

## QUESTIONS AUX PROFESSEURS – PASS/LAS 2021-2022

### P<sup>r</sup> DRICI :

- Histoire du médicament : À propos du papyrus d'Ebers la diapositive mentionne qu'il contient **75** recettes. Les étudiants ont remarqué que les années précédentes vous disiez qu'il en contenait **875**... Nous pensons à une coquille dans le diaporama. Quelle version devons-nous retenir ?

875

- Histoire du médicament : la tablette de Nippur est-elle comprise dans les tablettes sumériennes ?

OUI

- Histoire du médicament : la rumeur discordant avec ce que vous disiez les années passées, nous aimerions une confirmation : le dernier cas de variole au monde date de **1977** en Somalie, et la variole a été déclarée éradiquée en **1980** par l'OMS ?

OUI

- Développement du médicament : Concernant la phase 1 des études cliniques les étudiants se demandent si le profil d'effets secondaires dégagé est spécifique ou non-spécifique ?

NON SPE

Développement du médicament : Le cours mentionne la voie nasale comme voie systémique puis dans le tableau suivant comme voie locale. Que faut-il faut retenir ? Est-ce une voie locale qui laisse passer une partie du principe actif dans la circulation systémique ? **OUI**

De même, faut-il faire une différence entre la voie **pulmonaire** (mentionnée comme systémique) et la voie **inhalee** (mentionnée comme voie locale) ?

**OUI car certains médicaments sont adaptés à la muqueuse nasale et sont inhalés**

- Structures de régulation : Le cours mentionne que le CEPS utilise l'avis d'efficacité de CEESP pour établir le prix dans le cas de médicament ayant une ASMR élevée. En termes d'**ordre chronologique**, un étudiant se demande s'il faut considérer que le CEESP agit avant le CEPS ? Ce qui donnerait : EMA/ANSM, Commission de Transparence, UNCAM, CEESP, CEPS, ministre et publication au JO. **Cet ordre est-il correct ?**

OUI

- Structures de régulation : le cours mentionne que le SMR évalue le produit dans sa pathologie selon **5 critères**, mais vous **citez 6 critères** (gravité de l'affection, efficacité, effets indésirables, caractère préventif curatif ou symptomatique, place dans la stratégie thérapeutique, intérêt de santé publique). Si un item dit qu'il existe 5 critères, nous devons le compter juste ? Pareil s'il est écrit 6 critères ? Une liste de 5 critères dite **exhaustive** est-elle à compter juste alors qu'il manquera un des 6 critères que vous citez ?

OUI

*(Moi aussi j'ai chialé en voyant la réponse...)*

- Structures de régulation : considérez-vous l'item suivant comme correct ? "La HAS proposera son prix de remboursement". N'est-ce pas le CEPS qui fixe le prix et l'UNCAM le remboursement grâce au SMR et à l'ASMR fixés par la CT de la HAS ?

OUI mais globalement le processus de remboursement dans sa totalité est presque exclusivement du ressort de la HAS

- Aspects socio-économiques : Nous avons dit aux étudiants que ce sont bien les **médecins** qui sont la première cible du marketing des industriels. Ils hésitent tout de même et se demandent si ce ne sont pas les **patients**. Pouvez-vous nous confirmer que ce sont les médecins pour les rassurer ?

Si les médicaments sont de prescription médicale obligatoire ce sont bien les médecins. Les industriels souhaiteraient s'adresser directement aux patients mais n'ont (fort heureusement selon moi) pas les coudées franches. Pour les médicaments over the counter, ils s'adressent directement aux patients par voie de publicité (contrôlée tout de même par l'ANSM)

## P<sup>r</sup> GUILLET :

- Cibles et mécanismes d'action : Dans un énoncé de QCM de l'année dernière, vous parlez de canaux ionotropiques, les étudiants se demandent à quelle catégorie de canaux ioniques vous faites référence ?

*Ne nous a jamais répondu (snif)*

## P<sup>r</sup> GARRAFFO :

- Pharmacocinétique : La question porte sur la partie sur le franchissement des barrières physiologiques (diffusion passive). Pourquoi le sens du gradient de concentration est considéré comme « **Du plus au moins concentré** » quand les molécules suivent le processus de la loi de Fick? Les étudiants voient en physiologie que le sens du gradient est déterminé **du moins au plus concentré**. **Quelle version retenir ?**

La première version est la bonne, en effet on démontre expérimentalement que le franchissement d'une membrane biologique se fait toujours du milieu le plus concentré vers le moins concentré et que le transfert cesse lorsque la concentration s'égalise de part et d'autre de celle-ci. Le seul cas où ce mécanisme est pris à défaut concerne les transferts actifs avec intervention de transporteurs qui peuvent aller contre ce gradient.

- Pharmacocinétique : Concernant le système respiratoire les étudiants n'ont pas compris quel est le mode de diffusion (Local ou systémique) en fonction de la localisation du système respiratoire (particulièrement entre bronches et poumons) ?

Anatomiquement parlant et de façon très simplifiée, un médicament inhalé arrive d'abord dans les bronches puis dans les poumons pour finir (selon sa taille) dans les alvéoles pulmonaires où pourra s'effectuer la diffusion alvéolo-capillaire.

Cette membrane est fine constituée d'un épithélium pulmonaire non disjoint et la membrane de capillaires de cellules fenestrées. La diffusion peut donc se faire relativement aisément dans le sang, mais l'épithélium pulmonaire est plus difficile à franchir.

Les données peu nombreuses concernant les médicaments montrent que l'administration par voie inhalée conduit à des concentrations plasmatiques inférieure à celle obtenues après injection intraveineuse. C'est en fait ce que l'on recherche lors d'une administration pulmonaire : obtenir de fortes concentrations au niveau de la cible (appareil respiratoire) et réduire le passage systémique.

- Pharmacocinétique : est-ce qu'on parle de clairance systémique même si un médicament est donné par voie orale ?

Oui bien sûr, c'est le mode de calcul qui va indiquer s'il s'agit d'une clairance systémique ou pas.

- Pharmacocinétique : les étudiants n'ont pas compris pourquoi le coefficient d'extraction permet de classer des médicaments (phrase de votre cours) alors que c'est un paramètre qui dépend des caractéristiques de notre foie ?

Justement, le coefficient d'extraction permet de déterminer si un médicament est fortement excrété par un organe (singulièrement le foie) et donc de savoir si la clairance propre à cet organe est élevée ou pas !

- Pharmacocinétique : La biodisponibilité absolue d'un médicament n'est pas liée au degré de liaison aux protéines plasmatiques : considérez-vous cet item comme vrai ou faux ?

On peut considérer que c'est vrai (sous réserve que la LP ne soit pas irréversible), ce qui n'est pas le cas de la bioéquivalence !

- Pharmacocinétique : La biodisponibilité absolue d'un médicament dépend de la mesure de l'exposition des sujets à la molécule administrée : considérez-vous cet item comme vrai ou faux ?

On pourrait dire ça comme ça, mais il manque la notion de comparaison à une autre voie d'administration ou à une autre formulation...

- Pharmacodynamie : Les étudiants aimeraient votre confirmation : si un antagoniste non-compétitif se fixe sur un récepteur, est-ce l'affinité de ce dernier pour le ligand diminue ?

Pas forcément, dans l'antagonisme non compétitif, l'agoniste et l'antagoniste peuvent se lier simultanément, mais le lien de l'antagoniste réduit ou inhibe l'action de l'agoniste.

## P<sup>r</sup> FOURNIER :

- Rapport bénéfice/risque :

Votre cours mentionne « qu'au-delà de 3 médicaments on ne sait plus ce qui se passe dans le corps, au niveau de la pharmacocinétique etc.. »

Les étudiants se demandent si le fait d'avoir plus de 3 médicaments fait que les médicaments interagissent obligatoirement entre eux ?

Si un QCM mentionne le cas d'un patient qui prend plus de 3 médicaments ne peut-on donc rien conclure ? Est-ce qu'on doit considérer que deux médicaments qui n'interagissent pas ensemble habituellement le feront **obligatoirement** en présence d'un troisième médicament, peu importe de quel médicament il s'agit ?

Je leur ai répondu que non, que deux médicaments n'interagissant pas ensemble n'ont pas de raison de le faire en présence d'un troisième médicament SAUF si celui-ci présente une caractéristique pharmacologique le justifiant.

Je leur ai dit qu'à mon avis, vous vouliez surtout leur faire comprendre que les patients polymédicamentés sont plus sujets aux interactions et qu'il est plus difficile d'étudier la pharmacologie de chaque médicament chez eux. Pourrions-nous avoir votre confirmation ou infirmation ?

En ce qui me concerne, la présence de plus de 3 médicaments rend imprévisible de possibles interactions ; mais elles ne sont pas obligatoires ! Les patients âgés ont en moyenne 7 médicaments différents d'où les difficultés que vous anticipez.

- Rapport bénéfice/risque : **L'alimentation végétarienne** cause-t-elle une interférence avec la **warfarine** ?

Pour le régime végétarien : lors d'un traitement par AVK, warfarine par exemple, l'INR résulte d'un équilibre entre les apports de vitamine K et l'effet de l'AVK. Les principales sources de vitamine K alimentaires sont les légumes et notamment les diverses sortes de choux et à un moindre niveau les abats. On peut donc concevoir la possibilité d'un déséquilibre, en faveur d'un surdosage (= augmentation de l'INR) par apport insuffisant, parfois à l'origine d'un changement de régime alimentaire.

C'est un point non exceptionnellement observé quand les patients passent au régime méditerranéen, lors d'un déménagement ou de congés par exemple. Attention également à l'auto-médication à base de produits naturels (millepertuis par ex). Attention surtout aux interactions médicamenteuses, notamment avec les produits en, vente libre (AINS par ex).

### D' ROCHER ET VIARD :

- Nous aimerions avoir votre avis sur une question des étudiants (cours sur l'évaluation du médicament et la pharmacovigilance). Leur cours mentionne que l'affaire Médiator a fait l'objet d'une « étude de cohorte rétrospective ». Les étudiants se demandent : quelle est la différence entre les études de cohorte rétrospectives et les études type cas/témoins ? De plus, ils avaient retenu que les études de cohorte étaient habituellement prospectives alors que les études cas/témoins étaient rétrospectives. Ils se demandent donc si c'est la bonne version. Pourriez-vous nous éclairer s'il vous plaît ?

Je comprends la confusion.

J'ai effectivement utilisé le terme de rétrospectif mais pour mettre en évidence le risque de valvulopathie sous Benfluorex : c'était une identification à partir des données de pharmacovigilance (de façon rétrospective). A partir de ce signal, il a été décidé de faire une étude pharmaco-épidémiologique de cohorte (en prospectif donc).

Je confirme donc : étude de cohorte, prospectif

Au total, j'ai utilisé le terme de rétrospectif pour les données initiales de pharmacovigilance, pas pour les études de cohorte.

*Et voilà les copains ! On espère que tout ça vous a éclairé, pensez à mettre vos post en résolu si c'est le cas. Bon courage pour vos dernières révisions ! Gros bisous de la pharmaco <3*