



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 22 septembre 2010 à 14h00

Salle des Actes

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Université Paris Descartes

1. ÉLOGE D'ÉLIE BZOURA

Membre de l'Académie nationale de Pharmacie, Vice Président de la Société d'Histoire de la Pharmacie, Chevalier des Palmes Académiques

par François CHAST, Président de l'Académie nationale de Pharmacie

2. ACTIVITES ADMINISTRATIVES DE L'ACADEMIE

- Approbation du procès verbal de la séance 2 juin 2010 (*document joint*)
- Informations du Président
- Lecture de la correspondance et informations du Secrétaire Général

3. TRAVAUX SCIENTIFIQUES & PROFESSIONNELS

3.1 COMMUNICATIONS (10 min)

« *Le rôle du laboratoire de la DEQM dans la protection de la Santé Publique* »

Dr Andrea LODI, Chef du Service Laboratoire, Direction Européenne de la Qualité du Médicament & Soins de Santé (DEQM), Conseil de l'Europe, 67081 Strasbourg { *proposition de la 1^{ère} section* }

La Direction Européenne de la Qualité du Médicament et Soins de Santé (DEQM) est une Direction du Conseil de l'Europe qui veille à protéger et promouvoir la santé publique en Europe. Le rôle du Laboratoire de la DEQM est de contribuer :

- ✓ à l'élaboration des textes de la Pharmacopée Européenne ainsi qu'à l'établissement de ses étalons de référence ;
- ✓ aux activités du réseau européen des OMCL ; aux activités menées en collaboration avec l'OMS.

La présentation se focalise également sur le cadre stratégique que le Laboratoire doit mettre en place pour répondre aux nouveaux besoins et relever les défis qui l'attendent. Deux exemples :

- ✓ effets de la mondialisation sur la qualité des principes actifs (besoin de nouvelles méthodes pour couvrir plusieurs profils d'impuretés),
- ✓ développement des monographies des substances encore sous brevet (besoin d'acquérir de nouvelles compétences analytiques).

« *Nouvelles activités biologiques d'extraits d'orchidées épiphytes* »

Frédéric BONTE, LVMH Recherche, Branche Parfums-Cosmétiques, Responsable communication scientifique, Docteur d'état ès sciences pharmaceutiques, Université Paris XI { *proposition de la 2^{ème} section* }

L'une des créatures la plus extraordinaire du monde végétal, l'orchidée, a une longue histoire. Un grand nombre d'espèces d'orchidées se trouve en Amérique et en Asie en zones inter-tropicales. La découverte permanente de nouvelles espèces et la complexité chimique et biologique de leurs métabolites secondaires fait depuis quelques années l'objet de travaux scientifiques. Si leur usage traditionnel remonte à l'antiquité et a été décrit par le passé dans la pharmacopée européenne (les Orchis) et chinoise (essentiellement les racines de Gastrodia, Bletilla et Dendrobium), les orchidées ont en fait été peu étudiées pour leurs activités biologiques potentielles.

D'un point de vue phytochimique, les orchidées contiennent essentiellement : des polysaccharides de type glucomananes, très peu de lipides et d'acides gras, des anthocyanes, flavones et flavonols, des composés phénoliques dérivés d'acide hydroxybenzyls, lignanes et fluorenones, des terpènes, monoterpènes, sesquiterpènes et phytosterols, des alcaloïdes rarement, des stilbénoides de deux types considérés comme des

phytoalexines, soit des dérivés du stilbène (ex : resvératrol) soit des phénanthrènes (ex : batatasin III), associés à leurs dérivés dihydro que sont les bibenzyls (ex : gigantol) et les 9,10 dihydrophénanthrènes (ex : coelonin).

Nous nous sommes intéressés à une orchidée épiphyte tropicale (sous-famille des *Epidendroideae*) vivant dans le Yunnan, *Vanda coerulea griff* ex Lindl dite VC. Très peu de données existent sur les molécules synthétisées par les Vanda. Nous avons recherché et isolé des métabolites secondaires de *Vanda coerulea* en relation avec des activités biologiques nouvelles.

La purification des extraits de *Vanda coerulea* ont été menées par CLHP semi préparative. Spectrométrie de masse et RMN (expériences mono (1H RMN, 13C RMN) et bidimensionnelles (COSY, HSQC, HMBC voire NOESY) ont permis d'identifier pour la première fois dans le genre *Vanda* la présence conjointe, uniquement au sein des tiges, de 3 stilbenoides majeurs ; Imbricatin (**1**), Methoxycoelonin (**2**) et Gigantol (**3**).

La recherche d'activité biologique a été réalisée sur un extrait titré en stilbenoides sur fibroblastes humain normaux ayant subi une sénescence répliquative selon le modèle de Hayflick. Par cytométrie en flux, le pourcentage de cellules dans les différentes phases du cycle cellulaire a été déterminé avec et sans traitement. Nous démontrons que la sénescence répliquative des fibroblastes entraîne une chute du pourcentage de cellules en phase S ainsi qu'une baisse en cycline E et en cdk2. Le traitement par un extrait de tiges de VC titré en stilbenoides (**1-3**) restaure le pourcentage à un taux équivalent à celui de cellules jeunes. Par puces à protéines nous démontrons le rétablissement du taux de cycline E et de leur kinase cdk2 apportant ainsi un début d'explication au mécanisme. Nous démontrons également (test ELISA) que l'action d'inhibition de la production de MMP2 et pro-MMP1 par l'extrait de tiges de VC testé est due à l'imbricatine et non aux autres stilbenoides. Ces activités laissent présager d'un potentiel intéressant comme matière première destinée à lutter contre les signes cutanés du vieillissement.

« Bases moléculaires de l'adhérence des globules rouges à l'endothélium dans différentes pathologies »

Pr Jean-Luc WAUTIER, Professeur d'Hématologie Transfusion, Université Denis Diderot Paris7, UMRS 665 INTS, GH Lariboisière Paris { proposition de la 3^{ème} section }

Les globules rouges ont été découverts à la fin du 18^{ème} siècle. Leur participation dans les phénomènes thrombotiques a fait l'objet de débats depuis la fin du 19^{ème} siècle. Si des précurseurs comme Henri Vaquez avaient anticipé leur rôle dans la survenue d'accidents vasculaires cérébraux, les premières observations des interactions entre les globules rouges et l'endothélium datent des années 1950. Les premiers faits expérimentaux démontrant le rôle des globules rouges dans les occlusions vasculaires dans la drépanocytose et dans l'angiopathie diabétique font l'objet de publications dans le début des années 1980. Il a fallu attendre une quinzaine d'années pour identifier les mécanismes moléculaires impliqués dans l'adhérence des globules rouges à l'endothélium. Dans la drépanocytose plusieurs anomalies moléculaires sont responsables de l'adhérence à l'endothélium. Very Late Antigen-4 (CD49d) érythrocytaire se lie à Vascular Adhesion Molecule (VCAM-1) endothélial. La phosphatidylserine (PS) de la membrane du globule rouge se fixe au récepteur cellulaire de la phosphatidylserine. Les molécules Inter Cellular Adhesion Molecule (ICAM 1), CD31, CD36 et les glycanes sont des récepteurs potentiels pour la protéine PfEMP1 des globules rouges infestés par *Plasmodium falciparum* et responsables de l'adhérence à l'endothélium. Dans le diabète la glycosylation non enzymatique ou glycation des protéines membranaires, en particulier de la BAND 3 sont responsables de l'adhésion au récepteur pour les produits de glycation (receptor for advanced glycation end products ou RAGE). Dans la drépanocytose l'augmentation de l'adhérence est associée au risque d'occlusion vasculaire. L'adhérence des globules rouges de patients diabétiques est corrélée avec la sévérité de l'atteinte vasculaire, essentiellement avec la microangiopathie aboutissant aux atteintes rénales et rétiniennes. Si les thromboses des vaisseaux mésentériques ou cérébraux sont des complications majeures et fréquentes de la Polycythemia Vera, ce n'est que très récemment que nous avons décrypté le mécanisme. Les globules rouges de patients atteints de Polycythemia Vera adhèrent intensément à l'endothélium vasculaire et de façon spécifique à la laminine alpha5. Cette adhérence est due à la phosphorylation spontanée du CD239 (Lu/BCAM) érythrocytaire, secondaire à la mutation de la *Janus* kinase JaK2 (V617F).

L'ensemble de ces résultats démontre qu'en dehors des facteurs thrombophiliques (facteurs coagulants et anticoagulants) et des anomalies plaquettaires, des anomalies érythrocytaires peuvent être la cause de thromboses vasculaires.

« Les exigences des institutions internationales pour l'évaluation de nouveaux médicaments sont-elles toujours adaptées aux pathologies et aux besoins de certains pays en développement »

Jean-Denis MALLET, Pharmacien, auditeur international, Croix-Rouge Internationale, Genève { proposition de la 4^{ème} section }

L'auteur a choisi trois exemples relatifs au processus de lutte engagé contre le paludisme pour s'interroger et interroger l'Académie sur l'opportunité d'adapter les règles pharmaceutiques et modes de pensée prévalant aujourd'hui dans un contexte d'« harmonisation pharmaceutique ».

« *Anti cancéreux et contamination environnementale* »

Jean-François LATOUR, Pharmacien chef de département, Centre régional Lyon Bérard, 28 rue Laennec, 69373 Lyon cedex 08 { *proposition de la 5^{ème} section* }

La contamination de l'environnement par les médicaments a fait l'objet d'un important rapport de l'Académie nationale de Pharmacie publié en septembre 2008. Notre propos sera de partir de ce constat général pour développer des points plus particuliers aux anticancéreux cytotoxiques. Avant l'actuelle prise de conscience sur la globalité de l'environnement, une abondante littérature datant du début des années 1980 s'est focalisée sur l'évaluation des risques avérés ou potentiels liés au contact professionnel avec les médicaments cytotoxiques (par exemple aberrations chromosomiques et échanges de chromatides sœurs potentiellement porteurs de mutations somatiques et de risque accru de cancer). Dans les années 1990, il a été démontré que la principale voie de contamination accidentelle des professionnels était un contact cutané avec des surfaces polluées induisant des micro-absorptions de cytotoxiques. Sur cette base, la réglementation de la plupart des pays développés a introduit des recommandations, sinon des obligations, de mesures de protection destinées à minimiser la contamination des locaux hospitaliers : nous donnerons comme exemple l'action menée dans le cadre du réseau ONCORA en Rhône Alpes, destinée à aider les hôpitaux du réseau à maîtriser ce risque grâce à des contrôles de surface adaptés. Enfin, pour illustrer un point soulevé par rapport de l'Académie, nous évoquerons les problèmes, jusqu'ici non résolus, liés à la dispersion de la majeure partie des cytotoxiques utilisés en clinique dans les effluents hospitaliers et non hospitaliers, à l'heure de la prise en charge à domicile d'un nombre rapidement croissant de traitements.

3.2 PRESENTATION D'OUVRAGE (3 min)

« *Pathologies* » par Solange LIOZON. Collection Porphyre / Cahiers du préparateur en Pharmacie
Edition Wolters Kluwer France, Paris 2010, 110 pages, ISBN : 978-2-915585-66-7

Ouvrage présenté par Raphaël MOREAU, Membre de l'Académie nationale de Pharmacie

3.3 QUESTION D'ACTUALITE (5 min)

« *Dépistage salivaire et urinaire des stupéfiants : les aspects scientifiques doivent prévaloir* »

Patrick MURA, Chef de service du Laboratoire de Toxicologie et Pharmacocinétique au CHU de Poitiers, Membre correspondant national de l'Académie nationale de Pharmacie, CHU Poitiers

En effet, nous assistons actuellement et de plus en plus en France à une vulgarisation de l'usage de tests de dépistage salivaires ou urinaires des stupéfiants, dans multiples domaines de la vie courante. Le dépistage des stupéfiants, autrefois réservé aux professionnels de la santé, est aujourd'hui utilisable par les forces de l'ordre avec le test salivaire RapidSTAT et peut être demain par tout public avec le test urinaire NarcoCheck Prédosage.

Il apparaît indispensable que la mise en vente de ces tests doit être précédée par une évaluation scientifique effectuée par des professionnels, tant sur leurs performances que sur leurs indications. Pour argumenter cette position, je prendrai deux exemples :

Le RapidStat a été choisi en France (en 2008) alors même que ce test n'avait été l'objet d'aucune validation scientifique. Pourtant, en avril 2010, un article dans Journal of Analytical Toxicology révèle qu'il n'est pas suffisamment performant pour le cannabis, avec 10,8 % de résultats faussement positifs. Un autre article de 2010 dans Forensic Science International indique qu'il conduit à 16 % de faux positifs et 19 % de faux négatifs, alors qu'un autre test salivaire, le Drug Test 5000, présente "seulement" 4 % de faux positifs et 6 % de faux négatifs. Une étude réalisée en France également en 2010 sur les résultats du RapidStat (P. Mura et coll., 18^{ème} Congrès Annuel de la SFTA) confirme ces données.

Le NarcoCheck Prédosage est proposé par le fabricant avec sur le même test urinaire trois seuils différents de positivité, permettant ainsi "*aux parents de savoir si leurs enfants fument du cannabis et d'établir un réel suivi de leur consommation, en distinguant concentrations urinaires faibles, significatives ou fortes*" : un argument de vente qui ne résiste pas à l'analyse scientifique, ne tenant pas compte des variabilités de diurèse.

4. SEANCE RESTREINTE

* *
*