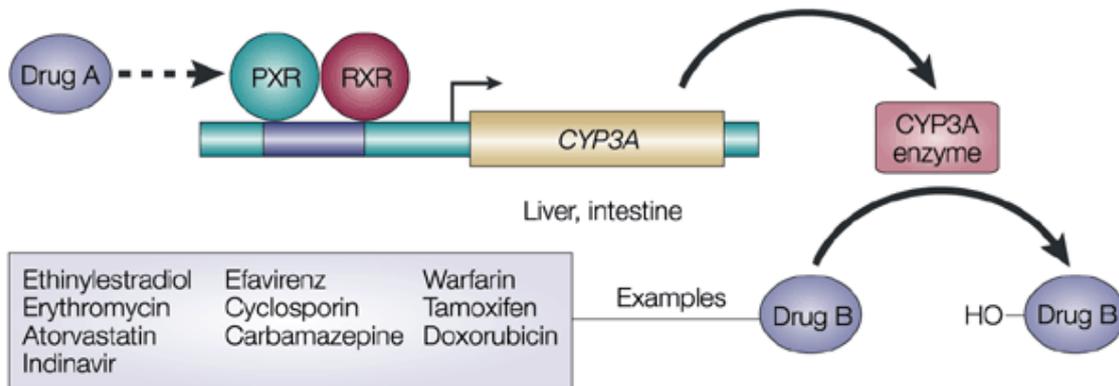


**Question 2 (copie rose):**

**1<sup>ère</sup> partie (6.5 pts)**

Le ritonavir (NORVIR®) et le cobicistat (TYBOST®, non commercialisé en France) sont 2 molécules utilisées comme potentialisateurs pharmacocinétiques des thérapeutiques antirétrovirales pour leurs effets inhibiteurs compétitifs sur les cytochromes et certains transporteurs membranaires comme la Pgp.

Voici une série de figures tirées d'articles scientifiques permettant d'en savoir plus sur les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du ritonavir et du cobicistat.



Nature Reviews | Drug Discovery

**Figure 1:** Mécanisme moléculaire de l'induction enzymatique des cytochromes. Une molécule A se lie au récepteur intranucléaire PXR qui vient former un hétérodimère avec le récepteur aux rétinoïdes RXR. Cet hétérodimère vient se fixer sur un promoteur qui active la transcription d'un certain nombre de gènes (dont celui des cytochromes 3A). Cette induction enzymatique peut par la suite entraîner l'augmentation du métabolisme des substrats des cytochromes (molécule B).

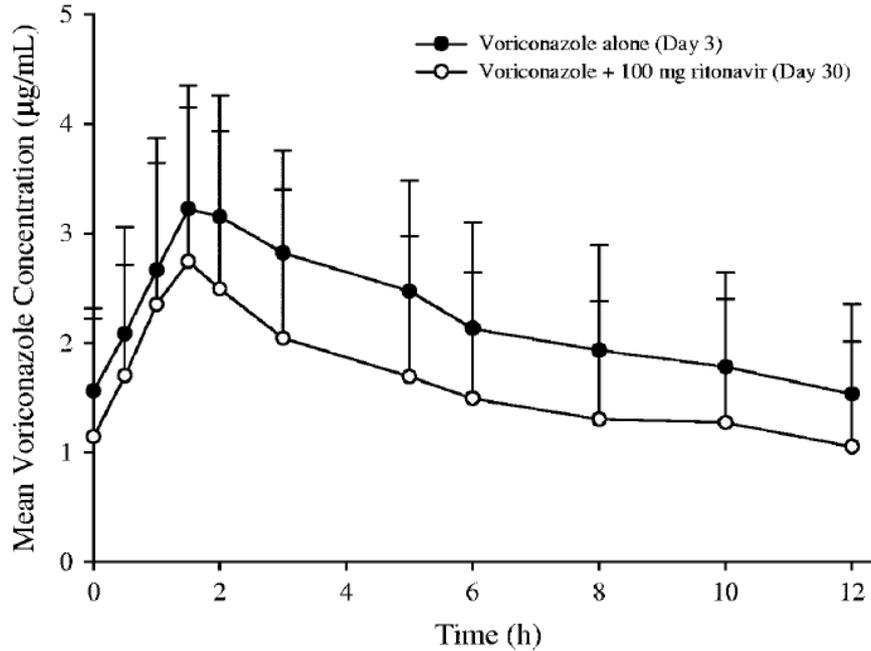
1/ Citer 3 inducteurs des cytochromes 3A. (1 pt)

	IC <sub>50</sub> (μM)	
	ritonavir	cobicistat
Cytochrome		
CYP1A2	>25	>25
CYP2B6	2.9	2.8
CYP2C8	2.8	>25
CYP2C9	4.4	>25
CYP2C19	>25	>25
CYP2D6	2.8	9.2
CYP3A4	0.11	0.15
Transporter		
P-gp	>20	36
BCRP	>20	59
OATP1B1	2.05	3.5
OATP1B3	1.83	1.88
MATE1	1.34	1.87
MATE2-K	>20	33.5
OAT1	>20	>100
OAT3	8.46	>100
OCT2	~20	14
PXR activation <sup>a</sup>	51%	10%

**Figure 2:** Concentrations inhibitrices 50 (IC<sub>50</sub>) du ritonavir et du cobicistat sur un panel de cytochromes et transporteurs et pourcentage d'activation du récepteur intranucléaire PXR.

2/ A partir de ces 2 premières figures, laquelle de ces 2 molécules vous paraît être le meilleur potentialisateur du cytochrome 3A4? Justifier (1 pt). Sachant que la dose de ritonavir utilisée en pratique courante est de 100 mg, quelle dose cobicistat proposeriez-vous? (0.5 pt)

3/ Rappeler à quelle famille de transporteur membranaire appartient la P-gp (0.5 pt). Quelle est l'autre grande famille de transporteur membranaire? (0.5 pt)



**Figure 3:** Cinétique du voriconazole sur 12h après une prise *per os* seul ou avec du ritonavir.

4/ Sachant que le voriconazole est métabolisé de manière préférentielle par le cytochrome 2C19, quelles hypothèses sont susceptibles d'expliquer les résultats de la figure 3? (1 pt)

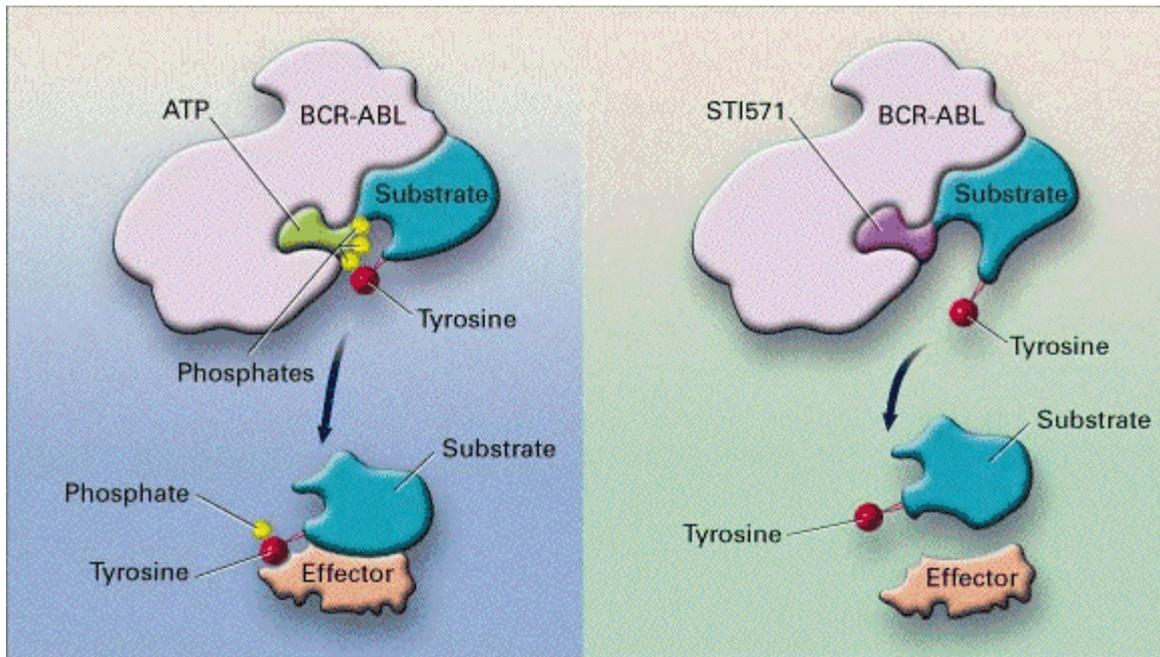
5/ En s'appuyant sur les figures précédentes, quel serait selon vous l'impact du cobicistat sur la pharmacinétique du voriconazole comparé à celui du ritonavir. (1 pt)

6/ Conclure en résumant les caractéristiques pharmacodynamiques du ritonavir et du cobicistat sur les cytochromes et les transporteurs membranaires (1 pt).

### 2ème partie (3.5 pts)

Les inhibiteurs de tyrosine kinase sont des molécules utilisées depuis plusieurs années en oncologie. Leur chef de file est l'imatinib ou STI571 (GLIVEC®). Cette molécule a révolutionné le traitement de la leucémie myéloïde chronique. D'autres molécules comme le nilotinib (TASIGNA®) sont actuellement utilisées.

Voici une série de figures tirées d'articles scientifiques permettant d'en savoir plus sur les caractéristiques pharmacologiques des inhibiteurs de tyrosine kinase.



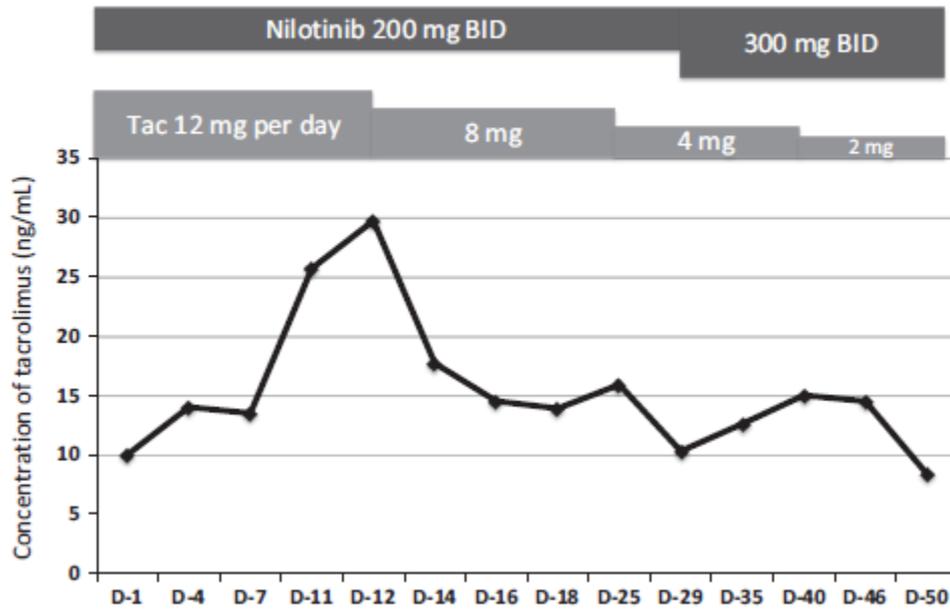
**Figure 4**

7/ Quelle légende, expliquant le mécanisme d'action du STI571, donneriez-vous à la figure 4? (1 pt)

Kinase inhibition	Sunitinib (IC <sub>50</sub> , nmol/L)	Motesanib (IC <sub>50</sub> , nmol/L)	Sorafenib (IC <sub>50</sub> , nmol/L)	Vandetanib (IC <sub>50</sub> , nmol/L)
VEGFR-1	2	2	--	1,600
VEGFR-2	4	3	90	40
VEGFR-3	17	6	20	110
PDGFR- $\alpha$	69	84	--	--
PDGFR- $\beta$	39	--	57	1,100
Raf	--	91	6	--
c-Kit	1	8	68	>20,000
FLT3	8	--	58	--
EGFR	>10,000	>3000	>10,000	500
RET	224	59	47	130

**Figure 5: Concentration inhibitrice 50 (IC<sub>50</sub>) de 4 inhibiteurs de tyrosine kinase utilisés en oncologie.**

8/ Lequel des 4 inhibiteurs de tyrosine kinase présentés dans la figure 5 vous semblerait être le plus efficace pour traiter une tumeur dont le développement dépend directement de l'activité de c-Kit, récepteur à activité tyrosine kinase connu comme étant un pro-oncogène? (1 pt)



**Figure 6:** Concentrations de tacrolimus après introduction du nilotinib à J0 (D-0). Les posologies de ces 2 molécules sont indiquées au-dessus du graphique.

9/ Sachant que le tacrolimus est un immunosuppresseur métabolisé par les cytochromes 3A, que pouvez-vous dire à propos de l'association du nilotinib et du tacrolimus? (1 pt)

10/ Grâce à quel outil pharmacologique, les auteurs ont-ils détecté et se sont-ils adaptés à ce cas de figure (0.5 pt)