



# ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE

SANTÉ PUBLIQUE - MÉDICAMENT - PRODUITS DE SANTÉ - BIOLOGIE - SANTÉ ENVIRONNEMENTALE

Fondée le 3 août 1803 sous le nom de Société de Pharmacie de Paris

Personne morale de droit public placée sous la protection du Président de la République

## Séance académique

**Mercredi 20 septembre 2017 à 14 h 00**

*Salle des Actes*

*Faculté de Pharmacie de Paris*

*Université Paris-Descartes*

*4 av. de l'Observatoire 75006 Paris*

## Ordre du jour

### 1. ACTIVITÉS ADMINISTRATIVES DE L'ACADÉMIE

- ✓ Approbation du procès-verbal de la séance du 31 mai 2017
- ✓ Informations du Président
- ✓ Lecture de la correspondance et informations du Secrétaire Perpétuel

### 2. TRAVAUX SCIENTIFIQUES & PROFESSIONNELS

#### 2.1 QUESTIONS D'ACTUALITÉ (10 min)

##### « La réforme du 3<sup>ème</sup> cycle de pharmacie »

Dominique PORQUET, membre de l'Académie nationale de Pharmacie

La réforme du 3<sup>ème</sup> cycle de Pharmacie est envisagée dans le cadre de la poursuite de la mise en place de la réforme du cursus pharmaceutique, initiée en 2010 et qui n'avait concerné que les premiers et seconds cycles de la formation conduisant au Diplôme d'état de Docteur en Pharmacie.

À l'issue d'une première phase de réflexion, le Groupe de travail qui s'est constitué propose le schéma d'organisation suivant pour le troisième cycle de Pharmacie : mise en place de cinq DES, trois DES « longs » de quatre ou cinq ans et deux DES « courts » de un an. Ces cinq DES sont :

- le **DES de Biologie médicale**, actuellement existant mais, réformé par le décret n°2016-1597 du 25 novembre 2016 relatif à l'organisation du troisième cycle des études de médecine et modifiant le Code de l'Éducation. La proposition retenue est conforme au modèle général du troisième cycle des études de Médecine avec une phase socle de deux ans (dont un semestre libre de pré-orientation), une phase d'approfondissement de un an et une phase de consolidation de un an en autonomie supervisée, phase au cours de laquelle une FST (Formation Spécialisée Transversale) pourra être validée ;
- le **DES de Pharmacie hospitalière** de quatre ans (sauf l'option de Radiopharmacie qui conduit à un DES de cinq ans) selon une structuration également conforme au décret précédemment cité, avec une phase socle de un an, une phase d'approfondissement de deux ans comportant quatre options : Pharmacie industrielle et biomédicale, Pharmacotechnie spécialisée et Médicaments de thérapie innovante, Recherche, Radiopharmacie. Cette dernière option, qui entraîne un exercice exclusif de Radiopharmacien, nécessitera une phase d'approfondissement de trois ans. La phase d'approfondissement qui s'achèvera par la soutenance de la thèse correspondant au diplôme d'état de docteur en pharmacie sera suivie d'une phase de consolidation de un an et conduira à la soutenance du mémoire de DES. Cette année de consolidation pourra également correspondre à une FST ;
- le **DES Innovation pharmaceutique et Recherche** de quatre ans. Ce cursus totalement consacré à la Recherche est en cours de réflexion mais doit être impérativement maintenu car permettant pour l'avenir la formation de chercheurs de haut niveau dans certaines spécialités ainsi que la formation de futurs enseignants chercheurs pour nos UFR de Pharmacie ;
- le **DES de Pharmacie officinale** : comme indiqué plus haut, ce DES d'un an se substituera à l'actuelle 6<sup>ème</sup> année à orientation Officine et se déclinera en deux stages d'interne de six mois, un stage effectué obligatoirement en ambulatoire dans une pharmacie d'activité libérale et un second stage effectué également en pharmacie d'activité libérale (dans ce cas, il pourra être retenu l'idée d'une certaine pluralité avec par exemple un exercice en milieu

urbain ou rural ou développement de certaines spécificités comme la PDA, les entretiens pharmaceutiques ...) ou en pharmacie hospitalière ou dans un service d'un autre établissement hospitalier ou médico-social, service dont l'activité est obligatoirement sous la responsabilité d'un pharmacien. Une formation universitaire éventuellement présente mais plus essentiellement distancielle (mise en place d'une plateforme numérique nationale) sera mise en place sur les deux demi-journées hebdomadaires que l'interne doit consacrer à sa formation ;

- le **DES de Pharmacie industrielle** : ce DES de un an se substituera à l'actuelle 6<sup>ème</sup> année à orientation industrielle et consistera en un enseignement académique essentiellement en distancielle et consacré aux connaissances et aux compétences génériques que tout pharmacien industriel doit maîtriser en relation avec le cycle de vie du médicament (recherche et développement, essais pré-cliniques et cliniques, mises sur le marché, affaires réglementaires, production, assurance et contrôle qualité, pharmacovigilance ...). Cette année de DES (hors statut d'interne rappelons-le) sera bien sûr l'occasion d'effectuer des stages en milieu industriel.

Cet enseignement sera complété par un enseignement spécialisé (cursus d'ingénieur, ou École de Commerce ou M2 spécialisé) permettant l'acquisition de compétences métiers requises par l'industrie pharmaceutique.

### « *L'indispensable réunion des professionnels de santé pour la prévention et la promotion en santé* »

Claude DREUX, membre de l'Académie nationale de Pharmacie

Un groupe de travail de l'Académie nationale de Pharmacie a élaboré, en 2016, un rapport « *Prévention et Promotion en Santé. Place des pharmaciens et des biologistes médicaux* » définissant les rôles des pharmaciens en Santé publique.

Adopté par le Conseil de l'Académie en septembre 2016, il n'a pas fait l'objet d'une présentation devant l'Assemblée, mais il peut être consulté sur le site internet de l'AnP : [http://www.acadpharm.org/dos\\_public/Rapport\\_PPS\\_VF.pdf](http://www.acadpharm.org/dos_public/Rapport_PPS_VF.pdf).

De son côté, l'Académie nationale de médecine a créé une Commission XIV « *Déterminant de Santé, Prévention, Environnement* » poursuivant les mêmes buts : inciter les Pouvoirs Publics à mettre en place une véritable politique de prévention et de promotion de la santé dans notre pays.

La Commission XIV comprend des membres des deux Académies, médecine et pharmacie, et des groupes de travail ont été créés dans les domaines suivants : éducation à la santé des enfants de la maternelle à la majorité ; dépistage des cancers.

La vaccination et l'augmentation de la couverture vaccinale font également partie de ses objectifs immédiats.

Il est indispensable que les professionnels de santé s'unissent et collaborent pour développer des actions efficaces sur des sujets décidés en commun.

Les promesses des nouveaux dirigeants doivent être prises au mot et aboutir à des mesures concrètes en accord avec l'ensemble des professionnels de santé excluant les vaines querelles corporatistes du passé.

## 2.2 EXPOSÉ (20 min)

### « *Antituberculeux thiocarbonylés : de l'activité à la toxicité* »

Vania BERNARDÈS-GENISSON, Pharmacien, Professeur à la Faculté de Pharmacie de l'Université Paul Sabatier, Toulouse. Membre correspondant étranger de l'Académie nationale de Pharmacie (Brésil)

La tuberculose demeure aujourd'hui l'une des maladies infectieuses la plus meurtrière dans le monde. En effet, l'apparition des souches de *Mycobacterium tuberculosis* résistantes à tous les antituberculeux de première ligne (isoniazide, rifampicine, éthambutol et pyrazinamide) contribue fortement à l'aggravement de la situation et compromet sérieusement le traitement de la tuberculose. Face à cette difficulté, les antibiotiques de deuxième intention commencent à prendre une place plus importante dans l'arsenal thérapeutique contre cette maladie. Toutefois, les composés thiocarbonylés, comme la pro-drogue éthionamide, sont connus pour être responsables d'une grave hépatotoxicité chez le patient. Cette toxicité est généralement attribuée aux métabolites oxydatifs du principe actif, mais sans que, pour autant, l'identification de telles espèces toxiques soit établie. Ainsi, une étude moléculaire du mécanisme d'activation de ces pro-drogues et de la formation de leurs métabolites, pouvant aider à la compréhension de cette toxicité, sera présentée.

## 2.3 COMMUNICATIONS (10 min)

### « *Réponse inflammatoire intestinale induite par les flagelles de Clostridium Difficile* »

Imad KANSAU, Docteur en médecine, Docteur en microbiologie, Coordinateur du Centre gratuit d'information, de diagnostic et de dépistage (CeGIDD) des IST (Infections sexuellement transmissibles), Hôpital Antoine Bécère, Clamart. Présenté par la 3<sup>ème</sup> section

*Clostridium difficile* (CD) est une bactérie anaérobie à Gram positif responsable d'infections intestinales nosocomiales. L'exposition aux antibiotiques, l'hospitalisation et l'âge avancé sont les principaux facteurs de risque d'infections à *C. difficile* (ICD). Depuis 2003, la prévalence de cas graves et de rechutes, ainsi que la mortalité par ICD ont considérablement augmenté. Les toxines clostridiales TcdA et TcdB contribuent aux lésions intestinales associées aux ICD, mais d'autres facteurs contribuent à la pathogenèse. Les flagelles bactériens sont impliqués dans le développement de la réponse inflammatoire des muqueuses via le récepteur de l'immunité innée, le *Toll-like receptor 5* (TLR5) et l'activation des voies de signalisation pro-inflammatoires. Nous avons analysé les voies de signalisation TLR5 induites par les flagelles de CD. Nous avons montré que les flagelles de CD activent principalement la voie de signalisation NF- $\kappa$ B via TLR5, conduisant à la synthèse de cytokines pro-inflammatoires. *In vivo*, dans un modèle murin d'ICD, l'absence de flagelles chez des bactéries toxigènes diminue considérablement le degré d'inflammation de la muqueuse cœcale, ce qui suggère un rôle essentiel pour les flagelles de CD en coopération avec les toxines, dans l'induction de lésions muqueuses. Parmi les

différents mécanismes de régulation de la réponse innée liée au TLR, les microARN (miR) jouent un rôle immunomodulateur majeur. Nous avons analysé l'expression d'un panel de miRs connus pour être impliqués dans la voie de signalisation TLR5-NF- $\kappa$ B à la fois dans les cellules épithéliales Caco-2 intestinales humaines et un modèle murin d'ICD. Quatre miRs ont été surexprimés dans des cellules infectées et aucune surexpression n'a été observée dans les cellules infectées par un mutant non flagellé, ce qui suggère un rôle des flagelles dans cette régulation des miRs. L'inhibition chimique spécifique de la voie de signalisation NF- $\kappa$ B a fortement inhibé la surexpression de ces quatre miRs. Il est intéressant de noter que ces miRs ont également été surexprimés dans le cæcum de souris infectées par la souche de CD. Le rôle des miRs dans la régulation des gènes et dans certaines pathologies permet de considérer ces molécules comme une nouvelle cible diagnostique et thérapeutique potentielle.

« *Défis bioanalytiques pour le suivi PK/PB des immunoconjugués* »

Antoine DESLANDES, Docteur en Pharmacie, Conseiller Scientifique en Biothérapeutique, Médecine translationnelle et développement précoce, Sanofi R&D. Présenté par la 1<sup>ère</sup> section

Les immunoconjugués (IC) représentent une nouvelle classe de médicaments biothérapeutiques très puissants, utilisés essentiellement en Oncologie. Ils sont constitués d'un anticorps, spécifique d'un antigène exprimé à la surface des cellules tumorales, couplé à des molécules d'agents cytotoxiques par l'intermédiaire d'agents de liaison.

Compte tenu de leur grande spécificité et affinité pour des antigènes tumoraux, les IC sont internalisés dans la cellule tumorale, puis transférés dans l'endosome, d'où ils sont dégradés pour libérer leur charge de cytotoxique.

Les études de pharmacocinétique et pharmacodynamie (PK/PD) réalisées au cours du développement clinique contribuent à optimiser le choix des doses et les rythmes d'administration des IC. Le développement de méthodes de bioanalyse pour les IC est complexe, compte tenu du nombre et du type d'analytes à doser. Le catabolisme des IC conduit à la formation d'un grand nombre d'analytes qui sont quantifiés dans les milieux biologiques par immuno-dosage pour les fragments protéiques ou par spectrométrie de masse pour les cytotoxiques ou leurs métabolites.

L'interprétation de la PK/PD des IC nécessite la combinaison ou le regroupement d'information de plusieurs méthodes de dosage. Cette présentation précisera comment ces informations permettent d'établir les profils pharmacocinétiques pour l'évaluation de l'efficacité du produit et de la sécurité des patients.

« *Les interactions entre la buprénorphine et les benzodiazépines favorisent-elles le maintien d'une dépendance aux opiacés ?* »

Antoine COQUEREL, Médecin des hôpitaux, Responsable de la pharmacologie clinique et du Centre régional de pharmacovigilance de Caen. Présenté par la 2<sup>ème</sup> section

La buprénorphine (BPN) est un agoniste partiel  $\mu$  de haute affinité, antagoniste des récepteurs delta et kappa, qui possède une longue durée d'action chez l'homme ( $T_{1/2}$  terminal : 20 – 24 h). Sous forme haut dosage (BPN-HD) c'est le traitement de substitution opiacé le plus prescrit en France depuis 1996. La vulgarisation rapide de ce traitement de substitution des opiacés (TSO) a amené de nombreux abus et mésusages en particulier par association avec des benzodiazépines (BZD). Des enquêtes épidémiologiques (Thirion et coll., 2002) ont confirmé ces mésusages en particulier avec de hautes doses de Clorzépaté (CRZ). Ceci nous a amené à faire des recherches comportementales et de modification de 'binding'. (1) Chez le rat des administrations aiguës ou chroniques de BPN, de CRZ et de leur association induisent de fortes modifications du binding  $\mu$ . Le CRZ tend à diminuer la 'down régulation' avec une forte désensibilisation des récepteurs, plus marquée en aigu. En revanche les récepteurs delta et kappa fluctuaient peu. (2) chez la souris nous avons montré que la BPN induit des effets anxiogènes qui sont inversés par le CRZ de manière dose-dépendante. (3) Avec le test d'appétence dit de 'préférence de place' nous avons établi que les trois BZD étudiées (CRZ, Flunitrazepam et bromazepam) induisent une préférence de place si la BPN leur est associée alors que BPN seule n'en provoque pas. (4) Chez la souris nous avons étudié la mortalité aiguë induite par l'association BPN + BZD (CRZ, Diazepam, Flunitrazepam et Midazolam) à différentes doses afin de rechercher un effet additif ou une synergie (par isoblographie). Bien que les pentes de létalité aiguë soient diminuées et les décès plus tardifs, nous observons un effet synergique avec CRZ et MAZ + BPN. **Conclusions** : la BPN a été vulgarisée comme TSO parce que sa toxicité aiguë est moindre que celle de la méthadone ou des opiacés illicites. En revanche ses effets antagonistes kappa sont la source d'une anxiété qui entraîne une demande de BZD, laquelle diminue la down-regulation des récepteurs  $\mu$ . Ceci suggère des études cliniques visant réduire les posologies et durées des associations BPN + BZD.

« *Spécificité des traitements de désensibilisation : les Allergènes Préparés Spécialement pour un seul Individu (APSI)* »

Denis DELVAL, Pharmacien, Senior Vice-Président Europe Ouest-Sud, Laboratoire ALK, et Directeur Général France. Présenté par la 4<sup>ème</sup> section

L'allergie touche de nombreux patients et on observe une évolution de la complexité et du nombre de cas, principalement liée aux modifications de l'environnement.

En France, comme dans les autres pays développés, les extraits allergéniques ont un statut spécial qui a été créé pour rendre compte de leur finalité : permettre aux allergologues d'apporter une **réponse étiologique personnalisée** aux patients souffrant d'**allergies respiratoires sévères et/ou complexes**.

Ce statut particulier, accorde à une personne donnée, une autorisation nominative délivrée par l'ANSM, de préparer et délivrer des allergènes pour un patient nommément désigné (APSI).

Nous décrivons les spécificités liées aux documentations pharmaceutiques et cliniques associées aux autorisations nominatives.

**50 allergènes** à visée **thérapeutique** et **90** à visée **diagnostique** sont autorisés par l'ANSM. À partir de ces allergènes, environ 4 000 traitements de compositions différentes sont préparés chaque année par le laboratoire pour répondre aux besoins des patients.

Les APSI sont prescrits pour les allergies respiratoires sévères :

- en seconde intention, pour une population limitée de patients souffrant de formes invalidantes de rhinites sévères non contrôlées par les médicaments symptomatiques ;
- en addition aux traitements de l'asthme comme seul traitement étiologique de la composante allergique.

En raison de leur statut de traitement personnalisé, les APSI, par dérogation au principe du monopole pharmaceutique, sont distribués directement au patient par le laboratoire et nous décrirons ce circuit.

En 2016, une situation exceptionnelle a conduit à l'arrêt temporaire d'un des deux acteurs et nous expliquerons les défis associés au besoin de doubler la production de traitements.

Nous expliquerons pourquoi les traitements par ASPI sont indispensables pour les patients et des allergologues.

Clôture de la séance par le Président, Claude VIGNERON

\* \*

\*