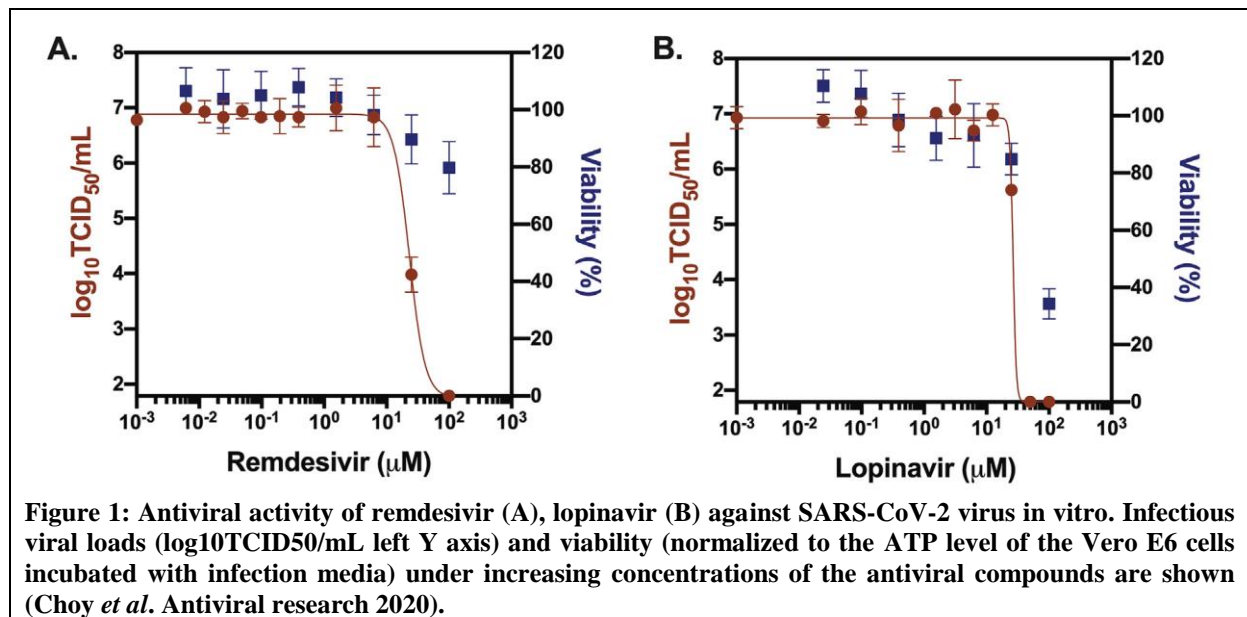


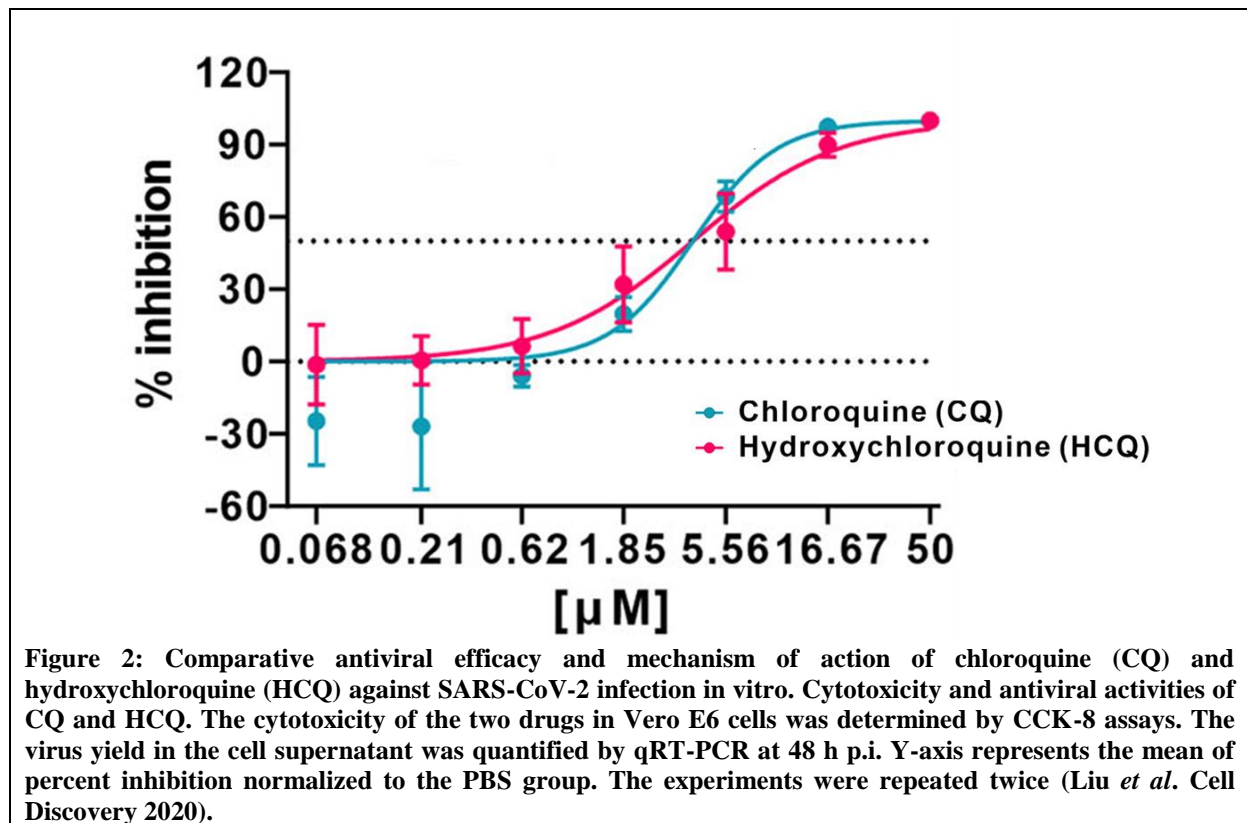
**Examen écrit – Master 1 Sciences et santé, UE de pharmacologie clinique
14 mai 2020 (14h-17h)**

Le SARS-CoV-2 est un virus qui a émergé à Wuhan en Chine, à la fin de l'année 2019 et la pandémie touche actuellement l'ensemble du globe. Plusieurs solutions thérapeutiques sont actuellement évaluées pour traiter le COVID-19 (la maladie relative à l'infection par le SARS-CoV-2). Parmi elles, le lopinavir couplé au ritonavir (inhibiteur de la protéase du VIH), le remdesivir (analogue nucléosidique de l'adénosine développé pour le virus Ebola) et l'hydroxychloroquine (dérivé de la quinine utilisé dans certaines affections chroniques inflammatoires et en infectiologie) sont l'objet d'un essai clinique baptisé DisCoVery. Pour cet examen, vous êtes dans le rôle d'un Professeur d'infectiologie dont l'objectif est de trouver des solutions thérapeutiques et de prendre en charge de façon optimale les patients hospitalisés dans son service.

Partie 1 : le rationnel théorique

Voici une série de figures issues d'articles traitant de l'activité *in vitro* des médicaments candidats au COVID-19:





Question 1 : A partir de ces figures, estimez les EC50 pour le remdesivir, le lopinavir et l'hydroxychloroquine. Laquelle de ces molécules vous semble la plus efficace *in vitro*? (3 pts)

Question 2 : Quelles sont les caractéristiques pharmacocinétiques qui permettraient à ces molécules d'atteindre l'EC50 *in vivo*? (2 pts)

Question 3 : Quel est l'intérêt de coupler le lopinavir avec du ritonavir? (1 pt)

Partie 2 : l'application clinique

Vous devez construire un essai clinique de phase 3, tel que Discovery, permettant de comparer le lopinavir/ritonavir, le remdesivir et l'hydroxychloroquine.

Question 4 : Décrivez les grands axes méthodologiques de l'essai que vous avez imaginé. (3 pts)

Une fois la mise en place de votre essai effectuée au sein de votre unité, vous commencez à inclure les premiers patients.

Le premier patient est un homme de 37 ans, schizophrène, diagnostiqué huit années auparavant et équilibré par un traitement par clozapine (200 mg matin et soir). Il est par ailleurs fumeur (32 paquets-année). En prévision de sa mise à l'isolement, vous vous renseignez sur le sevrage tabagique du patient schizophrène. Au cours de vos recherches vous analysez une figure tirée d'un article allemand assez ancien:

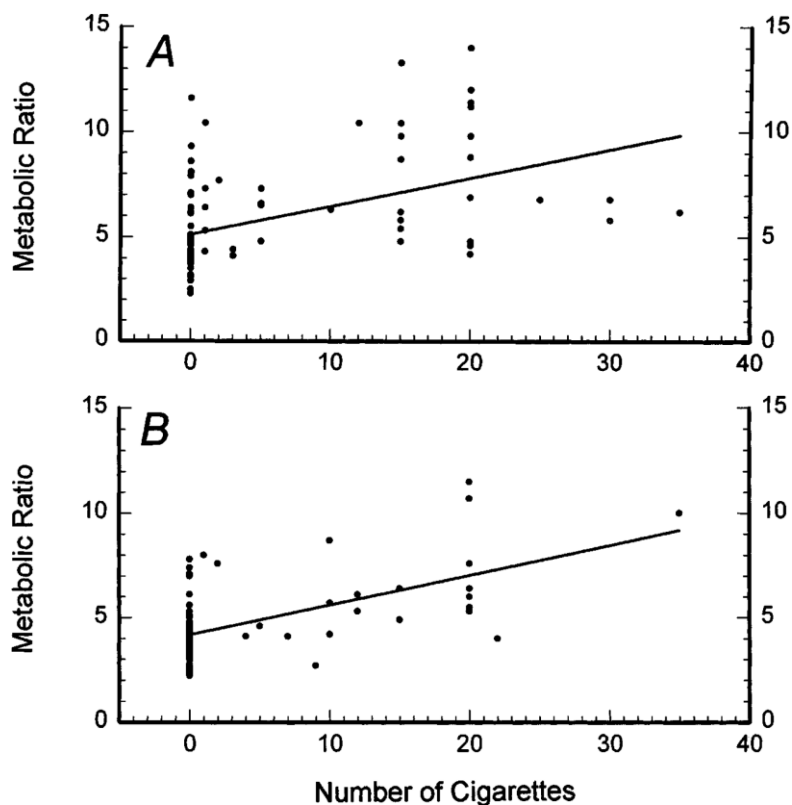


Figure 3: Linear regression analysis of metabolic ratio (metabolite/caffeine plasma concentration) of caffeine oxidation versus number of cigarettes consumed per day (according to questionnaire data) in male (A) and female (B) German volunteers (Schrenk *et al.* Eur J Clin Pharmacol 1998).

Question 5 : Sachant que la clozapine est métabolisée par le cytochrome P450 1A2 comme la caféine, à quelle problématique pourrait-on être confrontée chez ce patient en cas de sevrage tabagique brutal? (2 pts)

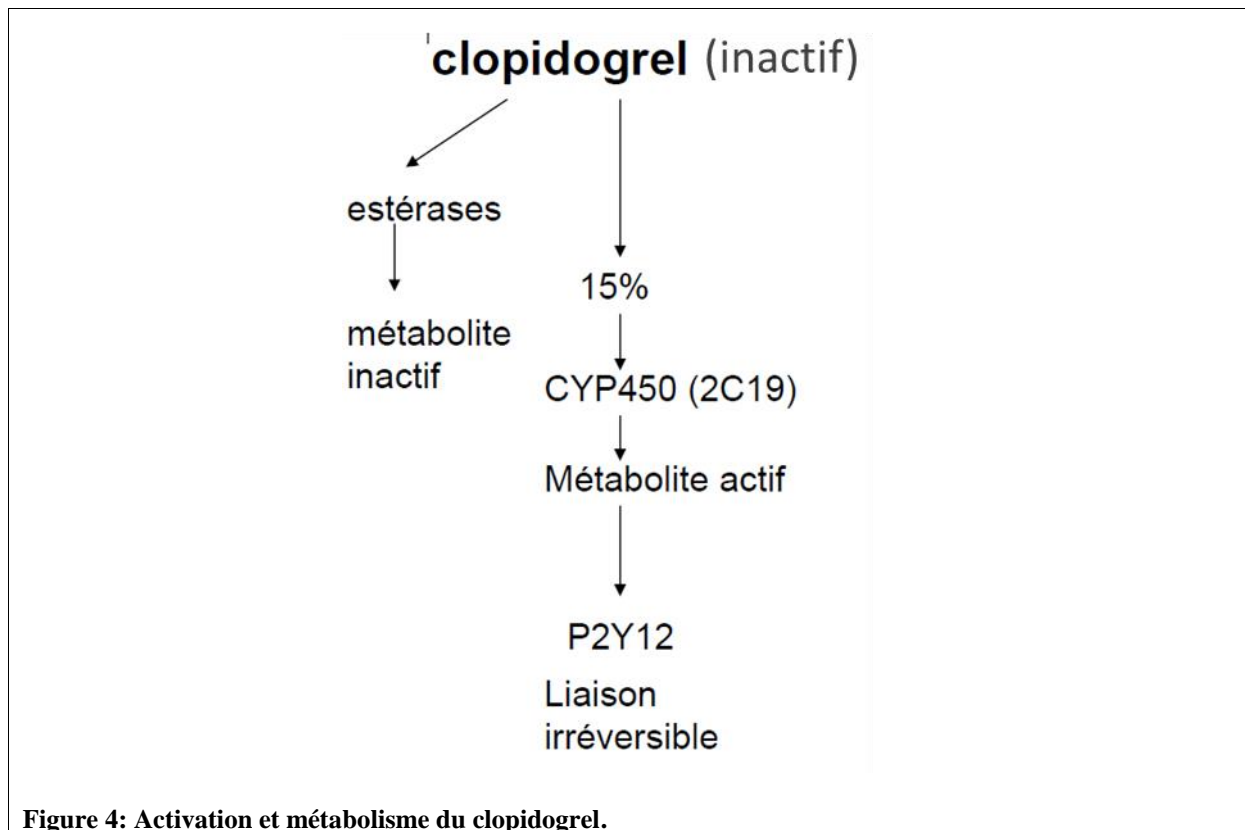
Question 6 : Citer 3 autres molécules (ou classes de molécules) qui peuvent entraîner le même effet que le tabac sur les cytochromes P450. (1 pt)

Dans ce contexte risqué pour le patient, vous décidez de mesurer la concentration plasmatique de clozapine.

Question 7 : Citer les caractéristiques d'un médicament qui le rendent éligible au suivi thérapeutique pharmacologique. (2 pts)

Finalement, le patient refuse d'entrer dans le protocole et n'est pas inclus dans votre essai.

Le second patient hospitalisé dans votre unité est un homme âgé de 67 ans qui présente de nombreux antécédents cardiovasculaires avec, entre autres, un traitement par clopidogrel (antiagrégant plaquettaire) initié à la suite d'une valvuloplastie 3 mois auparavant. Vous comptez lui proposer de participer à l'essai mais vous avez en mémoire une figure étudiée dans vos cours de pharmacologie lorsque vous étiez étudiant:



Question 8 : Quel serait le risque pour ce patient s'il était inclus dans le bras lopinavir couplé au ritonavir? (2 pts)

Question 9 : Citer 3 autres molécules (ou classes de molécules) qui peuvent entraîner le même effet que le lopinavir/ritonavir sur les cytochromes P450. (1 pt)

Enfin le clopidogrel est remplacé par du prasugrel afin d'éviter le risque d'interaction avec les médicaments du COVID-19 et le patient est inclus dans votre essai.

Le troisième patient admis dans votre service est une femme de 53 ans qui répond à tous les critères d'inclusion de votre essai. Elle est incluse dans le bras "hydroxychloroquine". Trois jours après l'initiation du traitement, elle fait une syncope associée à des palpitations. L'ECG révèle un allongement du QT. Le traitement par hydroxychloroquine est mis en cause et est immédiatement arrêté.

Question 10 : A quelle structure hospitalière devez-vous déclarer cet événement indésirable? (1 pt)

Question 11 : Quel établissement public français coordonne l'ensemble de ce système? (1 pt)

Question 12 : En cas d'analyse statistique "en intention de traiter" de votre essai, cette patiente sera-t-elle comptabilisée? (1 pt)