

Année : 2022 - 2023

Session 1 - Semestre 2

Diplôme : *Master 1 Sciences et Santé*
 Master 1 Sciences du Médicament

UE: Pharmacologie

Professeur: Dr Matthieu Grégoire

Durée de l'épreuve: 1h

Date de l'épreuve: 11 mai 2023

Documents autorisés: Aucun

CONSIGNES EXAMENS UNE FOIS EN SALLE

LE SUJET COMPORTE 4 PAGES. EN CAS D'ANOMALIE, VEUILLEZ AVERTIR LE SURVEILLANT DES LE DEBUT DE L'EPREUVE. AUCUNE RECLAMATION NE SERA ADMISE PAR LA SUITE.

VOUS DEVEZ :

- Éteindre votre téléphone portable et le mettre dans votre sac,
- Avoir les oreilles découvertes (interdiction d'utilisation d'oreillettes),
- Déposer votre sac sous votre chaise,
- Reporter votre anonymat sur les copies et les intercalaires,
- Émarger la liste d'appel au moment de la remise des copies à la sortie de l'épreuve.

IL EST INTERDIT DE :

- Sortir de la salle avant la fin de la première heure de composition,
- Mettre un signe distinctif sur la copie,
- D'utiliser d'autres brouillons et/ou copies que ceux distribués.

Sujet : Prise en charge pharmacologique d'un patient complexe pour une récurrence de cancer colorectal au stade métastatique.

Vous prenez en charge un patient dans le cadre du traitement de son cancer colorectal métastatique en récurrence. La première ligne envisagée associe de l'acide folinique, du 5-fluorouracile, de l'oxaliplatine et du cetuximab, un anti-EGFR.

Question 1 :

En se basant sur la nomenclature, que pouvez-vous dire à propos du cetuximab ? (2 pts)

Les résultats du génotypage de la tumeur vous reviennent rapidement et montrent une mutation appelée BRAFV600E qui entraîne une activation constitutive de la kinase BRAF.

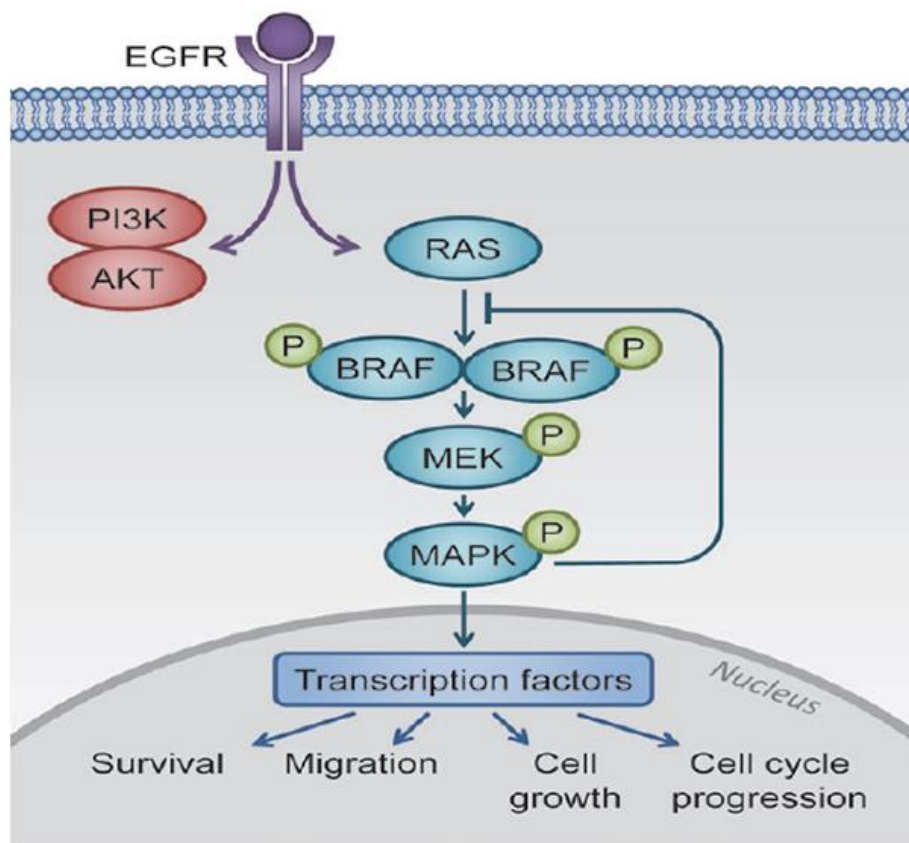


Figure 1 : Cascade de transduction du signal de l'EGFR.

Question 2 :

En vous appuyant sur la **Figure 1**, quel est l'impact potentiel de cette mutation BRAFV600E sur l'efficacité du cetuximab ? Expliquer. (2 pts)

Etant donné la présence de cette mutation, vous choisissez finalement d'inclure votre patient dans un essai de phase III évaluant une bithérapie cetuximab-encorafenib (LGX818) comparativement à la chimiothérapie de référence. L'encorafenib (LGX818) est un inhibiteur sélectif des kinases mutées BRAFV600.

Question 3 :

Par quel mécanisme l'encorafenib inhibe-t-il les kinases? (1 pt)

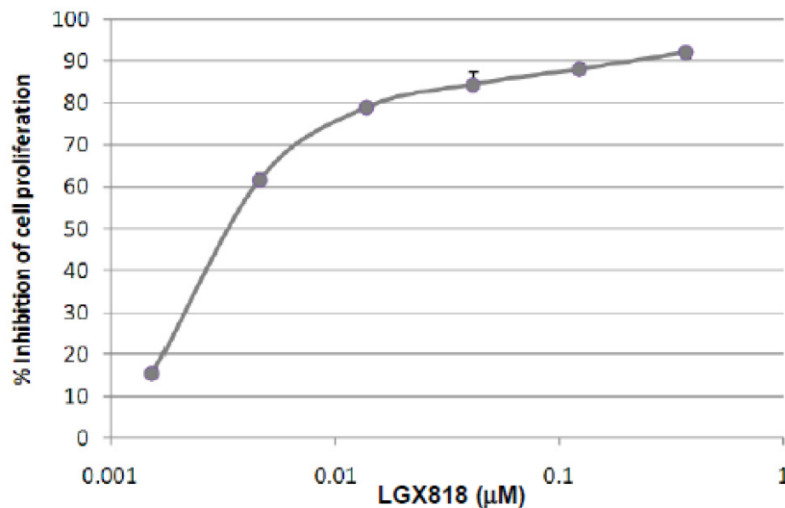


Figure 2 : Effet antiprolifératif de l'encorafenib (LGX818) sur une lignée cellulaire de cancer colorectal porteur de la mutation BRAFV600E.

Question 4 :

En vous appuyant sur la **Figure 2**, donner une valeur approximative de l'EC50 de l'encorafenib sur les tumeurs porteuses de BRAFV600E. (2 pts)

A titre de comparaison, le vemurafenib, un autre inhibiteur de BRAFV600, a une EC50 de 1.2 μM sur les tumeurs colorectales porteuses de BRAFV600E.

Question 5 :

Justifier l'utilisation de l'encorafenib plutôt que du vemurafenib dans cet essai de phase III. (2 pts)

Avant d'inclure votre patient dans l'essai, vous relisez le protocole. C'est un essai de supériorité, randomisé, en double aveugle avec une puissance de 70%.

Question 6 :

Quel est le risque principal que vous identifiez dans cet essai ? Expliquer. (2 pts)

Question 7 :

Décrivez, sous forme de tableau, les principales phases des essais cliniques. (3pts)

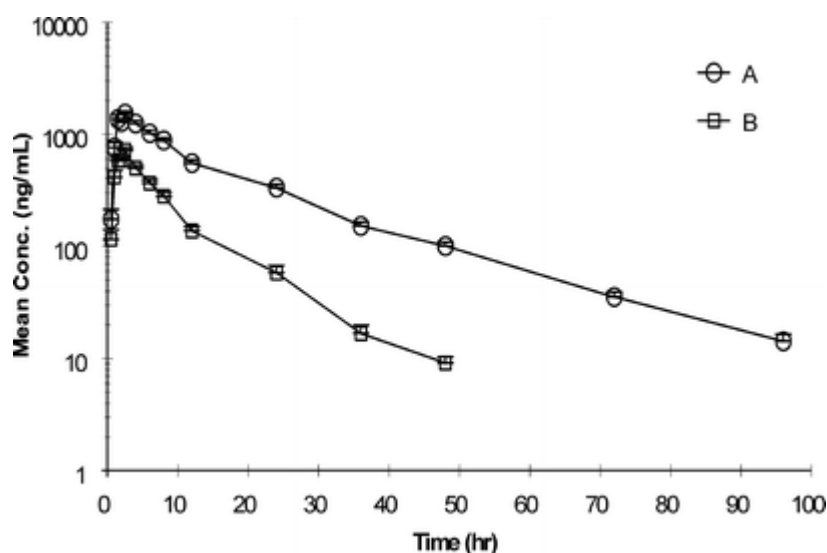


Figure 3 : Concentrations plasmatiques d'encorafenib associé (B : carrés) ou non (A : cercles) à la rifampicine.

Question 8 :

En vous appuyant sur la **Figure 3**, que pouvez-vous dire sur le métabolisme de l'encorafenib ? (2 pts)

Question 9 :

Citez une autre classe de médicament ayant le même effet que la rifampicine sur le métabolisme. (2 pts)

Votre patient est traité au long cours pour un VIH par 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (abacavir et lamivudine) associés à un inhibiteur de la protéase (darunavir) boosté avec du ritonavir.

Question 10 :

Vous semble-t-il opportun d'initier l'encorafenib chez ce patient ? Expliquer. (2 pts)