ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE

SANTÉ PUBLIQUE - MÉDICAMENT - PRODUITS DE SANTÉ - BIOLOGIE - SANTÉ ET ENVIRONNEMENT

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

Séance académique

Mercredi 2 avril 2014

Compte rendu

La séance est ouverte par le Président Jean-Pierre FOUCHER à 14 h 00.

1. ACTIVITÉS ADMINISTRATIVES DE L'ACADÉMIE

1.1. Approbation du procès verbal de la séance du 5 mars 2014

Le compte rendu est approuvé à l'unanimité.

1.2. Informations du Président

- ✓ Décès de notre collègue Joseph ALOUF, membre honoraire de la 3ème section, dans la nuit du 19 au 20 mars. Elu membre titulaire en octobre 1994, il avait été président de la 3ème section en 2003 et 2004. Né au Liban, il avait été professeur à l'Institut Pasteur de Paris, directeur de recherche au CNRS. Il était chevalier de l'Ordre national du Mérite et chevalier de l'Ordre du Cèdre du Liban. L'Académie s'est manifestée auprès de sa famille et des collègues ont assisté aux obsèques. Une minute de silence est observée en son hommage.
- ✓ Nouvelles de la santé du Professeur Pierre DELAVEAU (93 ans), qui a subi un double pontage mi-mars. Il est en maison de repos dans la région de Tours où il se remet très bien de cette intervention.
- ✓ Bonnes nouvelles également de la santé de Jean DRÉANO.
- ✓ Communiqué sur la e-cigarette (vaporette). Le président remercie tous ceux qui ont envoyé des commentaires à la suite de la séance du 5 mars. Compte tenu de ces commentaires, de nouveaux textes européens et de différents articles, le texte a été renvoyé à la Commission des substances vénéneuses et dopants pour ré-examen lors de sa séance du 30 avril 2014.
- ✓ Rappel de la prochaine séance délocalisée qui aura lieu à Bordeaux, ce vendredi 4 avril. Nous sommes une quarantaine inscrits, accompagnants y compris. La conférence des doyens se tient également à Bordeaux et un certain nombre d'entre eux se joindra à nous le vendredi après-midi. La Société française des docteurs en pharmacie sera également présente.
- ✓ Visite du Président de l'Académie vétérinaire de France, le 27 mars 2014. Il souhaite développer des contacts avec notre Académie.

1.3. Lecture de la correspondance et informations du Secrétaire Général

- ✓ Annonce d'ouvrage :

  . Préface de François LHOSTE. Direction : Francis MEGERLIN. Editeur : Elsevier-Masson.

- ✓ Mise sur le site des recommandations récemment adoptées ou révisées :

  « *Régulation des flux des étudiants en pharmacie dans le contexte européen* » (Rapport et recommandation mis à jour par la Commission Enseignement et Développement Professionnel Continu), le 05 mars 2014.

  « *Médicaments et personnes très âgées* » - Mise à jour de la recommandation de 2005.

  « *Pharmacovigilance* » - Mise à jour de la recommandation de 2011.

- ✓ Organisation de la Semaine de la Science, la Technologie et l'Innovation en Afrique par les autorités du Congo, du 14 au 18 avril 2014, à Brazzaville, sous la présidence de Bruno Jean Richard ITOUA, Président de la Conférence des Ministres Africains de la Science et de la Technologie (AMCOST).
  En particulier, sont organisées deux journées, les 14 et 15 avril 2014 pour le Congrès Pan Africain d'Ethique et de Bioéthique (COPAB).
- ✓ Un congrès, réunissant la Société Française de Biologie de la Matrice Extra-cellulaire et les 16èmes Journées Françaises de Biologie des Tissus Minéralisés aura lieu à Limoges du 14 au 16 mai prochain.

1.4. Élections

Scrutateurs volontaires : Patricia **MAILLÈRE** et Jean-Marc **CHÉRON**.

- **Membre titulaire de la 1ère section** (85 votants, 2 bulletins nuls, 83 suffrages exprimés, 14 bulletins blancs marqués d'une croix)

  1ère ligne : Marcel HIBERT (63 voix)
  2ème ligne : Benoit DEPREZ (5 voix), Alain MARSURA (1 voix)
  Est élu : Marcel HIBERT

- **Membres correspondants nationaux** (103 votants, 103 suffrages exprimés)
  Sont élus :
  1ère section **Henri BENECH** (103 voix)
  2ème section **Jean-Pierre BENOIT** (102 voix)
  3ème section **Serge BRAUN** (100 voix)
  Catherine MATHIS (101 voix)
  5ème section **Christine BOULEY-VINCENSINI** (97 voix)

2. *QUESTIONS D'ACTUALITÉ*

2.1. «*Transposition de la directive 2022/55/CE - Pharmaciens biologistes* »

Adrien BEDOSSA, membre de l'Académie nationale de Pharmacie. Présentation par Simone ZERAH, pharmacien biologiste.

La directive 2013/55/UE du Parlement européen et du Conseil a été publiée le 28/12/2013 au JO de l'Union européenne (UE). Elle doit être transposée dans les 2 ans dans la législation nationale des 28 pays membres de l'UE, soit au plus tard en décembre 2015. Les principaux thèmes innovants d'harmonisation sont les cartes professionnelles et les Principes communs de formation. Chaque profession devra faire des propositions de Principes communs de formation. Dans l'UE, les spécialistes en biologie médicale ("Laboratory medicine") comptent 13 920 médecins (4%), 10 237 pharmaciens (29%) et 10 680 scientifiques (31%). Les associations professionnelles et les organisations représentatives de l'UE ont un droit d'initiative et peuvent proposer des Principes communs de formation. Il suffit de l'accord de neuf états membres pour faire une proposition. Lorsque la proposition sera adoptée par la Commission européenne, elle s'imposera à tous les pays membres de l'UE qui devront la transposer au niveau national. Peut-on accepter l'idée que la France ne soit pas l'un des neuf pays ? Nous devons nous unir pour répondre "Non" et agir. Le niveau requis pour exercer, base du registre Européen C4, peut être la base des principes communs de formation à proposer à la Commission européenne, avec un accord sur un syllabus, un schéma de formation et un code de conduite. Différentes propositions ont été faites par les professionnels pour la durée de la formation et le contenu des formations. Dans les propositions, la Biologie médicale est divisée en 4 grandes catégories (les mêmes que dans le Syllabus) : la chimie clinique générale (biochimie, endocrinologie, immunochimie, toxicologie, surveillance thérapeutique des toxiques), l'hématologie (cellules sanguines, coagulation, transfusion, immunologie cellulaire), la microbiologie (bactériologie, virologie, mycologie, parasitologie) et la Génétique et reproduction assistée (FIV).

Le plan d'action est de contacter et collaborer avec les coordinateurs au niveau national (la collaboration avec les professionnels est maintenant inscrite dans la directive), de préparer l'harmonisation de l'éducation (il n'y a pas de problème pour la France puisque nous sommes au niveau requis proposé) et d'informer sur notre nom européen pour être une profession reconnue, les "Specialist in Laboratory Medecine".

2.2. « *La prévention en santé, priorité nationale. Une chance à saisir pour les pharmaciens* »

Claude DREUX, *membre de l'Académie nationale de Pharmacie*.

La feuille de route du Gouvernement pour une stratégie nationale de santé (23/09/2013) indique comme premier axe « la priorité de la prévention ».

Les projets présentés sont en accord avec les recommandations du Rapport sur « La culture de prévention en santé : des questions fondamentales » adoptées par l'Académie Nationale de Médecine le 15 octobre 2013. Ce rapport a été élaboré par un Groupe de travail comportant des Académiciens de médecine, pharmacie et vétérinaire. Il s'inscrit dans une démarche de professionnels de santé pour une meilleure humanisation de la santé. Un deuxième rapport, en cours de finition, concerne la prévention en santé chez les adolescents. Il devrait être voté en avril 2014.

Tout le monde aujourd'hui reconnaît l'importance que devraient avoir les pharmaciens, particulièrement ceux en contact avec le public : officinaux, hospitaliers, biologistes médicaux, dans ses actions pour une meilleure qualité de vie des patients privilégiant le préventif sur le curatif. C'est donc une chance à saisir pour les pharmaciens.

Le rôle de l'Académie nationale de Pharmacie est de convaincre nos confrères et les pouvoirs publics de l'importance du rôle des pharmaciens en santé publique.

La création dans notre Académie, d'une commission ou d'un groupe de travail transversal consacré à l'éducation à la santé, à la prévention et à l'éducation thérapeutique par les pharmaciens me paraît important et opportun dans la perspective de la Loi de santé publique prévue en 2015, après une présentation au Conseil des Ministres en Juillet 2014 (?).

2.3. « *Pour une information scientifiquement fondée, impartiale, facilement accessible et compréhensible du public en matière de médicaments* »

Gilles BOUVENOT, Président du groupe de travail commun de l'Académie nationale de médecine et de l'Académie nationale de Pharmacie.

Le groupe de travail bi-académique était composé de sept académiciens au titre de l'Académie de médecine et quatre au titre de l'Académie nationale de Pharmacie. Il s'est réuni treize fois et a auditionné neuf personnalités auxquelles Gilles BOUVENOT exprime sa gratitude.

Le rapport rédigé par les deux académies, a été présenté à l'Académie Nationale de médecine et à l'Académie nationale de Pharmacie. Ce rapport bref, de 25 pages, est suivi de recommandations que les Académies adressent aux pouvoirs publics, aux Autorités et Agences de santé, à l'Assurance maladie, aux Sociétés savantes, aux Ordres professionnels, aux professionnels de santé, aux associations de patients et aux patients. Enfin, le groupe de travail propose aux deux Académies, dans le cadre de leur fonctionnement interne, de s'impliquer davantage dans l'information du public en matière de médicament.

En dehors de toute situation de crise, il propose de se référer aux travaux académiques disponibles en les actualisant si nécessaire et en les rediffusant sur les sites des deux Académies, d'identifier si possible les sujets sensibles à risque de controverse, afin de s'en saisir et de pouvoir s'exprimer à leur propos, de programmer des séances thématiques coordonnées entre les deux Académies, en rapport avec les sujets repérés susceptibles de donner lieu à des recommandations, et enfin de solliciter l'expertise des sociétés savantes concernées et des membres correspondants des Académies qui en font partie.

En situation de crise, de manière générale, le groupe de travail propose d'être rapidement réactif, tout en donnant le pas à l'esprit scientifique sur la culture de l'événement, de s'assurer, lors d'une demande d'intervention urgente, de l'intérêt qu'il y a à communiquer dans un contexte surabondant, au risque d'être peu audible. La décision est à prendre au plus haut niveau des Académies, après avis des responsables de la communication. Deux niveaux d'urgence sont distingués, l'extrême urgence et l'urgence différée.

3. *TRAVAUX SCIENTIFIQUES & PROFESSIONNELS*

3.1. LECTURE (30 min)

« ***Derniers développements de l'ingénierie des protéines pharmaceutiques avec en particulier la polysialylation comme alternative à la PEGylation*** »

Alexander GABIBOV, Professeur de Biochimie à l'Université d'État Lomonosov à Moscou Directeur du Laboratoire d'immunobiotechnologie de l'Institut Shemiakine-Ovshinnikov, correspondant à titre étranger de l'Académie nationale de Pharmacie, membre correspondant de l'Académie des Sciences de Russie, Président de la Société de Biochimie, Moscou, Russie.

La modification covalente des protéines recombinantes par des polymères solubles biocompatibles est l'un des moyens les plus sûrs pour augmenter les performances de ces protéines destinées à des usages thérapeutiques [1]. Parmi ces méthodes, le couplage d'acide polysialique (PSA), homopolymère linéaire, hydrophile, non toxique et non immunogène de l'acide N-acétylneuraminique (acide sialique) à des

peptides et protéines thérapeutiques augmente leur stabilité et prolonge leur durée de vie dans la circulation sanguine [2-4]. Dans le cas de l'asparaginase et de l'insuline, il a été aussi montré que la polysialylation réduit l'immunogénicité et l'antigénicité des protéines thérapeutiques non humaines. De plus, à la différence des autres polymères hydrophiles (par exemple le polyéthylène glycol) [5], les PSAs sont moins visqueux, biodégradables, et leurs produits de dégradation ne présentent aucune toxicité [3, 4]. La société Xenetic a développé un procédé breveté, PolyXen®, utilisant le PSA afin d'améliorer la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des produits biopharmaceutiques.
L'effet de la polysialylation sur plusieurs protéines recombinantes d'intérêt pharmaceutique est présenté ici : l'hormone intestinale oxyntomoduline (OXM), l'hérythropoïétine humaine (rhEPO), l'insuline et la butyrylcholinestérase humaine (rBuChE). Les constructions génétiques, l'expression de ces protéines ainsi que la polysialylation ont été réalisées en étroite coopération avec l'Institut de chimie bioorganique Shemyakin-Ovshinnikov de l'Académie des Sciences de Russie et les sociétés pharmaceutiques Xenetic Bioscience Inc, OAO Pharmasyntez et l'Institut de Biologie Structurale de Grenoble.

1- L'hormone intestinale recombinante oxyntomoduline (OXM) est un signal de satiété chez l'homme. Elle présente un intérêt thérapeutique potentiel dans le contrôle de l'appétit. La forme naturelle de cette hormone a une durée de vie extrêmement brève dans la circulation sanguine (5-10 min), seule une forme à action prolongée présente un intérêt thérapeutique. L'objectif a été atteint avec un haut rendement en conjuguant le PSA oxydé14 kDa sur son extrémité N-terminale en laissant les résidus lysine intacts. Le conjugué PSA-OXM de 18 kDa est totalement résistant à la dipeptidylaminopeptidase (DDP-IV), enzyme responsable de l'inactivation rapide de l'OXM *in vivo;* sa demi-vie est d'environ 36 h chez l'homme in injection sous-cutanée. Chez la souris, l'administration de ce conjugué à la dose de 15µg/kg réduit la consommation alimentaire des souris de façon stable pendant 8h. Les études chez l'homme sont en phase I : une dose de 1,5 mg/kg entraine une augmentation de l'AUC de l'insuline endogène d'à peu près deux fois par rapport aux témoins traités par placebo après test GTT oral.

2- PSA-EPO (ErepoXEN®; Epolong®). Un conjugué PSA-rhEPO a été développé comme forme à longue durée d'action de l'EPO pour le traitement de l'anémie associée à l'insuffisance rénale chronique (CKD). Le PSA 14 kDa est lié à l'extrémité N-terminale de l'EPO par amidation réductive, le conjugué résultant PSA-EPO est de 22 kDa. Les études précliniques ont montré une excellente sécurité d'emploi. L'administration en sous-cutanée de PSA-EPO en dose unique a franchi avec succès la phase I d'essais cliniques (études sur 64 hommes adultes en bonne santé, rendomisée contrôlée, en double aveugle et contre placebo). Après injection d'une dose unique en s.c., la demi-vie de PSA-EPO est de 140 jours. La réponse des réticulocytes confirme le profil posologique d'une dose/mois. Cette études est suivie d'une phase II multicentrique avec des doses uniques ou multiples s.c. et i.v. sur des sujets insuffisants rénaux pré-dialysés ou non dialysés afin d'accéder aux paramètres de sécurité sanitaire, PK, PD et cliniques. Ces études multiples sont réalisées en Australie, Nouvelle Zélande, Inde et Russie.

3- Le conjugué PSA-DNASE I (PulmoXEN®) a été conçu pour améliorer Pulmozyme® (DNAse-1 humaine recombinante). La conjugaison améliore, en effet, les propriétés d'hydrophilie de la DNAse-1 et assure la protection stéréochimique de son site d'inhibition. Chez les patients souffrant de mucoviscidose, le Pulmozyme® disparait rapidement de l'espace bronchoalvéolaire, 2 h après inhalation. L'ADN est certainement le principal facteur responsable des propriétés visco-élastiques du mucus et constituant des biofilms de bactéries pathogènes recouvrant l'épithélium pulmonaire des patients souffrant de mucoviscidose. La conjugaison du PSA 14 kDa avec la DNAse-1 sur son extrémité N-terminale donne un dérivé de 40 kDa qui conserve 80% de l'activité enzymatique. Les études *ex vivo* avec du crachat de patients ont montré la supériorité de la PSA-DNAse-1 sur Pulmozyme® en ce qui concerne la durée d'action, l'amélioration des propriétés viscoélastiques du crachat et la dégradation de l'ADN associé. La phase I unicentrique non randomisée a été récemment terminée; elle a montré l'excellente tolérance et la grande sécurité d'inhalations multiples de PulmoXEN® chez des volontaires sains.

4- PSA-Insulin (SuliXEN®, Sialong®). L'insuline a été conjuguée avec du PSA 14,5 kDa en position B1 conduisant à un conjugué de 20 kDa. Les études précliniques et cliniques de phase I comparées à l'insuline glargine ont montré que la préparation PSA-Insuline (Sialong®) prolonge la durée d'action de l'hormone. L'objectif fixé et la stratégie adoptée pour produire des insulines à longue durée d'action a nécessité des études comparatives de type PK-PD et tolérance croisée. Des doses de 0,1 UI/kg et 0,3 UI/kg de Sialong® contre 0,2 IU/kg d'insuline glargine (Lantus®) ont été administrées à des hommes volontaires non diabétiques en sous-cutané. La PSA-insuline est toujours active 13 h après l'injection s.c. Les données pré-cliniques indiquent que la PSA-insuline est moins antigénique, moins immunogène et plus hépatosélective.

5- La butyrylcholinestérase humaine recombinante (BuChE). La conception d'épurateurs efficaces pour le pré-traitement de l'intoxication par les agents organophosphorés, y compris les toxiques de guerre, est un défi médical. Les résultats obtenus présentés ici montrent que la polysialylation chimique d'une protéine permet d'obtenir un épurateur stable dans la circulation sanguine. La butyrylcholinestérase humaine et son

peptide polyproline d'auto-assemblage ont été produits en cellules CHO. Le PSA 27 kDa a été attaché à l'extrémité N-terminale du monomère de l'enzyme. Chez la souris, la demi-vie biologique de la BuChE-PSA est de 1000 ± 180 min contre 180 ± 20 min pour l'enzyme non modifiée. L'enzyme polysialylée s'est avérée être un épurateur actif protégeant les souris contre 4,2 DL_{50} de VX Russe sans aucune modification du comportement des animaux sur le long terme.

En conclusion, la technologie de polysialylation chimique PolyXen® des protéines conduit à des formes pharmaceutiques à longue durée d'action. Cette technologie présente de nombreux avantages par rapports aux autres technologies et offre d'excellentes perspectives à la biopharmacie.

1. I.Vorobiev et al., Biochimie, 2013, 95: 264-270.
2. G. Gregoriadis, S. Jain, Controlled Release Society Newsletter, 2010, 21-23.
3. G. Gregoriadis, S. Jain, I. Papaioannou, P. Laing, International Journal of Pharmaceutics, 2005, 300:125-130.
4. S. Jain, D. H. Hreczuk-Hirst, P. Laing, G. Gregoriadis, Drug Delivery Systems and Sciences, 2004, 4 (1): 3-9.
5. D. Ilyushin et al. Proc. Natl. Acad. Sci USA, 2013,110(4):1243-8.

QUESTIONS - RÉPONSES - COMMENTAIRES

Jean-Marc CHÉRON (Q) : Les protéines polysialylées sont-elles directement actives ou doivent-elles être désialylées pour être actives ?
(R) : Pour prouver la structure du conjugué, nous avons fait une désialylation. Mais la désialylation coûtant très cher, nous n'en faisons que pour des raisons analytiques.

Jean-Louis PRUGNAUD (Q) : Comment avez-vous montré la moindre immunogénicité des dérivés sialylés par rapport aux dérivés pegylés ?
(R) : On a montré, mais ce n'est pas encore publié, que l'érythropoïétine conjuguée avec le PSA est plus stable que le conjugué avec le PEG. On a montré qu'avec notre conjugué, on ne détectait pas du tout d'anticorps contre le produit contrairement au conjugué avec le PEG. Il y a un petit avantage, mais la différence est modeste.

Geneviève DURAND (Q) : Les résidus sialylés sont-ils reconnus par des récepteurs situés sur des cellules qui ne sont pas les molécules ciblées ?
(R) : Dans le cas de l'oxyntomoduline, la modification de l'histidine terminale est cruciale pour la reconnaissance par le récepteur. La polysialylation n'a pas d'influence sur le récepteur qui reconnait le produit, il n'y a qu'une différence très modeste montrée par les résultats des études in vivo *chez la souris. Pour chaque produit, il faut faire des études précliniques et cliniques pour le vérifier. Pour le dernier produit (la butyrylcholinestérase), il n'y a pas de récepteur donc ces études ne sont pas nécessaires.*

Monique ADOLPHE (C) : Félicitations et merci pour le produit qui va enfin nous débarrasser des organophosphorés, très dangereux en cas de guerre mais aussi dans nos champs. C'est essentiel pour le monde.
(R) : La production sera chère mais chaque pays doit travailler à cette production.

3.2. COMMUNICATIONS (10 min)

« ***Ciblage du mécanisme redox de* Plasmodium falciparum *à l'aide de molécules bioréductibles*** ».
Françoise NEPVEU, Professeur de classe exceptionnelle, Professeur de chimie analytique à la Faculté de Pharmacie de Toulouse et responsable de l'équipe de recherche « Mécanismes redox et stress oxydant » au sein du laboratoire PHARMA-*DEV*, UMR 152 IRD-UPS - Université de Toulouse, Paul Sabatier.

Plasmodium falciparum, parasite responsable du paludisme, est, parmi les cinq espèces de Plasmodium, la plus dangereuse pour l'homme. La résistance de ce parasite à plusieurs médicaments s'est amplifiée ces dernières décennies avec, notamment, une moindre efficacité de l'artémisinine en Asie du Sud-Est. Pour contrer ces effets et découvrir les futurs candidats médicaments, il demeure important de rechercher de nouveaux archétypes structuraux visant de nouvelles cibles et possédant des mécanismes d'action originaux.
Nous avons montré que certains représentants des indolones-*N*-oxydes et leurs dérivés présentent, *in vitro*, de fortes activités anti-plasmodiales sur le stade érythrocytaire du parasite (inhibition du parasite à des concentrations nanomolaires)[1]. En solution, ces molécules oxydo-réductibles donnent, lors de la première étape de réduction, un intermédiaire radicalaire relativement persistant. Elles pénètrent très rapidement le globule rouge où elles sont immédiatement réduites. Leur activité antiparasitaire est ainsi reliée à ce potentiel de réduction. Le caractère pro-oxydant de ces molécules induit des cascades d'évènements redox dans le globule rouge parasité aboutissant à une hyper-phosphorylation de la bande 3, protéine majoritaire de la membrane, puis à son explosion et à la mort du parasite tandis qu'aucun effet de ce type n'est observé sur le globule rouge sain[2,3]. Les indolone-*N*-oxydes (INODs), très peu solubles dans l'eau (< 10 µg/mL), ont également une affinité de type hydrophobe pour l'albumine humaine sérique[4]. Cette propriété a été mise à profit pour préparer une nano-suspension de ces composés avec l'albumine afin de mener des essais *in vivo* et montrer que ces composés sont aussi actifs *in vivo* que les médicaments de référence sur modèles

murins et souris humanisées et sont remarquablement plus efficaces à prolonger le temps de survie de souris infectées par *Plasmodium berghei*[5]. Cet ensemble de résultats est présenté et discuté.
Les différentes étapes du mécanisme d'action des INODs sont : la pénétration très rapide dans les globules rouges, la bioréduction identique sur globule rouge sain ou parasité, l'identification de la cible (la quinone réductase 2 ou QR2), la génération de radicaux libres superoxyde (ROS) par le cycle redox avec QR2, l'activation d'une Syk kinase par le signal redox, une forte phosphorylation de la bande 3, la déstabilisation de la membrane et sa vésiculation, puis l'arrêt de la croissance du parasite. Aucun effet n'est observé sur le globule rouge sain. Des études sont en cours par une entreprise en Italie pour une forme d'artémisinine administrable par voie intra-veineuse et par GSK pour des INODs administrables par voie orale.

[1] Nepveu F, Kim S, Boyer J, Chatriant O, Ibrahim H, *et al*. Synthesis and antiplasmodial activity of new indolone *N*-oxide derivatives. *J Med Chem* 2010, 44, 699-714.
[2] Pantaleo A, Ferru E, Vono R, Girbaldi G, Lobina O, Nepveu F, Ibrahim H, *et al*. New anti-antimarial indolone-*N*-oxides, generating stable radical species, promote destabilization of the host cell membrane at early stages of *P. falciparum* growth. *Free Rad Biol Med*, 2012, 52, 527-536.
[3] Nepveu F., Turrini F. Targeting the redox metabolism of *Plasmodium falciparum*. Future Med. Chem. 2013, 5(16), 1-14
[4] Ibrahim N, Ibrahim H, Kim S., Nallet J.-P., Nepveu F., Interactions between antimalarial indolone-*N*-oxide derivatives and human serum albumin. *Biomacromolecules*, 2010, 11, 3341-3351.
[5] Ibrahim N, Ibrahim H, Dormoi J, Briolant S, Pradines B, Moreno A, Mazier D, Legrand Philippe, Nepveu F. Albumin-bound nanoparticles of practically water-insoluble antimalarial lead greatly enhance its efficacy. *Int. J. Pharmaceutics*, 2014, N° IJP-SD-13-01752R1.

QUESTIONS - RÉPONSES - COMMENTAIRES

Jean-Louis PRUGNAUD (Q) : Quelle est l'activité délétère sur le globule rouge non infecté par *Plasmodium falciparum* ?
(R) : Le contrôle est le globule rouge non traité par le composé qui n'est pas du tout hémolytique et ne perturbe pas du tout le globule sain. Seul le globule rouge parasité est très fragile et sensible à tout stress oxydant.

« ***Caractérisation analytique des anticorps monoclonaux couplés à des médicaments cytotoxiques*** »
Laurent DUHAU, Directeur du Département « Analyse et Formulation » Plateforme Bio-thérapeutique / Sanofi R&D France

Les anticorps monoclonaux couplés à un médicament cytotoxique via une molécule de liaison souvent appelés « immunoconjugués » représentent une nouvelle classe de médicaments en pleine expansion dans le cadre de la recherche clinique sur le traitement des cancers. Ces produits utilisent la sélectivité des anticorps monoclonaux pour permettre une action ciblée du médicament cytotoxique au niveau des cellules cancéreuses qui expriment l'antigène recherché, en limitant ainsi la toxicité sur les tissus normaux.
Pour parvenir à l'effet clinique recherché dans le cadre d'une médecine personnalisée, l'immunoconjugué doit présenter un certain nombre de propriétés essentielles telles qu'une grande sélectivité de l'anticorps pour une cible très fortement surexprimée au niveau d'un certain type de cancers, une bonne capacité d'internalisation dans les cellules cibles, une bonne stabilité *in vivo* et *in vitro* de la molécule de liaison et du cytotoxique, une grande efficacité de la molécule cytotoxique ainsi qu'une distribution optimisée du nombre de molécules de cytotoxiques par molécule d'anticorps.
La mise au point et la maîtrise du développement de ces molécules très complexes nécessite de comprendre leurs propriétés physico-chimiques et donc de développer des méthodes d'analyse appropriées pour les caractériser. L'hétérogénéité structurale inhérente à la production des anticorps monoclonaux, encore accentuée par les modifications chimiques réalisées, représente un défi analytique considérable qui requiert la mise en œuvre de nombreuses méthodes physicochimiques, biologiques et microbiologiques pour parvenir au niveau de caractérisation recherché.
Une revue du panel analytique mis en œuvre est présentée en précisant l'apport essentiel de la spectrométrie de masse, mais aussi d'autres méthodes ayant pour objectif d'évaluer l'état d'agrégation de ces molécules. Une seule méthode ne suffisant pas pour évaluer le taux d'agrégation des protéines, il est indispensable d'utiliser des méthodes orthogonales comme l'ultra-centrifugation analytique et la chromatographie d'exclusion. La bonne corrélation entre les 2 méthodes justifie l'utilisation de la chromatographie d'exclusion en routine.
En conclusion, les immunoconjugués sont des médicaments prometteurs extrêmement complexes à produire et à analyser. L'analyse des immunoconjugués nécessite de disposer de nombreuses techniques analytiques et des expertises correspondantes. La spectrométrie de masse à Haute Résolution est une technologie essentielle pour évaluer les attributs qualité critiques des immunoconjugués (profil de conjugaison, sites). De par l'hydrophobicité des cytotoxiques, la problématique d'agrégation doit être suivie avec attention. La caractérisation analytique approfondie est stratégique pour permettre le développement de ces molécules biologiques

QUESTIONS - RÉPONSES - COMMENTAIRES

Claude BOHUON (Q) : L'analyse de ces conjugués entre anticorps et cytotoxiques est complexe. Comment imaginer la similarité du produit fait par les autres laboratoires ?
(R) : Contrairement à l'origine, avec les outils analytiques actuels comme la spectrométrie de masse, on peut caractériser très finement les molécules. On peut trouver une différence, mais quelle est la signification clinique de ces différences?

René CÉOLIN (Q) : Le processus d'agrégation est-il aléatoire ou est-il gouverné par la "symétrie". Par exemple, observe-t-on la symétrie 5 sur les agrégats à petit nombre de monomères ?
(R) : L'agrégation est un processus très complexe. Y a-t-il formation d'agrégats réversibles ou bien d'abord une dénaturation des molécules avant leur agrégation ? Il existe de nombreuses interactions mal connues, mais on n'a pas accès aux espèces individuelles. L'agrégation est une problématique très complexe. Il faut donc limiter ce phénomène d'agrégation car on ne sait pas quelle est la relevance des agrégats.

Jean-Louis PRUGNAUD (Q) : Il existe un seul immunoconjugué commercialisé actuellement, un anti-CD30 (antitubuline) ainsi conjugué, mais il n'a pas marché. Quels sont les nouveaux espoirs ?
(R) : Ce produit a été retiré du marché effectivement, mais un nouveau produit a été approuvé en 2013. Il y a beaucoup de travail dans ce domaine pour comprendre tous les paramètres qui ont une influence. La problématique des études cliniques est importante car c'est une thérapie ciblée. Il y a donc le problème de sélection des patients qui expriment fortement l'antigène. C'est pourquoi, dans les études cliniques le taux de réponse est très positif dans les petites séries de patients qui expriment tous très fortement l'antigène, mais pas dans les grandes séries de patients.

Alexander GABIBOV (Q) : Avec les anticorps monoclonaux humanisés recombinants, il n'y a pas de problème d'hétérogénéité des anticorps. Avec les anticorps produits en CHO, la production est très bien vérifiée et standardisée.
(R) : Il y a une grande hétérogénéité pour tous les anticorps. Pendant la culture cellulaire et le stockage, il peut y avoir un faible pourcentage d'amidation, de l'ordre de 5 %, mais aussi d'autres modifications qui sont responsables de la structure hétérogène des anticorps obtenus.

Alain ASTIER (Q) : Quelle est la stabilité du marquage ? Dans l'organisme, un anticorps va reconnaître un antigène en surface. S'il n'y a pas d'antigène, le conjugué ne sera pas internalisé et le toxique sera libéré dans l'organisme. La quantité d'antigène présent sur les cellules va évoluer au cours de la maladie et elle va se réduire au cours du traitement. La toxicité systémique sera donc plus importante.
(R) : In vitro, sur le produit lui-même on suit le profil de conjugaison et le produit libre pendant la conservation. Le site de liaison est très important dans la conception du produit car il est responsable aussi de la stabilité in vivo. Les cytotoxiques utilisés sont très puissants. Quand ils sont sur les anticorps, le rapport bénéfice/risque est acceptable. Il peut y avoir une toxicité résiduelle par le produit libre, mais qui n'a rien à voir avec celle de la chimiothérapie non ciblée.

« ***Expérimentation d'une méthode Lean pour l'amélioration des processus métiers : Application à l'amélioration de la prise en charge médicamenteuse dans un service de médecine*** »
Niccolo CURATOLO, Pharmacien à l'hôpital Antoine BÉCLÈRE (Année Médaille) - Doctorant en génie industriel (Arts et Métiers ParisTech). Lauréat 2013 du Prix de l'internat René et André Fabre de l'Académie nationale de Pharmacie.

Les hôpitaux sont confrontés à des contraintes économiques fortes et à des exigences de plus en plus élevées en termes de qualité et de sécurité des soins. La réponse à ces difficultés se trouve probablement dans une réorganisation des processus et une relocalisation des ressources. Le Lean Healthcare, approche mise au point dans les années 90 par les chercheurs du Massachussetts Institute of Technology, consiste à optimiser la valeur pour le patient tout en minimisant les gaspillages et en recherchant l'excellence opérationnelle à travers l'amélioration continue et l'engagement du personnel. Des résultats encourageants consécutifs à l'utilisation de cette approche en milieu hospitalier ont déjà été rapportés par de nombreuses équipes soignantes.

Lors de cette intervention, l'approche Lean est présentée, ainsi que le travail de recherche bibliographique qui a été mené concernant cette approche en milieu hospitalier. Ensuite l'élaboration d'une méthode Lean adaptée au milieu hospitalier est détaillée et enfin la phase d'expérimentation de la méthode, actuellement en cours au sein du service de médecine de l'hôpital Antoine BÉCLÈRE est expliquée. Cette expérimentation a pour objectif d'améliorer la prise en charge médicamenteuse des patients en collaboration étroite avec les équipes médicales et soignantes. Les résultats attendus sont, au niveau académique, la Validation de la méthode Lean, et au niveau opérationnel, une diminution des erreurs médicamenteuses (admission et administration) et des activités à non valeur ajoutée (gaspillage).

QUESTIONS - RÉPONSES - COMMENTAIRES

Bernard VÉZINET (Q) : Vous faites actuellement une étude de faisabilité, donc qui vise l'Assurance qualité à l'hôpital. Quel est le coût de cette étude hospitalière et quelle en est la durée ?
(R) : Le coût, c'est le financement du chercheur, tout le reste est intégré dans l'activité même du service car cela a été proposé comme un projet de service. La direction cependant a proposé d'allouer des moyens spécifiques, donc de dégager du temps pour ce projet.

Jean FÉGER (commentaire) : La méthode LEAN est intéressante, mais elle induit une charge psychologique pour les participants.
(R) : LEAN est une méthode très efficace en termes de rentabilité et de réduction de gaspillage, qui effectivement a pu être utilisée pour licencier du personnel. L'un des trois gaspillages identifiés dans la théorie est la surcharge de travail. Il faudrait prendre en compte les conditions de travail du personnel en rapport avec l'utilisation de cette méthode. Il faudrait vérifier cette composante qui est très importante et qui est l'une des principales critiques que l'on peut faire à cette méthode ; elle peut apporter une alerte en cas de problème.

Pierre FAURE (commentaire) : Par rapport à tout ce qu'on lit et voit sur la sécurisation du circuit du médicament, son approche et sa conception sont très différentes. Merci.

René CÉOLIN (Q) : Est-ce que le processus de recherche d'économie par optimisation du geste pharmaceutique ne va pas vers une déshumanisation ? S'applique-t-il à la gestion hospitalière avec optimisation du geste administratif ?
(R) : *LEAN n'a pas un objectif économique, mais un objectif d'amélioration de la qualité de la prise en charge du patient à l'admission par amélioration des processus métiers. C'est une démarche très humanisante car elle implique vraiment les personnes de terrain. Chaque étape du processus de délivrance du médicament est disséquée mais non mécanisée et l'on se pose la question de quelle est la valeur de ce que l'on fait pour le patient. Il ne s'agit pas de réaliser des économies. Je cherche à dégager du temps pour avoir plus de temps pour le patient, que ce soit pour le pharmacien ou pour les autres professionnels de santé. A la pharmacie aussi, cela permet de dégager du temps au pharmacien pour qu'il ait plus de temps dans le service pour réaliser des étapes indispensables comme la conciliation médicamenteuse et la validation des ordonnances. Pour les cliniciens, le pharmacien peut apporter plus de valeur pour le patient. Ce processus est appliqué aussi à l'administration dans beaucoup d'endroits, comme je l'ai vu en Belgique. Il faut que la direction soit engagée aussi, sinon ces démarches ont très peu d'impact. Le fait que le directeur de l'hôpital montre l'exemple, aille sur le terrain, aille voir les médecins et les infirmières et leur parler, est l'un des principaux facteurs du succès.*

Jean-Gérard GOBERT (Q) : Quelle est la traduction française du mot LEAN ?
(R) : Littéralement, "Lean" se traduit par dégraissage. L'expression proposée en français est "excellence opérationnelle".

Alexander GABIBOV (Q) : Votre théorie des américains, développée pour les automobiles, ne repose pas sur les fautes. Chaque théorie a des fautes. La vôtre en a-t-elle ? La méthode peut-elle être étendue à la chirurgie ?
(R) : Les fautes, c'est ce qu'on appelle les méthodes a posteriori. *Cette approche n'est pas prise en compte dans la méthode, mais dans les comités de retour d'expérience. Nous proposons une méthode d'amélioration continue, non pas une méthode pour revenir sur des fautes. Concernant la chirurgie, cela a été utilisé, non pas pour revenir sur des fautes mais pour optimiser un processus en milieu hospitalier et qui concerne le patient.*

La séance publique est levée à 16h35

* *
*

Jean-Pierre FOUCHER
Président

Agnès ARTIGES
Secrétaire Général