

UE Pharmacologie clinique

1^{ère} partie (14 pts)

Une jeune femme de 29 ans allogreffée du rein et maintenue par un traitement immunosuppresseur composé de 5 mg de tacrolimus par 24h, 1440 mg de mycophénolate par 24h et 4 mg de prednisolone par 24h parfaitement équilibré depuis 18 mois présente un dosage de tacrolimus soudainement très élevé à 22,6 ng/mL (norme entre 5 et 10 ng/mL) dans le cadre de son suivi thérapeutique pharmacologique de routine.

Question 1: Quelles sont les indications classiques du suivi thérapeutique pharmacologique? (2 pts)

Faible marge thérapeutique, pas de marqueurs PD, variabilité PK, observance

Aucun changement de style de vie n'est signalé par la patiente excepté une consommation d'un à deux pamplemousses par jour depuis quelques semaines.

Question 2: En supposant que le pamplemousse soit responsable de l'augmentation des concentrations de tacrolimus, expliquer sous forme de schéma le mécanisme majoritaire pouvant expliquer cette interaction en précisant la voie métabolique d'élimination du tacrolimus. (2 pts)

Inhibition compétitive des cytochromes P450 3A

Question 3: Citer 3 molécules présentant potentiellement le même effet que le pamplemousse sur les concentrations de tacrolimus et 3 molécules ayant l'effet inverse (baisse des concentrations). (3 pts)

Macrolide, antiprotéase, azolés/rifampicine, millepertuis, efavirenz, carbamazépine...

La figure suivante permet d'en savoir plus sur l'action d'un composé issu du pamplemousse, la naringine, sur le fonctionnement de la glycoprotéine P (P-gp). Le talinolol est un substrat exclusif de la P-gp et son niveau de recapture permet d'estimer l'activité de ce transporteur.

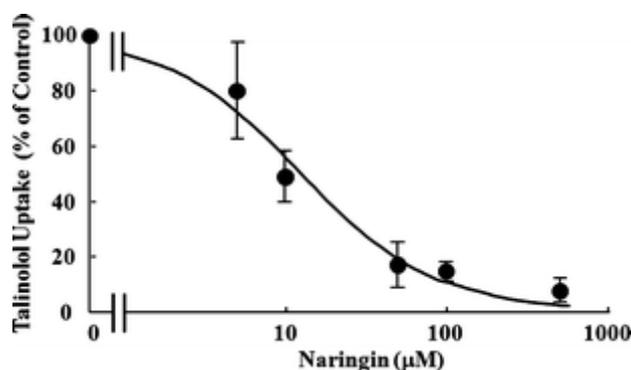


Figure 1: Effet inhibiteur de la naringine sur la recapture du talinolol par la P-gp. Les données sont représentées par la moyenne +/- l'écart type.

Question 4: Sachant que la concentration inhibitrice 50 (CI50) du vérapamil sur la P-gp est de 3 μM , indiquer quelle molécule entre le vérapamil et la naringine est la plus puissante. Justifier. (2 pts)

Vérapamil plus puissant, CI50 de la naringine 10 μM

Question 5: Indiquer à quelle famille de transporteur appartient la P-gp et quel est son rôle physiologique et l'impact potentiel sur les concentrations de tacrolimus. Quelle est l'autre famille de transporteur (3 pts)

ABC, transporteur d'efflux/SLC

Après concertation avec son nephrologue, la patiente décide finalement d'arrêter le pamplemousse. Les concentrations de tacrolimus reviennent à la normale au bout d'une semaine.

Deux ans plus tard, le traitement par mycophénolate est substitué par de l'everolimus devant le risque tératogène potentiel chez cette patiente présentant un désir de grossesse.

Question 6: Préciser les changements pharmacocinétiques potentiellement observés en cours de grossesse. (2 pts)

Abs: diminu motilité, augm pH; distri: augm eau, aug lip, dimi albu; elim: augm elim rénale, modif elim hépato

2^{ème} partie (6 pts)

Concernant les essais cliniques,

Question 1: Indiquer, sous forme de tableau, les caractéristiques principales des 4 phases d'essai clinique. (3 pts)

Phase 1: volontaire sain, tolérance, PK

Phase 2: tolérance, activité, efficacité, patient, faible nombre, relation dose-effet

Phase 3: étude pivot, efficacité thérapeutique

Phase 4: post-marketing (tolérance, extension d'indication)

Question 2: A propos de la méthodologie des essais, expliquer quelles sont les différences entre l'intention de traiter et le per-protocole et à quels types d'essais ces façon d'analyser les résultats s'appliquent t'elles. (3 pts)

ITT: ts les patients, essais de sup, minimise les diff

PP: pas ts les patients, essais de non inf, max les diff