

Année : 2021 - 2022

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: 19 mai 2022

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 : Pharmacologie des médicaments du COVID-19

Actuellement il existe plusieurs médicaments développés pour le traitement des adultes atteints de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) ne nécessitant pas de supplémentation en oxygène et présentant un risque accru d'évolution vers une forme sévère. Nous allons aborder les problématiques pharmacologiques associées à ces médicaments en nous appuyant, en partie, sur des figures tirées d'articles scientifiques.

Le nirmatrelvir (également appelé PF-07321332) est un antiviral agissant comme inhibiteur de la protéase 3C-like des coronavirus. Il est distribué sous forme d'une combinaison nirmatrelvir/ritonavir.

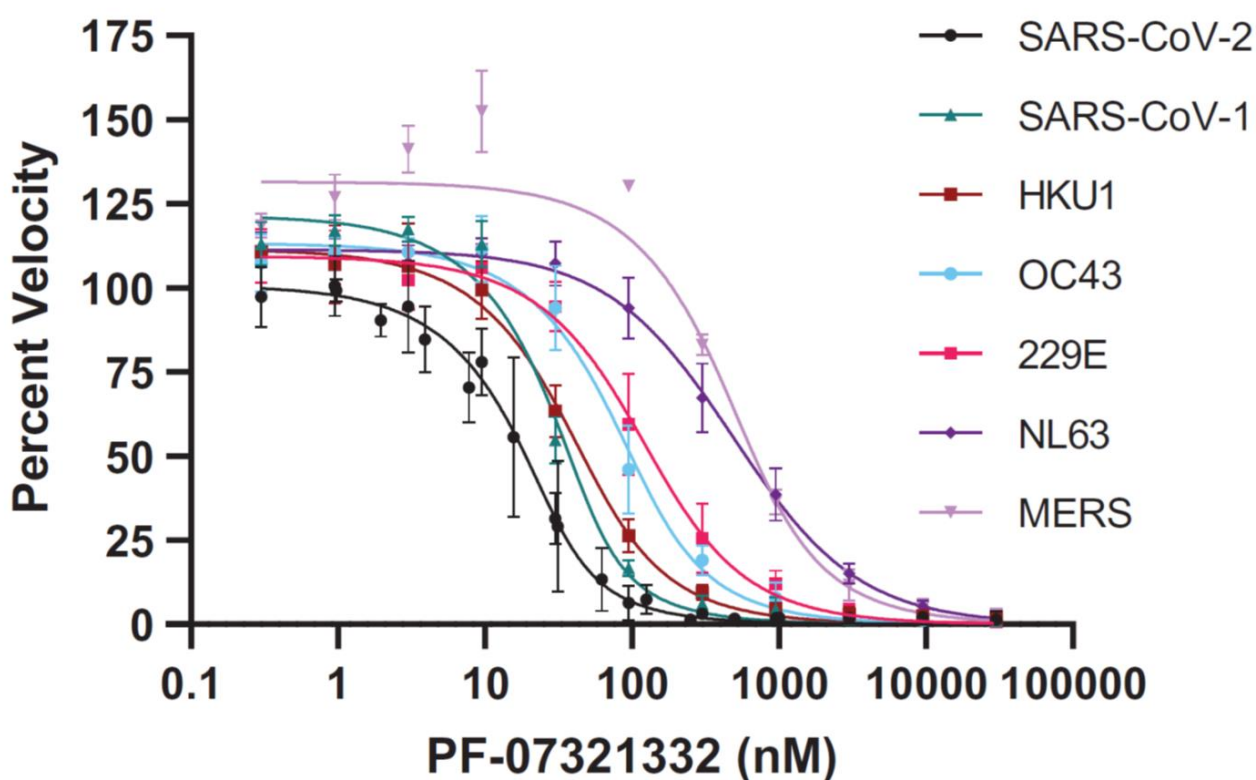


Figure 1 : Activité antivirale du PF-07321332. Le PF-07321332 est un puissant inhibiteur de l'activité protéolytique de la protéase 3C-like des coronavirus. Les données présentées sont la moyenne \pm écart-type de trois expériences indépendantes. Tiré de Owen *et al.* Science 2021.

Question 1 : En se basant sur la Figure 1, estimez approximativement la CE50 du PF-07321332 sur le SARS-CoV-2. (1 pts)

Question 2 : Le PF-07321332 vous semble-t-il plus intéressant pour traiter une infection par le SARS-CoV-2 ou pour traiter une infection par le MERS (un autre coronavirus) ? Argumentez. (1 pts)

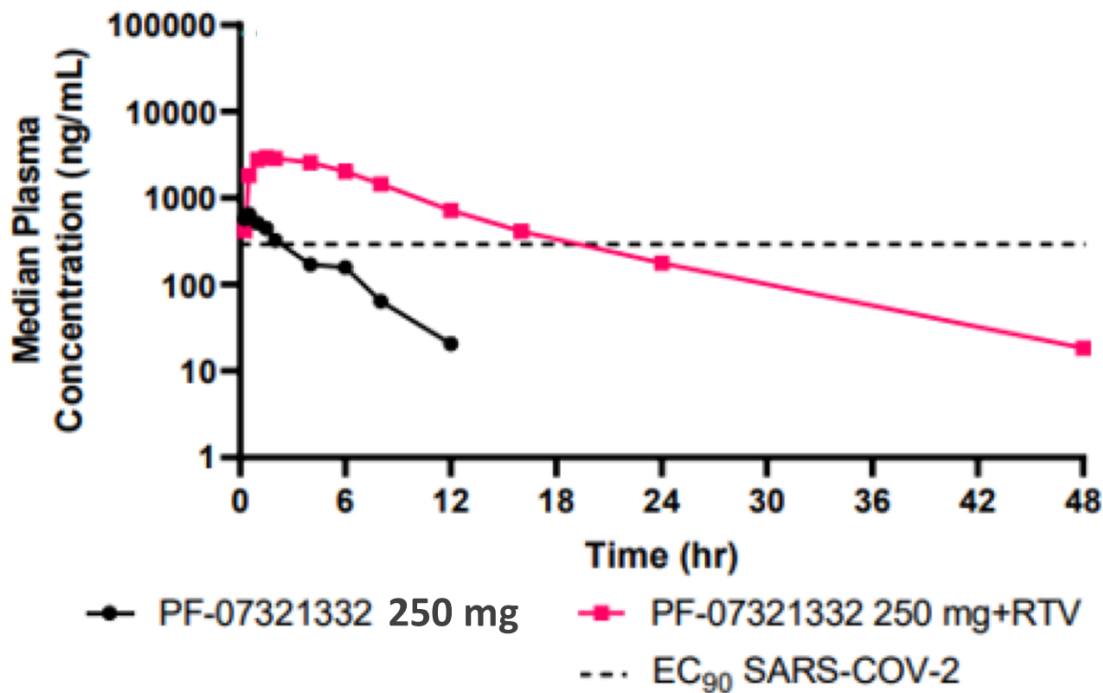


Figure 2 : Pharmacocinétique sur 48h d'une prise unique de PF-07321332 seul ou associé au ritonavir (RTV).

Question 3 : En se basant sur la Figure 2, quelle hypothèse pouvez-vous faire concernant le métabolisme du PF-07321332 ? (2 pts)

Question 4 : Comme évoqué ci-dessus, le PF-07321332 est systématiquement associé au ritonavir. Quelle est l'utilité du ritonavir dans cette combinaison ? (2 pts)

Question 5 : Citez une autre classe de médicament ayant le même effet que le ritonavir sur le métabolisme. (1 pt)

Question 5 : Le ritonavir a également un effet sur la Pg-p. Décrivez, en quelques phrases, la classification et le rôle de la Pg-p. (2 pts)

Question 6 : Les patients greffés d'organes sont des patients à risque de COVID-19 sévère car ils sont traités par immunosuppresseurs et sont donc particulièrement immunodéprimés. L'utilisation du PF-07321332/ritonavir est compliquée chez eux. Pourquoi ? (1 pts)

Pour les patients ne pouvant pas être traités par le PF-07321332/ritonavir à cause des contre-indications, il est possible d'utiliser une combinaison de 2 médicaments qui ciblent la protéine *spike* du virus : le tixagévimab et le cilgavimab.

Question 7 : Quel est le mécanisme d'action de ces 2 médicaments ? (1 pts)

Question 8 : Décrivez, sous forme de tableau, les particularités pharmacocinétiques de ces médicaments comparées à celles des médicaments « classiques ». (3 pts)

Avant leur commercialisation, tous ces médicaments ont été évalués au cours d'essais cliniques

Question 9 : Décrivez, sous forme de tableau, les principales phases des essais cliniques. (4 pts)

Question 10 : Indiquez quels sont les paramètres permettant de calculer les effectifs nécessaires dans les essais cliniques de phase 3. (2 pts)