

## Réponses du Pr. DRICI

**Q1** : Les PACES rencontrent quelques soucis de compréhension dans le cours d'histoire du médicament et nous souhaiterions vous poser deux questions afin de pouvoir leur donner une réponse définitive.

Tout d'abord, à propos de la méthode de variolisation en Chine;

Dans votre diaporama il est marqué que la variolisation permet de diminuer de 1 à 2% la mortalité de la variole.

*Confirmez-vous que la mortalité diminue de 1 à 2 % (et donc que cette méthode n'est pas vraiment efficace) ou au contraire que la mortalité baisse et atteint seulement 1 à 2 % ? Oui. La variolisation donnait la variole dans un certain nombre de cas avec une mortalité de 2%. Moindre que celle de la forma spontanée car ils prenaient des malades avec une forme moins grave...mais toutefois 2% de mortalité.*

**Q2** : La deuxième question concerne l'origine de l'aspirine.

Les deux origines de l'aspirine énoncées dans votre cours sont l'écorce de saule et la spirée ou reine-des-prés.

Faites-vous une différence entre ces deux origines lorsque vous décrivez les étapes de synthèse de l'acide acétylsalicylique ?

*Le principe actif de l'aspirine a d'abord été découvert par l'écorce de saule. La spirée en étant très riche se fit elle à l'origine des premières extractions thérapeutiques*

**Q3** : Est-ce la HAS (version du Pr. Guérin) ou l'ANSM (votre version) qui vérifie et certifie les logiciels d'aide à la prescription ?

*Cela entre dans les attributions de l'ANSM réglementairement*

**Q4** : Dans votre cours vous indiquez que le CYP3A4 métabolise plus de 50% des médicaments tandis que le Pr. Garaffo indique qu'il métabolise entre 35 et 45% des médicaments. Que doivent-ils retenir ?

*La moitié*

**Q5** : Les PACES ont relevés une différence entre votre cours et celui du Pr. Braguer. En effet dans son cours, l'obtention des têtes de série se fait lors du screening primaire, ces dernières vont par la suite être testées lors du screening secondaire jusqu'à l'élection du candidat-médicament.

Or vous semblez considérer que le candidat-médicament correspond à la molécule tête de série qui va débiter les essais pré-cliniques (ce qui équivaut à deux notions différentes selon le Pr. Braguer). Quelle est la version à retenir ?

*retenez ce que Diane Braguer a dit*

**Q6** : Les PACES doivent-ils différencier les termes autorisation (de l'ANSM) et avis (du CPP) en ce qui concerne le début des essais cliniques ?

*Oui l'ANSM doit autoriser et le CPP émettre un avis favorable*

**Q7** : L'ASMR permet une évaluation qui servira à la mise en place du prix de vente mais considérez-vous qu'elle puisse également influencer (indirectement) le prix de remboursement ? Autrement dit un médicament fortement remboursé a-t-il nécessairement une ASMR élevée ?

*En principe oui*

**Q8** : Par rapport aux mécanismes complexes (neurotransmission, système de transduction...), nous avons un doute par rapport au mécanisme de désensibilisation : s'agit-il d'une up regulation ou d'une down regulation ?

Selon nous, il s'agirait de la down regulation qui correspond à une moindre production des récepteurs lors de la stimulation de ces derniers.

Au contraire, l'up regulation contribuerait à une hypersensibilisation.

Confirmez-vous cette version ?

*Oui*

**Q9** : Il semble y avoir une contradiction entre vous et le Pr. SPREUX concernant la phase 3 du développement clinique. En effet, l'AMM s'obtient à l'issue de la phase 3. Le professeur SPREUX considère qu'avant l'AMM (donc phase 3 comprise), il y a un faible nombre de patients, beaucoup d'exclusions, des modalités d'administration dans des conditions optimales, etc.

Or selon vous, la phase 3 prend en compte des milliers de patients, donc certains pluri pathologiques, etc.

Quelle est la version à retenir ?

*Les deux. Je rentre de Londres où un nouveau médicament a eu une phase 3 de 862 patients. Ce n'est pas beaucoup (Anne a donc raison) mais dans d'autres cas la phase 3 peut avoir 12000 patients voire plus (c'est beaucoup et j'ai donc raison). Cela dit vous pouvez avoir un antihistaminique développé avec des morts subites tous les 15000 patients. Cet effet indésirable aura pu passer entre les gouttes du développement même avec 12000 patients.*