterpénoïdes.
- E. Toutes les réponses sont exactes.

**11.**

- A. Le Dexrazoxane (Cardioxane®) est un analogue de l'EDTA qui, après hydrolyse intramyocardique, peut prévenir la formation de radicaux libres oxygénés.
- B. L'Amifostine (Ethynol®) est une prodrogue métabolisée dans les cellules saines en un dérivé qui va se complexer avec les radicaux libres oxygénés.
- C. MESNA (Uromitexan®) neutralise les radicaux libres oxygénés et prévient la cardiotoxicité des anthracyclines.
- D. Les Anthracyclines sont métabolisées en un métabolite inactif par une superoxydase dismutase, absente au niveau cardiaque, ce qui explique sa cardiotoxicité.
- E. L'Amifostine est un agent cytoprotecteur qui est utilisé dans la prévention néphrotoxique des sels de platine.

**12.** Les médicaments indiqués dans le CBNPC métastatique avec mutation EGFR à action tyrosine kinase sont :

- A. Erlotinib
- B. Gefitinib
- C. Crizotinib
- D. Afatinib
- E. Imatinib

**13.**

- A. La résistance acquise aux AC survient d'emblée lors de la 1<sup>ère</sup> séance de chimiothérapie.
- B. Certaines tumeurs deviennent résistantes après la phase initiale de chimiosensibilité.
- C. La chimiorésistance de certaines tumeurs est due à l'augmentation de l'expression du transporteur MDR.
- D. La résistance aux agents alkylants peut-être induite par surexpression de la protéine MGMT.
- E. La résistance aux vinca-alcaloïdes peut-être induite par une modification de leur cible, la tubuline.

**14.**

- A. La diminution de l'expression de la DHFR est responsable d'une résistance au MTX.
- B. La diminution du transporteur des folates induit une résistance au MTX.
- C. La résistance au 5-FU peut-être liée à une anomalie quantitative ou qualitative d'enzymes intervenant dans le métabolisme du 5-FU.
- D. La diminution de production de radicaux libres explique une diminution de l'efficacité de certains médicaments.
- E. L'inactivation métabolique par conjugaison d'un AC au glutathion conduit à une résistance.

**15. Les molécules produites par biotechnologie sont :**

- A. Tamoxifène
- B. Regorafenib
- C. Aflibercept
- D. Panitumumab
- E. Gefitinib

**16. La molécule ayant un métabolisme fortement modifié par le polymorphisme de l'uridine diphosphate glucuronosyl transférase 1A1 est :**

- A. Oxaliplatine
- B. Capécitabine
- C. 5-FU
- D. Irinotécan
- E. Raltitrexed

**17. Quels sont les principales propriétés des cellules cancéreuses ?**

- A. Capacité de prolifération illimitée.
- B. Conservation de la dépendance aux facteurs de croissance.
- C. Capacité à éviter l'apoptose.
- D. Perte d'inhibition de contact.
- E. Capacité à induire l'angiogénèse.

**18. Les voies de transduction du signal :**

- A. Les voies de transduction du signal à l'intérieur d'une cellule sont nombreuses.
- B. Les voies de transduction du signal à l'intérieur d'une cellule peuvent s'entrecroiser.
- C. L'activation de la voie de transduction du signal débute par l'interaction d'un ligand avec un récepteur membranaire.
- D. La dimérisation du récepteur membranaire permet son autophosphorylation.
- E. La dimérisation des protéines de la cascade de transduction s'effectue généralement par phosphorylation.



**Annales Cancérologie Janvier 2017**  
**Epreuve de 1h sur Tablettes**

**20 QCM** (les QCM ne sont pas dans l'ordre et il manque le détail sur les 8 derniers, veuillez m'en excuser)

- 1) A propos de la clonalité des tumeurs, un clone est
  - Un groupe de cellules avec des anomalies différentes
  - Une tumeur ne comprend qu'un seul clone
  - La formation du clone se fait en plusieurs étapes
  - Des clones tumoraux différents peuvent constituer une seule et même tumeur
  - Chaque étape de la formation d'un clone correspond à un avantage sélectif.
  
- 2) Concernant la DACARBAZINE :
  - C'est un métabolite de la procarbazine
  - Se dégrade en azahypoxanthine
  - Est instable en milieu alcalin
  - Est instable en milieu acide
  - Est sensible à la lumière
  
- 3) Concernant l'OXALIPLATINE :
  - S'hydrolyse en libérant du cisplatine
  - S'hydrolyse en libérant du diaminocyclohexane
  - Ce complexe libère un métabolite neurotoxique
  - Ce complexe libère un métabolite néphrotoxique
  - N'est administrable qu'en voie orale
  
- 4) Concernant la MITOXANTHRONE :
  - Son mécanisme d'action est identique à la mitomycine C
  - Son mécanisme d'action est identique aux anthracyclines antitumorales
  - Elle s'intercale dans l'ADN double brin
  - Elle empêche la formation du complexe de clivage ADN-Topo-isomérase 2
  - Elle induit des coupures irréversibles de l'ADN double brin
  
- 5) Précurseur du 5FU ? :
  - Cette molécule résiste à la métabolisation
  - Cette molécule subit une activation par des kinases tissulaires
  - Cette molécule est un métabolite du 5FU
  - Cette molécule est un précurseur du 5FU
  - Cette molécule libère un inhibiteur de thymidylate synthase
  
- 6) Pharmacognosie
  - La podophylline est un des constituants de la podophyllotoxine
  - La picropodophyllotoxine qui présente un cycle lactonique fusionné en cis par rapport au cycle adjacent est un cytotoxique très actif
  - La podophyllotoxine est généralement extraite d'un podophylle indien *Podophyllum Emodi*
  - La podophyllotoxine comporte un cycle lactonique très tendu car fusionné en trans par rapport au cycle adjacent
  - La podophyllotoxine se transforme en milieu basique en picropodophyllotoxine

7) Les epipodophyllotoxines

- Sont des cytotoxiques qui agissent surtout par déstabilisation du complexe clivable avec intercalation dans l'ADN
- Sont obtenues par épimérisation d'un carbone chiral (C9-OH) de la podophyllotoxine
- Peuvent être extraites du podophylle américain peltatum
- Sont obtenues par glucosilation d'un hydroxyl (C9-OH) de la podophyllotoxine
- Sont obtenues par cétylation d'un glucoside préalablement ajouté à la podophyllotoxine

8) Les oncogènes

- Leur mutation correspond à une perte de fonction
- Sont activés principalement sur les cellules cancéreuses.
- Il existe des oncogènes viraux
- L'insertion dans une protéine rétrovirale permet une amplification génique
- Les oncogènes codent pour des récepteurs aux facteurs de croissance.

9) Quels sont les bioprécurseurs du 5FU administrable par Voie Orale ?

- Capécitabine
- Gemcitabine
- Fludarabine
- Flumazénil
- Tegafur

10) A propos de la Fotémustine

- Elle est hydrolysée en produits inactivés
- Elle a une activation métabolique oxydative
- Elle se comporte comme un donneur de NO
- C'est un élément bioisostère de l'alanine
- Elle fait partie du groupe des nitrosourées lipophiles

11) A propos de l'oncogénèse quelle est LA bonne réponse ?

- L'ordre des 4 étapes sont : promotion, initiation, progression, dissémination
- La promotion correspond à une invasion locale
- La dissémination correspond aux métastases à distance
- La progression correspond aux métastases à distance.

12) A propos de l'Erlotinib

- Il est administré par voie injectable
- Il ne présente aucun risque d'interactions
- Il est très bien toléré
- Il peut provoquer des diarrhées gênantes
- On peut avoir recours aux dermocorticoïdes ou à la doxy lors de son utilisation.

13) Bevacizumab

14) Prise en charge cancers colorectaux (protocoles)

15) Gènes suppresseurs de tumeurs

16) Schéma cycle cellulaire avec Cdk cycline

17) Angiogenèse (avec questions sur cellules de pointes et cellules de tige)

18) Marqueurs tumoraux et surveillance thérapeutique

19) Gefetinib

20) Dosage marqueurs tumoraux au laboratoire

## Cas clinique : 15 questions

Madame T. 55 ans, ménopausée depuis 5 ans découvre une tumeur au sein gauche par autopalpation. Elle mesure 3 cm est s'accompagne d'adénopathie axillaire homolatérale. La cytologie confirme l'adénocarcinome. Le bilan d'extension est négatif. Elle subit un curetage axillaire. La biopsie révèle un carcinome canalaire infiltrant de 2,7 cm de diamètre. Le grade est SBP III (2,3,3). Les récepteurs aux oestrogènes sont présents ainsi que les récepteurs à la progestérone. Elle est HER 2 négative. Le curetage donne 3/10 ganglions envahis.

1) Quels sont les facteurs pronostics

- âge de survenue
- statut des récepteurs hormonaux
- taille
- envahissement ganglionnaire
- statut HER2

2) Par quel examen s'effectue le bilan d'extension

- mammographie
- mise en évidence d'un écoulement
- dosage de AFP ( $\alpha$  foeto protéine)
- palpation
- Tomodensitométrie

3) Quel est le TNM

- T2N2M0
- T0N0M0
- T0N2M1
- T4aN0M0
- T4aN0M1

4) Comment se caractérise le SBR

- par la quantité de récepteurs hormonaux
- par le pléomorphisme nucléaire
- par les différences tubuloglandulaires
- par le nombre de cellules dans le champ microscopique
- par le nombre de mitoses dans le champ microscopique

5) Quels sont les facteurs de risque

- présence du gène BRCA
- grossesse entre 20 et 30 ans
- obésité post ménopause (IMC>30)
- règles précoces (<12 ans)
- mastopathies proliférantes

6) Quel est le premier cancer en France en ce qui concerne l'incidence

- colorectal
- sein
- bronche
- mélanome

- prostate

7) Quel est le premier cancer en France en ce qui concerne la mortalité

- pancréas
- sein
- prostate
- bronche
- colorectal

8) Quel traitement peut être proposé à cette patiente en post chirurgie

- chimiothérapie adjuvante
- chimiothérapie néo-adjuvante
- hormonothérapie adjuvante
- radiothérapie adjuvante
- thérapie ciblée de type ITK

9) Elle est mise sous hormonothérapie adjuvante. Quel est le schéma thérapeutique

- anti-aromatase pendant 5 ans
- anti-oestrogènes pendant 2 ans puis anti-aromatase pendant 3 ans
- anti-oestrogènes pendant 3 ans puis anti-aromatase pendant 2 ans
- anti-oestrogènes pendant 5 ans
- anti-oestrogènes pendant 10 ans

10) Quel est le protocole de chimiothérapie

- 5 FU
- Epirubicine
- Ciclophosphamide
- Pemetrexed
- Cytarabine

11) Donner la DCI d'un anti-aromatase non stéroïdien

12) Donner la DCI d'un anti-oestrogènes

13) Quels sont les effets secondaires de l'Epirubicine

- neutropénie
- douleur angineuse
- douleur articulaire
- insuffisance cardiaque
- rash cutané

14) Quels sont les effets secondaires du 5FU

- neutropénie
- douleur angineuse
- douleur articulaire
- insuffisance cardiaque
- rash cutané

15) Concernant le NGS (Séquençage de Nouvelle Génération). On réalise un NGS ADN exome de la tumeur de cette patiente

- le NGS ne détecte que les mutations acquises
- le NGS ne détecte que les mutations sur les oncogènes
- le NGS ne détecte que les mutations sur les gènes suppresseurs de tumeur
- avec le NGS les mutations introniques sont rendues détectables
- on ne pourra trouver une mutation qu'en comparant le NGS de l'exome avec le NGS de l'ADN constitutionnel de la patiente

1) Lequel vrai?

- Cette mutation ponctuelle de la DHFR ne permet pas l'inhibition de l'activité enzymatique par le méthotrexate
- Cette mutation ponctuelle de la DHFR confère une perte d'activité enzymatique
- Une mutation de la dihydrofolate réductase (DHFR) est responsable d'une résistance au 5FU
- La diminution du transporteur des folates induit une résistance au méthotrexate

2) Laquelle vraie?

- Ce type de résistance conduit à l'échec de la chimiothérapie intraveineuse anticancéreuse

- Le principal type de ces résistances, la protéine P codée par le gène MDR
- Cette résistance est dite croisée
- La Multi-Drug Resistance est le seul mécanisme impliqué
- La résistance MDR peut être réversible avec certains médicaments notamment Verapamil

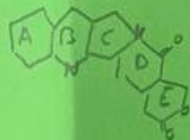
3) Un restaurateur de l'immunité anti tumorale peut être obtenu:

- En injectant des cytokines telles que l'IFN $\alpha$  et l'IL2
- En stimulant les points de contrôle immunitaire (PD1 et CTLA4)
- En bloquant les points de contrôle immunitaire
- En injectant des cytokines telles que l'IL10 et TGF $\beta$
- En bloquant la phagocytose des cellules tumorales par les macrophages ou les cellules dendritiques

4) A propos des oncogènes

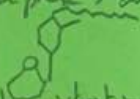
- Les translocations chromosomiques aboutissent à la fusion de gènes et créent un mode d'activation oncogénique d'origine endogène
- Les fusions protéiques codées par les oncogènes comprennent la répartition de l'ADN
- Un oncogène peut être activé par translocation chez un animal d'un promoteur fort
- L'amplification génique constitue un mode d'activation oncogénique d'origine exogène
- Les fusions protéiques codées par les oncogènes interviennent généralement dans la transduction du signal mitogénique

5) La molécule antimitotique (la camptothécine)



- possède un noyau quinoléinique
- est un inducteur de la topoisomérase I
- est un alcaloïde bis-indolique
- la présence d'un cycle lactonique E est neutre au regard de son activité antitumorale
- est active sur les cellules en phase S du cycle

6) La capecitabine:



peut nécessiter la co-administration de polymère de calcium

- est une prodrogue
- bloque la ribonucleotide réductase par un mécanisme rétrocontrôle négatif
- fait partie des fluoropyrimidines
- est active par voie orale

7) concentrer les effets toxiques des anti-cancéreux

- la toxicité vésicale du cyclophosphamide peut être prévenue par l'administration de MESNA, Mercapto éthane thio sulfate
- la toxicité des sels de platine est due à un métabolite toxique l'acétoilime
- il est possible de prévenir la tox des sels de platines par l'administration d'anti-folate
- les sel de platine sont néphrotoxique
- Le méthotrexate est néphrotoxique

8) A propos de P53:

mutator P53 peuvent être responsable de cancers

La protéine P53 est le facteur de transcription d'un gène codant une cycline

CKI

La protéine P53 est une CKI

La protéine P53 doit être phosphorylé pour être active

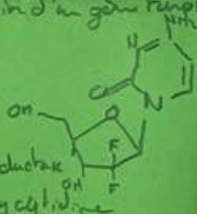
9) Les anticorps ciblant les points de contrôle immunitaire (CTLA4 et PD1) restaurent la réponse immunitaire antitumorale

- a restaurer l'expression de CMH par les tumeurs
- a bloquer les signaux inhibiteurs qui  $\ominus$  activent LT
- a stimuler  $\oplus$  activent LT
- a  $\uparrow$  auto prolife et adhésives
- a restaurer l'expression d'un gène tumoral

10)

11) molécule M suivante

- inhibiteur ribonucléase reductase
- bio isomère de la desoxycytidine
- précurseur 5FU
- inhibiteur dihydrofolate - reductase
- gemcitabine



15) protocole chimio perm's suivant cancer klm

FU etoposide cisplatine

FU épirubicine cisplatine

FU épirubicine cyclophosphamide

acide folique FU oxalipatine

FU épirubicine cyclophosphamide puis docétaxel

16) agénésis 5 étapes pour nouveau système ordre?