

Question 2 (copie verte):

1^{ère} partie: Intégration scientifique (7 pts)

Le clopidogrel (PLAVIX®) est un antiagrégant plaquettaire de la famille des thienopyridines indiqué en prévention des événements thrombotiques. Il agit par antagonisme du récepteur plaquettaire à l'adénosine diphosphate P2Y12.

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

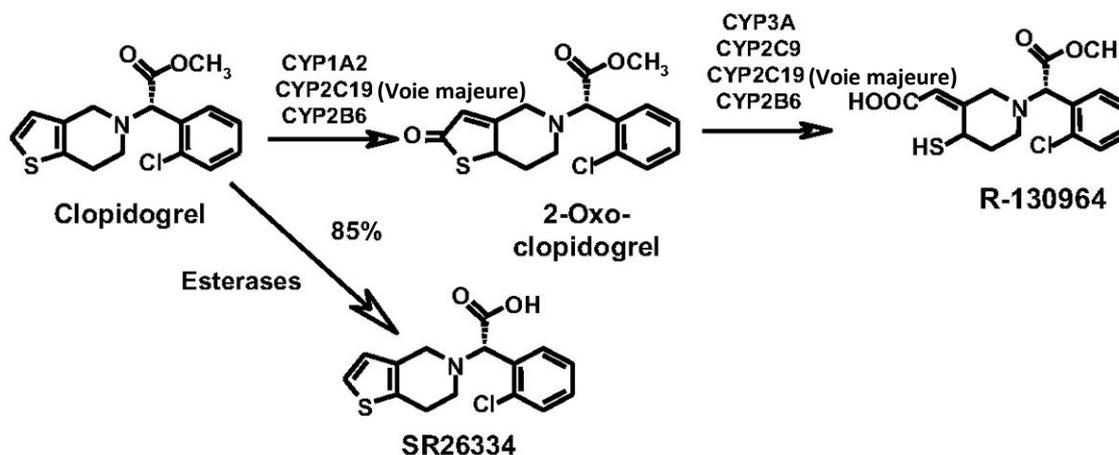


Figure 1: Principales voies de métabolisation du clopidogrel.

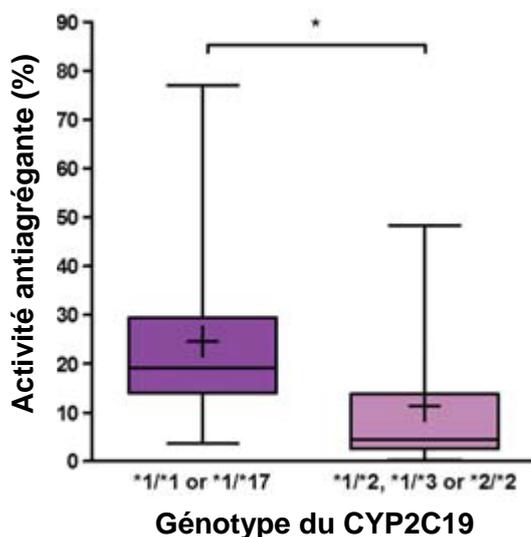


Figure 2: Activité antiagrégante plaquettaire du clopidogrel en fonction du génotype du CYP2C19 (*1 et *17 sont des allèles conférant un phénotype de métaboliseur rapide alors que *2 et *3 sont des allèles conférant un phénotype de métaboliseur lent).

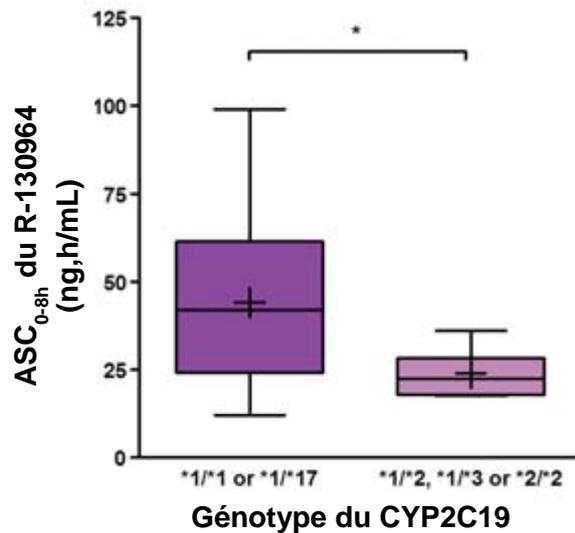


Figure 3: Aire sous la courbe (ASC) du métabolite R-130964 en fonction du génotype du CYP2C19 (*1 et *17 sont des allèles conférant un phénotype de métaboliseur rapide alors que *2 et *3 sont des allèles conférant un phénotype de métaboliseur lent).

1/ A partir de ces 3 premières figures, que pouvez-vous dire à propos du mode d'action du clopidogrel? (1.5 pt)

2/ Comment appelle-t-on ce type de médicament? (0.5 pt)

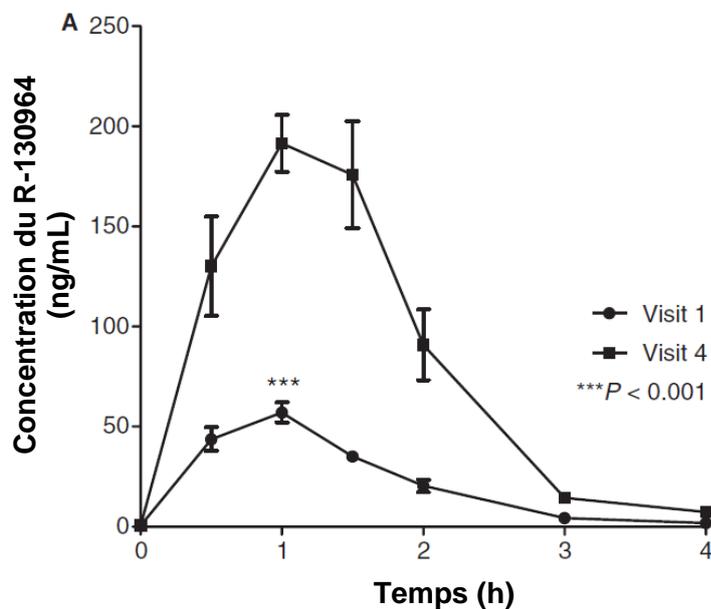


Figure 4: Concentrations du métabolite R-130964 en fonction du temps après administration de clopidogrel seul (visite 1) ou en association avec de la rifampicine (visite 4).

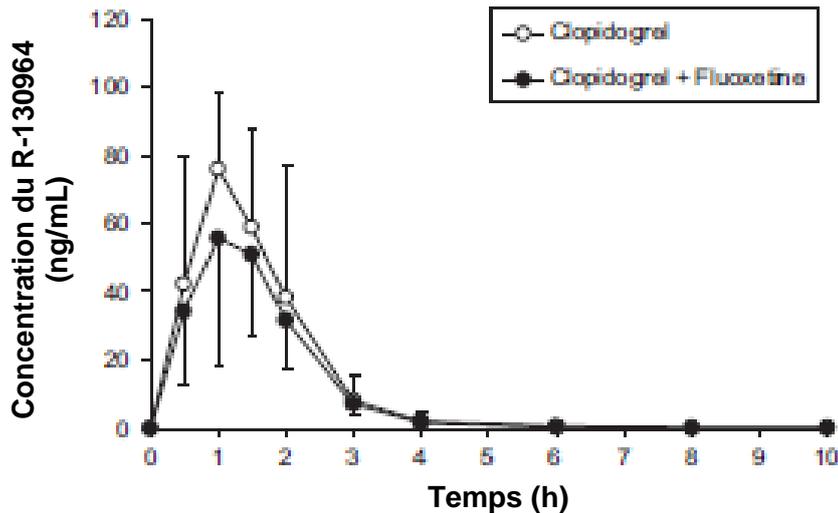


Figure 5: Concentrations du métabolite R-130964 en fonction du temps après administration de clopidogrel seul ou en association avec de la fluoxétine.

3/ A partir des figures 4 et 5, quelles hypothèses pouvez-vous faire concernant l'effet de la rifampicine et de la fluoxétine sur l'activité du CYP2C19? (1 pt)

4/ A partir des conclusions précédentes, quels sont les effets attendus de chacune de ces molécules sur l'effet antiagrégant du clopidogrel? (1 pt)

5/ En clinique, on observe régulièrement des saignements lorsque la fluoxétine est associée au clopidogrel. Comment expliquez-vous cette observation (1 pt)

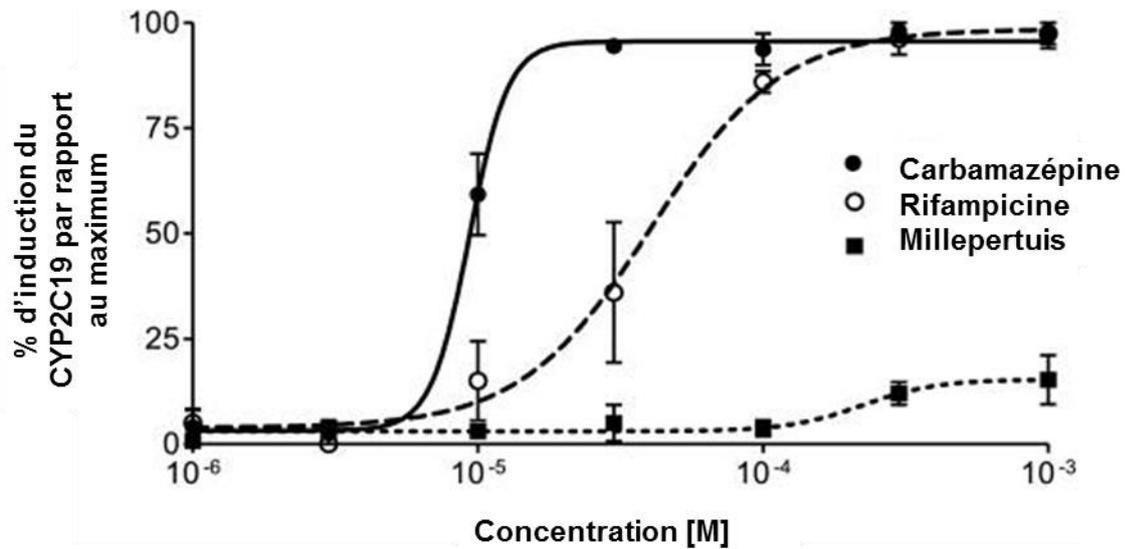


Figure 6: % d'induction du CYP2C19 en fonction des concentrations en carbamazépine, rifampicine et millepertuis.

6/ Définir la notion de CE50 et de Emax et comparer la puissance et l'efficacité des 3 molécules présentées dans la figure 6. (2 pts)

2^{ème} partie: Intégration clinique (3 pts)

7/ Quel risque encourrait un patient ayant pour génotype du CYP2C19 les allèles *1/*17 et étant traité conjointement par clopidogrel en prévention du risque thromboembolique et par carbamazépine pour une épilepsie? (1 pt)

8/ En tant que pharmacologue, quelles solutions proposeriez-vous pour prévenir ce risque? (2 pts)