



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 académique

Mercredi 1^{er} février 2012 à 14 h 00

*Salle des Actes
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques
Université Paris-Descartes
4 avenue de l'Observatoire 75006 Paris*

Ordre du jour

1. ÉLOGE DE JEAN-PHILIPPE DEVISSAGUET

par Pr Francis PUISIEUX, Membre de l'Académie nationale de Pharmacie

2. ACTIVITÉS ADMINISTRATIVES DE L'ACADÉMIE

- ✓ Approbation du procès verbal de la séance du 30 novembre 2011 (document joint)
- ✓ Informations du Président
- ✓ Lecture de la correspondance et informations du Secrétaire Général
- ✓ **Élections :**
 - **Membre Titulaire résidant de la 1^{ère} section :**
 - **1^{ère} ligne :** Hervé GALONS
 - **2^{ème} ligne :** Martine LARGERON, Yongmin ZHANG
 - **Membre Titulaire résidant de la 3^{ème} section :**
 - **1^{ère} ligne :** Isabelle MOMAS
 - **2^{ème} ligne :** Jean-Louis BEAUDEUX, Luc CYNOBER

3. TRAVAUX SCIENTIFIQUES & PROFESSIONNELS

3.1 LECTURE (30 min)

« *Mécanismes de dégradation d'antigènes par des anticorps catalytiques et l'immunoprotéasome* »

Pr Alexander GABBOV, Professeur de biochimie à l'Université d'État Lomonossov 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

Nous avons montré que les immunoglobulines (Ig) constituent des matrices pour créer *de novo* des centres actifs au moyen d'approches combinatoires et rationnelles. Cette capacité des matrices Ig à générer des activités catalytiques a été exploitée pour produire des catalyseurs aux fonctions inhabituelles. Ainsi, trois stratégies ont été appliquées pour obtenir ces types d'anticorps catalytiques : (a) sélection par covalence des régions V d'anticorps réactifs à partir d'une librairie phagique semi-synthétique ; (b) induction d'anticorps catalytiques dans des souris auto-immunes ; (c) production d'anticorps anti-idiotypiques.

Notre premier objectif a été de produire des anticorps catalytiques capables de dégrader les toxiques organophosphorés (OP). Ces anticorps réagissent chimiquement avec les OPs (formation d'adduits covalents) et sont capables de protéger complètement ou partiellement les souris contre l'intoxication par des agents

innervants. Nous avons amélioré leurs propriétés détoxifiantes et fait de nouvelles constructions génétiques permettant l'expression et la purification à des fins de transferts technologiques. Six composés fluorogéniques analogues des toxiques de guerre organophosphorés ont été synthétisés et utilisés dans chacune des 3 stratégies de sélection d'anticorps anti-OPs. Une série d'anticorps anti-OPs a été générée par des souris auto-immunes. Les anticorps sélectionnés réagissent avec le DFP, l'AEBSF et l'insecticide paraoxon. L'anticorps le plus réactif, noté A17, hydrolyse le paraoxon. L'anticorps A17 a été cristallisé et sa structure tridimensionnelle résolue aux rayons X. A partir de cette structure, de ses propriétés thermodynamiques et catalytiques, et par l'étude de sa dynamique moléculaire, il a été possible d'améliorer, par mutagenèse dirigée, ses propriétés réactionnelles vis-à-vis des OPs. Ainsi, le mutant le plus intéressant, A17 S35R, présente une activité réactionnelle de deux ordres de grandeur plus élevés que celle d'A17 avec le paraoxon comme substrat. L'anticorps anti-idiotypique à activité acétylcholinestérasique est imbibé par le DFP et l'échothiophate. La production et la purification de ces anticorps recombinants anti-OPs vont être optimisées. Nous développons aussi des procédures opérationnelles permettant la production à grande échelle et le stockage de rFab purs anti-OPs. Cependant, parallèlement à cette approche utilisant des anticorps anti-OPs, nous nous intéressons aux enzymes naturelles neutralisant les OPs. Ainsi, une construction génétique de butyrylcholinestérase humaine tétramérique, intégrant le peptide de liaison inter-monomérique PRAD, a été réalisée. Cette enzyme produite en cellules CHO protège efficacement les souris contre l'agent chimique de guerre VR, l'analogue Russe du VX.

Le second objectif de nos études concerne l'expression d'auto-anticorps catalytiques (abzymes) dirigés contre des cibles spécifiques. Dans ce but, nous avons étudié la spécificité et la structure 3D d'anticorps réagissant avec la protéine basique de la myéline (MBP). Cet auto-antigène est considéré comme une cible spécifique de l'immunoprotéasome. Pour la première fois, nous avons réussi à montrer que l'immunoprotéasome isolé d'animaux EAE fonctionne comme une machine produisant en quantité le "peptide encéphalitogène" issu de la MBP. L'inhibition de cette chaîne réactionnelle est critique pour le développement de nouvelles molécules thérapeutiques.

3.2 EXPOSÉS (20 min)

« *Internet et santé : nécessité et limites de la régulation* »

Pr Marie-Paule SERRE, Professeur à l'Université Pierre et Marie Curie, Master MCI- Marketing de la Santé

La santé n'a pas échappé à l'évolution exponentielle de l'utilisation d'Internet par le grand public, tant pour la recherche d'informations qu'en matière de e-commerce. Dans un secteur fortement contrôlé par la puissance publique, les difficultés liées à la régulation d'Internet prennent un relief particulier. La transposition des règles de contrôle de la publicité prévues par le Code de la Santé Publique n'assure que de façon imparfaite la protection du consommateur au regard de la qualité des informations circulant via Internet. La difficulté est accentuée par la forte pression de l'Union Européenne en faveur de la libéralisation des circuits de distribution et l'appréciation divergente que font des États-membres des besoins de protection du consommateur. Une approche orientée sur l'information des internautes a été tentée en France depuis quelques années à travers la certification des sites Internet en santé destinés au public. Le label HON utilisé dans ce cadre a montré lui aussi ses limites. La création d'une base publique d'information sur les traitements et le bon usage des produits de santé par la récente loi sur la sécurité sanitaire va également dans le sens de la diffusion d'une information contrôlée. Le défi pour les pouvoirs publics et toutes les parties prenantes en matière de santé est aujourd'hui d'intégrer dans leur approche le développement des sites communautaires, la « santé 2.0 ». Incontrôlables par une approche juridique classique, ils posent la question de la connaissance, par les autorités sanitaires, des attitudes et comportements des consommateurs de santé, afin d'adapter les messages qui leur sont destinés

« *Traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge* »

Pr Bahram BODAGHI, Professeur à l'Université Pierre et Marie Curie, Praticien hospitalier, Service Ophtalmologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière

La dégénérescence maculaire liée à l'âge est la première cause de cécité chez les personnes de plus de 50 ans, vivant dans les pays développés. En France, la prévalence serait de 1,3 millions de patients. Les facteurs de risque ne sont pas bien définis même si le tabagisme semble particulièrement en cause. De plus, certains facteurs génétiques ont pu être récemment identifiés. La maladie évolue de façon chronique mais elle peut rester longtemps silencieuse. C'est alors l'examen ophtalmologique qui mettra en évidence les premiers signes de l'atteinte que sont les drusen. La gêne visuelle débute par les métamorphopsies qui ne sont en aucun cas un signe spécifique de la maladie. La baisse visuelle sera ensuite relativement chronique. Deux formes principales de l'affection peuvent être observées. La DMLA atrophique entraîne une dégradation visuelle progressive. Par contre une aggravation brutale serait liée à un accident néovasculaire représentant un tournant dans l'évolution

de l'affection. Le dépistage et l'éducation des patients demeurent des éléments particulièrement importants de la prise en charge initiale et ne doivent pas être négligés.

Sur le plan thérapeutique, l'étude AREDS menée aux États-Unis sur plus de 3640 patients a montré une réduction statistiquement significative du risque de développement d'une DMLA avancée chez les patients ayant reçu des antioxydants associés à du zinc. La prescription de compléments nutritionnels est donc la première étape du traitement. Il n'y a pas pour le moment de traitement efficace pouvant freiner de façon significative l'évolution de la forme atrophique. Par contre, de nombreux progrès ont été réalisés dans les formes exsudatives ou humides de la DMLA. En 2012, les injections intravitréennes d'anti-VEGF, comme le ranibizumab, représente le traitement de choix. De nombreuses études randomisées ont permis de préciser le rythme d'injections de ces molécules et la surveillance au long cours. D'autres stratégies comme le VEGF trap seront bientôt disponibles. Il sera alors possible de réduire la fréquence des injections qui reste actuellement élevée. Les problèmes économiques posés par ces innovations thérapeutiques sont significatifs mais ne peuvent pas éclipser l'amélioration significative du pronostic visuel des patients atteints de forme exsudative de la maladie. La recherche s'oriente plus particulièrement vers des voies alternatives plus efficaces qu'un effet suspensif global.

3.3 COMMUNICATION (10 min)

« L'état de mal épileptique d'origine toxique et conséquences neurobiologiques. Prise en charge thérapeutique par des associations à base de kétamine »

Pr Frédéric DORANDEU, Pharmacien en Chef, professeur agrégé du Val-de-Grâce, Chef du département de toxicologie et risques chimiques de l'Institut de Recherches Biomédicales de l'Armée (IRBA), Antenne de la Tronche, Centre de Recherches du Service de Santé des Armées

Les intoxications par les inhibiteurs de cholinestérases de type organophosphoré (OP), qu'ils soient des agents de guerre, neurotoxiques organophosphorés (soman par exemple), ou des organophosphorés pesticides (paraoxon par exemple), constituent toujours un danger notable pour la population militaire et civile. Une intoxication sévère par ces agents affecte les sphères cardio-vasculaire, respiratoire ainsi que le système nerveux central (SNC) où elle peut aboutir à un état de mal épileptique (EME), une urgence médicale. Si l'EME n'est pas stoppé rapidement, il peut devenir auto-entretenu. L'EME est alors généralement réfractaire aux traitements classiques par les benzodiazépines (EMER). L'accroissement des contraintes de prise en charge en ambiance chimique entraîne une augmentation des délais avant médicalisation primaire (relève et évacuation vers le niveau 1 de soutien sanitaire – poste de secours) et avant prise en charge médicale plus complète (échelons 2 et 3). En conséquence, et sans remettre en cause l'importance d'un traitement anticonvulsivant initié dans les cinq premières minutes de crise, il est essentiel de disposer de moyens thérapeutiques pour faire face à cette urgence neurologique en pré-hospitalier. A moyen et long termes, les conséquences d'un EME sont des déficits d'ordre neurologique et cognitif ainsi que le développement d'un phénomène d'épileptogenèse aboutissant à la « maladie épileptique » se manifestant par de crises spontanées récurrentes parfois pharmacorésistantes. Les drogues antiépileptiques, si elles sont capables d'arrêter les crises épileptiques et de prévenir les lésions cérébrales associées à ces crises, ne sont pas toujours capables de prévenir ces conséquences.

Les caractéristiques d'un hypothétique antiépileptique idéal susceptible de contrôler rapidement les EME tonico-cloniques sont clairement identifiées mais aucune molécule ne répond aujourd'hui à ces critères. Dans les situations opérationnelles décrites, la kétamine présente néanmoins de nombreux avantages. Utilisable par toutes les voies, d'action très rapide et relativement courte, très peu apnogène, stimulant cardiovasculaire permettant une utilisation chez le patient choqué, elle a toute sa place pour la sédation en milieu pré-hospitalier. Dans cette communication nous présenterons les arguments expérimentaux que nous avons obtenus dans différents modèles animaux démontrant les excellentes potentialités de cette molécule en association avec le sulfate d'atropine et d'autres molécules.

3.4 PRÉSENTATION D'OUVRAGE (5 min)

« Biochimie médicale - marqueurs actuels et perspectives » par Jean-Louis BEAUDEUX et Geneviève DURAND, 2^{ème} édition. Édition Médecine Sciences Publications, Lavoisier, Paris, septembre 2011, ISBN 978-2-257-20472-1, 607 pages, présenté par Claude BOHUON, Membre de l'Académie nationale de Pharmacie

4. QUESTIONS D'ACTUALITÉ

« Les grandes nouveautés introduites par la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé »

Marie-Christine BELLEVILLE et **Pr Patrick FALLET** Membres titulaires de l'Académie nationale de Pharmacie

« Évaluation des dispositifs médicaux »

Pierre FAURE membre titulaire de l'Académie nationale de Pharmacie et **Pierre-Yves CHAMBRIN** membre correspondant de l'Académie nationale de Pharmacie

5. SÉANCE RESTREINTE ÉVENTUELLE

* *
*