



Académie nationale de Pharmacie

Fondée le 3 août 1803 sous le nom de Société de Pharmacie de Paris
Reconnue d'utilité publique le 5 octobre 1877



Séance délocalisée 2010 Montpellier - 17 et 18 mars 2010

Compte rendu

Participants : Agnès ARTIGES, Marcel ASSICOT, Alain ASTIER, Jean-Marie BASTIDE, Claude BOHUON, Jean BONTOUX, François CHAST, Jean-Paul CHIRON, Nancy CLAUDE, Jean-Roger CLAUDE, Christian DOREAU, Claude DREUX, Henri-Philippe HUSSON, Jean-Pierre LOUSSON, Jean-Pierre MANGEOT, Georges MAHUZIER, Claude MONNERET Claude, Nicole MOUTIN, Alain NICOLAS, Jean- Loup PARIER, Jean-Louis PRUGNAUD, Bernard PENICAUT, Yvette POURCELOT, Jean RABIAN, Ylla CATALA, Jose M^a VENTURA, Miquel SALGOT

Mercredi 17 mars

Ouverture de la séance par le Pr François CHAST

Accueil par le Pr Jean MARTINEZ représentant le Pr Philippe AUGE, Président de l'Université Montpellier I et Mme le Pr. Laurence VIAN, Doyen de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques

Exposés scientifiques

"Les RCPGs, des couples avec beaucoup de partenaires."

Pr Joël BOCKAERT, Directeur de l'Institut de Génomique Fonctionnelle, INSERM U661, CNRS UMR5203, Université de Montpellier, F-34094, France. Membre de l'Académie des Sciences

Les êtres uni- ou multicellulaires doivent évaluer en permanence les caractéristiques physiques et chimiques de leur environnement afin d'élaborer les réponses comportementales appropriées. Pour les êtres multicellulaires, un problème supplémentaire consiste à coordonner l'activité de millions de cellules grâce à l'échange de molécules messages dont les plus connues sont les hormones et les neuromédiateurs. Il est remarquable que la reconnaissance des signaux extracellulaires (lumière, odeurs, molécules du goût) ou des signaux intercellulaires (hormones, neurotransmetteurs) implique, dans la plupart des cas, des récepteurs couplés à des protéines G (RCPGs) ayant une structure (7 domaines transmembranaires) et une origine évolutive commun. Le succès évolutif de ces protéines a été considérable, le « bricolage évolutif » a généré des structures capables de reconnaître des messages très différents tels les photons, des petites molécules comme la sérotonine ou des grosses protéines comme

les hormones glycoprotéines. 1 000 à 1 500 de ces RCPGs ont été recensés dans les génomes d'êtres multicellulaires aussi évolutivement distants que *Caenorhabditis elegans*, les rongeurs ou l'homme. Chez l'homme, les récepteurs aux odeurs représentent 500 entités et les « endo-RCPGs » (récepteurs ayant un ligand endogène assurant la communication intercellulaire) environ 360 entités, soit au total 3% du génome. Il existe encore une centaine de récepteurs « orphelins » pour lesquels on ne connaît pas le ligand naturel. La dé-orphanisation de ces récepteurs est très importante car c'est souvent l'occasion de découvrir de nouvelles régulations physiologiques mais aussi de permettre la recherche de médicaments agissant sur ces récepteurs. Ces espoirs sont légitimes car les RCPGs sont la cible de 30-40 % des médicaments efficaces des pathologies humaines, représentant 9 % des ventes. Quelques exemples de pathologies et de médicaments illustrent aisément ce point : douleurs (morphine), maladies mentales (anti-psychotiques), hypertension (anti-angiotensine, β -bloquants), ulcères gastriques (anti-histaminiques H2), migraines (inhibiteurs des récepteurs de la sérotonine 5-HT1D/1B etc...). La comparaison des séquences des domaines transmembranaires permet d'établir huit classes de RCPGs. La classe A est la plus abondante (rhodopsine et récepteur de petits ligands comme l'adrénaline ou la sérotonine), la classe B (récepteurs de grands peptides tels la calcitonine, la sécrétine, le glucagon et la sous classe des récepteurs d'adhésion) et la classe C (récepteurs du goût umami (goût du glutamate), du GABA, des substances sucrées, récepteurs senseur du Ca^{2+} et certains récepteurs des phéromones). La nécessité d'avoir une association de deux monomères pour former un récepteur fonctionnel dans la classe C a généré beaucoup d'hypothèses et d'expériences afin de démontrer que tous les RCPGs quelle que soit leur classe étaient des homo-dimères. Bien que parfois discuté, le fait que tous les RCPGs soient des dimères associés à une seule protéine G hétérotrimérique est assez bien admis. Cependant, il est de plus en plus évident que ces couples ne sont pas isolés mais interagissent avec beaucoup de partenaires membranaires ou cytosoliques. Ces protéines sont des « GIPs », une abréviation provenant de leur nom anglais: « GPCR-interacting proteins ». Plus d'une centaine de ces GIPs ont été décrites. Il peut s'agir soit de protéines membranaires comme des protéines à un domaine transmembranaire assurant l'adressage des RCPGs à la membrane en modifiant ou pas leur caractéristiques pharmacologiques, soit des canaux ioniques. Cependant, la plupart des GIPs sont des protéines solubles interagissant avec des séquences spécifiques des domaines intracellulaires (C-terminal ou boucle intracellulaire i3 le plus souvent). Elles ont un rôle majeur dans le trafic, la localisation subcellulaire et la signalisation des RCPGs et donc dans la physiologie cellulaire.

Questions / Commentaires / Réponses

François CHAST (Q) : Le nombre de récepteurs à protéine G varie selon les animaux, en particulier on note environ 1000 récepteurs chez *C. Elegans*, qui est un ver primitif, plus de 1 300 chez la souris et seulement 800 chez l'homme, comment explique-t-on cette différence ?

(R) : *L'explication n'est pas connue, C. Elegans a probablement beaucoup de récepteurs sensoriels ; chez l'homme, les récepteurs à protéine G correspondent à 2,5% du génome.*

Henri-Philippe HUSSON (Q) : Combien de récepteurs clonés ont conduit à des recherches et des progrès à visée thérapeutique ?

(R) : *Au début les ligands ont été trouvés par hasard. Depuis le clonage des récepteurs, de nombreux travaux ont été entrepris mais la proportion de ligands actuellement reconnus est faible.*

7 à 8% des récepteurs connus sont à ce jour l'objet d'une thérapeutique ciblée, parmi les secteurs de recherche en cours on peut noter la schizophrénie et l'anxiété.

Jacque BERTHE (C) : *Il faut noter que les ligands spécifiques de ces récepteurs s'ils ont un effet pharmacologique très puissant ont souvent aussi des effets secondaires très importants*

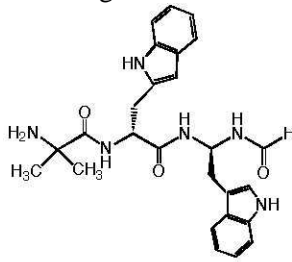
"Synthèse et évaluation biologique de ligands de la ghréline : du laboratoire à la clinique"

Pr Jean MARTINEZ, Directeur de l'Institut des Biomolécules Max Mousseron, Vice-Président Conseil Administration Université Montpellier I, Jean-Alain FEHRENTZ, Luc DEMANGE, Aline Moulin, Vincent GUERLAVAIS, Damien BOEGLIN, Anne-Laure BLAYO, Delphine MOUSSEAUX, Joanne RYAN, Didier GAGNE, Gilbert BERGE, Jean-Claude GALLEYRAND, Daniel PERRISSOUD, Institut des biomolécules Max Mousseron UMR 5247, Montpellier ; Zenaris GmbH, Frankfurt am Main

La ghréline a été récemment isolée de l'estomac de rat. C'est un peptide composé de 28 acides aminés (1). Sa particularité réside dans l'octanoylation de la sérine en position 3.

H-Gly-Ser-Ser(octanoyl)-Phe-Leu-Pro-Ser-Glu-His-Gln-Arg-Val-Gln-Gln-Arg-Lys-Glu-Ser-Lys-Lys-Pro-Pro-Ala-Lys-Leu-Gln-Pro-Arg-OH (séquence de la ghréline) .

La ghréline fait partie de la famille des neuropeptides du système gastro-intestinal. Elle est sécrétée de façon majoritaire dans l'estomac et l'intestin grêle, mais elle est aussi produite au niveau des reins, du pancréas et de l'hypothalamus. Elle est le ligand naturel du récepteur de l'hormone stimulant la sécrétion de l'hormone de croissance appelé GHS-R1a. Cette hormone et son récepteur ont été très étudiés ces dernières années et leur implication dans un grand nombre d'activités biologiques, incluant la stimulation



H-Aib-DTrp-DgTrp-formyl (JMV1843)

de la libération de l'hormone de croissance (GH) et de la prise alimentaire démontrées. L'octanoylation de la ghréline est essentielle pour la liaison au récepteur et l'activation du GHS-R1a. Nous avons conçu et synthétisé une série de ligands du GHS-R1a. Parmi les composés les plus intéressants, nous avons identifié un pseudotriptide de formule H-Aib-DTrp-DgTrp-formyl (JMV1843) capable d'agir *in vitro* et *in vivo* comme un puissant agoniste de la ghréline, capable de stimuler la sécrétion de GH chez les rongeurs, le chien, mais aussi chez l'homme, après administration s.c. ou orale (2). La synthèse et les évaluations pharmacologiques du composé JMV1843 et son développement clinique, ainsi que la stratégie qui a conduit à l'obtention d'agonistes et d'antagonistes non-peptidiques de la ghréline, seront présentées (3).

Questions / Commentaires / Réponses

Claude DREUX (Q) : Les composés inhibiteurs de la prise alimentaire présentent-ils des propriétés amphétaminiques ?

(R) : *Non, aucun effet amphétaminique n'a été retrouvé à ce jour.*

Claude MONNERET (Q) : Le composé JMV 1843 semble avoir une demi-vie très longue chez l'homme est-ce exact ?

(R) : *oui tout à fait, le produit est métabolisé très lentement.*

Henri-Philippe HUSSON (Q) : La ghréline naturelle sous forme octanoylée est-elle la forme circulante ?

(R) : *Oui c'est la forme circulante active, elle a une forte affinité pour le récepteur à l'inverse de la forme non octanoylée qui n'a pas d'affinité pour le récepteur.*

"Chimie sol-gel : élaboration de matériaux multi-échelles comme formes pharmaceutiques"

Pr Jean-Marie DEVOISSELLE, Matériaux Avancés pour la Catalyse et la Santé, Institut Charles Gerhardt Montpellier, UMR 5253 CNRS/UM2/ENSCM/UMI

Les défis posés en santé par la mise à disposition d'un principe actif dans un organisme vivant sont multiples : stabilité, passage des barrières biologiques, maîtrise de la libération et spécificité. Certains peuvent être relevés grâce la mise au point de nouvelles formes pharmaceutiques. Parmi les approches récentes, celles issues des nanotechnologies et la chimie douce permettent d'élaborer dans des conditions respectueuses de l'environnement des formes galéniques avec un nombre d'étapes limitées et une chimie se déroulant en phase aqueuse. La chimie sol-gel, initiée en France par Jacques Livage, professeur au Collège de France, a connue un grand développement. Elle s'inspire du monde du vivant pour élaborer de nouveaux matériaux avec des propriétés extrêmement variées. Les avantages d'une telle approche sont multiples: contrôle de la morphologie, de la texture, addition de fonctionnalités, chimie en milieu aqueux et adaptation à des procédés déjà utilisés dans le domaine pharmaceutique. Un des premiers exemples est l'association de principes actifs dans des matrices siliciques mésoporeuses obtenues à partir de précurseurs siliciques et de tensioactifs. Une fois le matériau synthétisé, le tensioactif est éliminé, libérant ainsi la porosité du matériau. Cette porosité est très homogène et le diamètre des pores ajustables. A titre d'exemple, des matériaux de type MCM-41 de porosité 35 Å ont une surface spécifique de l'ordre de 1000 m²/g de silice. Il est possible alors d'associer un principe actif à ce matériau. La dimension du pore ainsi que la chimie de surface sont des paramètres clés de la maîtrise des cinétiques de libération du principe actif. La dimension nanométrique des pores induit un état physique original du principe actif conférant alors au matériau des propriétés de libération intéressantes. Des études sont en cours pour élucider les mécanismes mis en jeu. De plus cette chimie sol-gel permet de bien contrôler la chimie de

surface, celle-ci pouvant être un paramètre clé dans la libération des principes actifs. Il est possible aussi de mettre au point des objets de morphologie, taille et texture contrôlée à l'aide d'approches chimiques et/ou de procédés simples. Des microsphères encapsulant un principe actif peuvent être préparées par spray-drying en conférant à ces sphères des textures variées en terme de porosité et de séparation de phase. L'utilisation de liquides ioniques originaux associés à la chimie sol-gel permet l'obtention de monolithes où la matrice minérale confine un liquide. Les cinétiques de libération sont alors guidées par les propriétés physicochimiques du liquide ionique et celles de la surface de silice. Enfin, en dernier exemple, des nanoparticules hybrides silice/lipides se présentent comme des formes stables et dont la libération du principe actif peut être commandée par un agent physique (micro-ondes, ultrasons). En conclusion, la chimie sol-gel présente donc l'avantage de créer des objets et des fonctionnalités très variés.

Questions / Commentaires / Réponses

Henri-Philippe HUSSON (Q) : peut-on appliquer cette galénique à des molécules basiques ?

(R) : *Oui, on peut moduler les parois des nanoparticules à base de silice de telle sorte que des molécules basiques puissent être utilisées.*

"Traitement de la maladie d'Alzheimer : stratégies actuelle et future"

Pr Jacques TOUCHON, Doyen Honoraire de la Faculté de Médecine de Montpellier, Neurosciences, Groupe d'Etudes en Pharmacologie Expérimentale et Clinique

Résumé non disponible

Questions / Commentaires / Réponses

Jacque BERTHE (Q) : Peut-on dire que les essais cliniques devraient avoir lieu à un stade plus précoce de la maladie ?

(R) : *Lorsque les études cliniques sont initiées au stade précoce de la maladie, la population étudiée est hétérogène du fait que des troubles cognitifs de causes différentes sont inclus dans l'étude sans possibilité de discernement et donc l'activité éventuelle d'un traitement qui s'adresse spécifiquement à la maladie de Alzheimer est masquée, on est donc revenu à des études ciblant un stade plus tardif de la maladie afin de travailler sur des populations homogènes et correspondant bien à l'activité thérapeutique testée.*

"Partenariat public-privé : point de vue d'un industriel"

Jacque BERTHE, Directeur scientifique du centre sanofi-aventis de Montpellier & Président du pôle de compétitivité santé Eurobiomed

Sanofi-aventis développe et commercialise des médicaments à usage humain (médicaments hospitaliers, de prescription, OTC, génériques), des vaccins et des médicaments vétérinaires.

Le partenariat public-privé est indispensable car une grande partie de la recherche fondamentale se fait en dehors des grands groupes pharmaceutiques. Par contre, ces grands groupes peuvent développer et mettre sur les marchés dans le monde entier des produits innovants.

Les pôles de compétitivité ont été créés afin de regrouper la recherche publique, les industriels, la formation, dans le cadre d'un développement économique il s'agit donc aussi de partenariat public-privé.

Visite du Musée de la Pharmacie, Faculté de pharmacie de Montpellier

Jeudi 18 mars

Visite du Site de Montpellier-Vendargues de l'AFSSAPS, Direction des Laboratoires et des Contrôles

Accueil par le **Pr Alain NICOLAS**, *Directeur des Laboratoires et des contrôles de l'AFSSAPS* et par le **Pr Pierre-Antoine BONNET**, *Directeur Scientifique du site de Montpellier-Vendargues*

Voir site : www.acadpharm.org

Présentations scientifiques

Denis CHAUVEY, *Unité Physico-Chimie 1* ; **Y. CORTEZ**, *Unité Microbiologie*

Contrôle de qualité des génériques et matières premières. Quelques exemples de prolongements en analytique et microbiologie rapide

Corinne CIVADE, *Unité Physico-chimie 2*

Stratégie analytique dans la détection de contrefaçons de médicaments

Isabelle FABRE, *Unité Biologie Cellulaire et Moléculaire*

Développement méthodologiques dans l'allergie de contact

Didier SAUVAIRE, *Unité Contrôle Bioactivité et Radioanalyse*

Développement de méthodes in vivo/in vitro : applications au contrôle des vaccins et au programme NRBC Ricine

Visite des laboratoires

Remerciements du Pr François CHAST

François CHAST

Président

Jean-Paul CHIRON

Secrétaire Général