



Séance académique
« ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES »

Mercredi 7 novembre 2018

Salle des Actes
Faculté de Pharmacie de Paris
Université Paris-Descartes
4 av. de l'Observatoire 75006 Paris

Ordre du jour

CONFÉRENCE HYGIA À 14 h 00

« Bioinspiration et recherche, un atout français »
Kalina RASKIN, *Directrice Générale de CEEBIOS, France*

Résumé à venir

1- ACTIVITÉS ADMINISTRATIVES DE L'ACADÉMIE

- ✓ Approbation du compte rendu de la séance du 3 octobre 2018 (document disponible sur le site de l'AnP)
- ✓ Informations du Président
- ✓ Lecture de la correspondance et informations du Secrétaire Perpétuel

2- TRAVAUX SCIENTIFIQUES & PROFESSIONNELS

2.1 QUESTION D'ACTUALITÉ

« *Staphylococcus epidermidis* »

Yves BUISSON, membre titulaire de l'Académie nationale de médecine

Résumé à venir.

2.2 EXPOSÉS (20 min)

« Paris MÉMOIRE VIVE : l'association du propranolol à l'exposition en imagination à l'évènement douloureux chez des patients souffrant d'État de Stress Post-Traumatique »

Bruno MILLET, Professeur de Psychiatrie à l'Université Paris Sorbonne, Hôpital Pitié-Salpêtrière

S'il existe des traitements efficaces pour les troubles psycho-traumatiques, ils ne sont pas tous efficaces. Les psychothérapies, incluant les thérapies cognitivo-comportementales ou TCC (incluant l'EMDR - *Eye movement desensitization and reprocessing*-) exigent une formation longue et coûteuse. Selon une méta-analyse récente, les Thérapies Comportementales et Cognitives requièrent 15,6 heures de traitement sur 6 à 14 semaines pour soigner l'ESPT et ont un taux de rechute considérable de 50 % à un an (Bradley et al. 2005). Les antidépresseurs ISRS tels que la *paroxétine* sont eux aussi efficaces (Ipser et Stein 2012) mais contre-indiqués dans certains pays chez les moins de 25 ans car ils peuvent augmenter, en début de traitement à posologie moyenne ou forte, l'impulsivité et le risque suicidaire. En outre, les ISRS induisent des syndromes de sevrage, et des effets secondaires tel que des nausées, une prise de poids et des difficultés sexuelles, ce qui amène bien des patients (de 25 % à 32 % selon les études) à les délaisser et réduit d'autant leur efficacité (Westenberg et Sandner 2006).

Le blocage de la reconsolidation mnésique (Besnard et Caboche 2012) représente un traitement alternatif pour l'ESPT. La théorie de la reconsolidation postule qu'un souvenir mémorisé redevient instable avant de se consolider à nouveau en mémoire à long terme, d'où le terme « reconsolidation » (Przybylski 1997, 1999). Cette recherche animale innovante, initiée en France, a montré que durant cette phase de plasticité transitoire, le souvenir peut être modulé, en particulier sa charge émotionnelle. Le bêta-bloquant *propranolol* interfère avec la consolidation et la reconsolidation d'un souvenir émotionnel, ce qui a pour effet de rendre ce souvenir moins intense.

L'étude Paris mem, organisée à la suite des attentats de novembre 2015, évalue l'efficacité (rapport coût-utilité) de la thérapie par blocage de la reconsolidation mnésique chez des sujets touchés par les attentats de Paris dont ceux du 13/11/15, des attentats de nature terroriste ou des actes de guerre ou de violence ou des actes apparentés. Les résultats définitifs portant sur plus de 300 patients seront obtenus dans moins d'un an.

« Kétamine : un nouvel antidépresseur ? »

Philippe FOSSATI, PU-PH de psychiatrie, Chef du service de Psychiatrie d'adultes du Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière ; Responsable de l'équipe Neurosciences sociales et affectives à l'ICM-A-IHU, Université Pierre et Marie Curie, Sorbonne Université

Classiquement l'amélioration clinique d'un épisode dépressif caractérisé nécessite au moins quatre ou six semaines de traitement avec un médicament antidépresseur. Si les travaux de l'équipe de Guy GOODWIN et Catherine HARMER ont permis de décrire des effets neuropsychologiques précoces (augmentation du biais émotionnel positif et réduction du biais émotionnel négatif) des traitements antidépresseurs, ces mécanismes cognitifs sont dissociés des effets thérapeutiques (correction de l'humeur, de l'anhédonie) tardifs. L'observation d'un effet spectaculaire thérapeutique – rémission symptomatique en quelques heures – de l'administration d'une perfusion de Kétamine chez des patients déprimés résistants a bouleversé le champ de la recherche thérapeutique dans la dépression. La Kétamine est un antagoniste des récepteurs NMDA utilisée comme agent analgésique et anesthésiant. Ces effets thérapeutiques dans la dépression résistante ont été confirmés dans de nombreux essais et ont fait l'objet de plusieurs méta-analyses, dont l'une de notre groupe de recherche. La Kétamine peut induire une rémission symptomatique dépressive en quelques heures, effet qui dans certains cas peut persister quelques semaines après administration d'une dose unique. Les facteurs prédictifs de la réponse ou de la rémission à ce traitement sont nombreux : antécédents familiaux de dépendance alcoolique, anxiété, troubles cognitifs, effets 'dissociatifs' du traitement. La kétamine serait également plus intéressante dans la dépression unipolaire que dans la dépression bipolaire. De nombreuses questions demeurent cependant au sujet de ce nouveau traitement : place de la kétamine dans l'algorithme thérapeutique de la dépression ; mécanismes d'action (rôle du système glutamatergique et sérotoninergique) ; effets macroscopiques en imagerie cérébrale fonctionnelle ; risques de dépendance ... Au cours de la présentation, j'aborderai ces différents points en dégagant des perspectives futures sur le produit et ses dérivés. Je discuterai également de l'utilité médicale et économique d'un changement de paradigme dans le traitement de la dépression pour le développement ou le repositionnement des thérapies innovantes.

« Nouveaux médicaments pour la mucoviscidose »

Isabelle FAJAC, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Service de Physiologie-Explorations Fonctionnelles, Hôpital Cochin, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

La mucoviscidose qui atteint environ 75.000 personnes dans le monde et 7.000 en France, est une maladie autosomique récessive due à des mutations du gène CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). Ce gène code pour un canal chlorure exprimé au pôle apical de nombreuses cellules épithéliales. Dans sa forme classique, la mucoviscidose associe une insuffisance pancréatique externe et une atteinte respiratoire qui conditionne le pronostic vital. La majorité des traitements actuels de la mucoviscidose sont des traitements symptomatiques visant à améliorer les symptômes et à ralentir l'évolution de la maladie. Cette prise en charge symptomatique a permis d'augmenter de façon importante l'espérance de vie des patients. Mais l'âge moyen au décès reste de 29 ans. Le gène et la protéine défectueuse sont apparus comme de nouvelles cibles thérapeutiques permettant d'agir sur la cause de la maladie. Des molécules innovantes visant à corriger la protéine CFTR elle-même sont en cours de développement. Une première molécule, l'ivacaftor, est commercialisée en France depuis 2012 pour les 3 % de patients porteurs de la mutation rare appelée G551D. L'ivacaftor permet d'améliorer la fonction respiratoire des patients de façon significative et prolongée. D'autres molécules sont en cours d'évaluation qui ciblent d'autres défauts de la protéine CFTR dues à diverses mutations du gène *CFTR*, dont la mutation la plus fréquente appelée F508del. D'autres approches visant à corriger l'ARN ou l'ADN sont également en développement. Nous ferons un état des lieux de ces différentes approches et de leur développement.

« Un nouveau (?) paradigme en cancérologie : l'immunothérapie et les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires »

Alain GOUYETTE, Professeur honoraire de cancérologie (Faculté de Pharmacie, Université Paris-Sud – Paris-Saclay), membre de l'Académie nationale de Pharmacie

L'immunothérapie antitumorale est une biothérapie qui consiste à stimuler, par différents traitements, le système immunitaire, afin de lui permettre de combattre les cellules tumorales.

Les cellules impliquées sont : les cellules dendritiques, les cellules naturellement tueuses les cellules T, les cellules T CD4⁺, les cellules T CD8⁺, les macrophages, et les cellules tumorales.

Les points de contrôle immunitaires : 1) la protéine **CTLA-4** (*Cytotoxic T-lymphocyte Antigen 4*), exprimée à la surface des lymphocytes joue le rôle physiologique de limiter l'activation du système immunitaire ; 2) la protéine **PD-1** (*programmed cell death*), retrouvée à la surface des lymphocytes T, mais aussi des lymphocytes B, des monocytes et des cellules dendritiques ; 3) cette protéine PD-1 se lie à une autre molécule, **PD-L1**, présente à la surface de certaines cellules tumorales.

Aujourd'hui, nous disposons d'anticorps monoclonaux : **anti-CTLA-4** (l'**ipilimumab**), **anti-PD-1** (le **nivolumab** et le **pembrolizumab**), et **anti-PD-L1** (l'**atézolizumab**, le **durvalumab** et l'**avélumab**). Leurs indications en oncologie se sont élargies à de nombreux types de tumeurs solides. Cependant, leurs effets indésirables touchent tous les systèmes (cutané, digestif, musculo-articulaire, rénal, respiratoire...). Il est indispensable de rapporter toutes ces toxicités auprès du Registre des effets indésirables sévères des anticorps monoclonaux immunomodulateurs en cancérologie (REISAMIC).

Parallèlement, de plus en plus de résistances à ces inhibiteurs des points de contrôle immunitaires sont rapportées dans la littérature médicale. Et, afin d'augmenter le taux de réponse en clinique, il est indispensable de décrire des biomarqueurs prédictifs de l'efficacité.

En résumé, la découverte des points de contrôle immunitaires a permis de tester des inhibiteurs en clinique avec des résultats parfois spectaculaires, mais aussi d'observer des effets indésirables sévères et des taux de réponse relativement modestes. La recherche clinique s'oriente vers des combinaisons de ces inhibiteurs avec d'autres thérapies anticancéreuses et vers l'obtention de biomarqueurs pouvant sélectionner les tumeurs susceptibles de répondre à ces schémas thérapeutiques. Cependant, le rapport du bénéfice thérapeutique en relation avec les toxicités et le coût de ces biomédicaments ne sera pas abordé...

2.3 OUVRAGE (10 min)

« *Le désastre des toxicomanies en France* »

Écrit par Jean COSTENTIN, membre de l'Académie nationale de Pharmacie

Éditeur : DOCIS

ISBN 978-2-855-25081 - 365 pages

présenté par Jean-Pierre GOULLÉ, membre de l'Académie nationale de Pharmacie

SÉANCE RESTREINTE

Palmarès Prix Scientifiques et Bourses

Clôture par le Président, Jean-Loup PARIER