

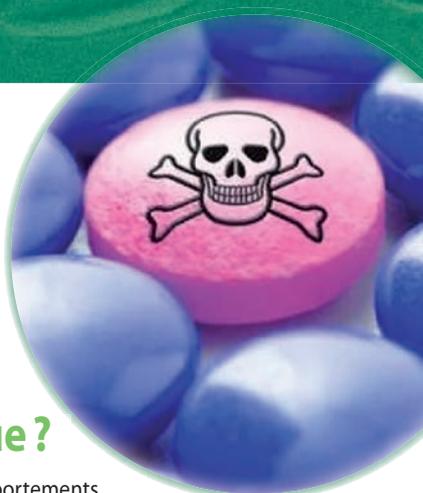


# L'Observatoire

La Lettre de l'Académie nationale de pharmacie

NUMÉRO 35  
décembre 2015

[www.acadpharm.org](http://www.acadpharm.org)  
4 avenue de l'Observatoire 75270 PARIS cedex 06



## éditorial

### Révolutions technologiques et société



La révolution numérique avec les objets connectés, celle des nanoparticules et de l'ensemble des technologies qui remettent en cause les technologies actuelles, sont autant de bouleversements qui risquent de dépasser le domaine de la santé pour faire débat dans la société. Ainsi, la biologie de synthèse est en passe de modifier radicalement l'accès à certains médicaments ou vaccins. Les objets de santé connectés pour un usage personnel sont déjà une réalité, mais vont très prochainement s'intégrer dans une stratégie de prise en charge globale de santé. Les systèmes microfluidiques, ces dispositifs qui comportent un ensemble de composants miniaturisés autorisant l'étude et l'analyse d'échantillons chimiques ou biologiques, vont révolutionner la recherche de nouveaux médicaments mais aussi les tests biologiques.

#### Priorité à la rigueur et l'information

Face au rapport très ambigu de chacun avec les nouvelles technologies, comment les faire accepter, sinon grâce à une bonne information, une volonté de communication et de vrais débats publics qui, même s'ils sont difficiles à mettre en œuvre, peuvent faciliter des consensus sociaux? En effet, chacune de ces avancées représente des risques, ce que soulignaient les conclusions du forum de Davos 2015, en pointant la biologie de synthèse, les manipulations génétiques sur l'embryon, l'intelligence artificielle, les recherches autour de l'homme augmenté, comme autant de menaces pour notre futur. N'oublions cependant pas que c'est la science, en favorisant de multiples avancées thérapeutiques et technologiques, qui a entraîné l'éradication des nombreuses épidémies (peste, choléra ou typhus) et permis l'allongement de la durée de la vie. Il va donc falloir naviguer avec précaution sans tuer l'innovation, et encadrer sans scléroser. Il y a certainement là un rôle à jouer pour les Académies, garantes d'objectivité et de rigueur scientifique.

Claude MONNERET

### obésité: l'épidémie de notre époque?

L'Homme n'a pas su, ou n'a pas voulu, adapter ses comportements à l'évolution de la vie contemporaine. L'urbanisation a explosé, les travaux pénibles se sont rarifiés grâce à la mécanisation et l'automatisation, les transports en constant progrès ont supprimé les efforts inhérents aux déplacements ou en ont changé la nature. Et, pendant ce temps, le régime alimentaire n'a pas été réduit; pire, de nouvelles pratiques culinaires individuelles et surtout leur industrialisation – en clair, la «malbouffe» – ont fait exploser le nombre de calories absorbées quotidiennement. La paupérisation d'une partie de l'humanité s'accompagne d'une dégradation de la qualité de l'alimentation et interdit le choix de bons produits. Le non accès à la connaissance finit d'aggraver la situation.

#### Une pandémie régulièrement dénoncée

Qu'il s'agisse d'en chiffrer le coût, d'en déplorer le handicap, d'alerter sur le lien entre obésité maternelle et mortalité infantile, de mettre en garde contre le raccourcissement de la durée de vie, de proposer de nouveaux médicaments ou un nouvel usage de la vitamine D, de dénoncer les carences en matière de politiques nutritionnelles... les chiffres se bousculent et font peur. 25% des adolescents seraient concernés, le nombre de sujets atteints croît régulièrement depuis plus de 30 ans, y compris dans les pays où on comptait le plus grand nombre d'obèses en 1980, pour un coût mondial estimé à 2 000 milliards de dollars... Marronnier inusable de la presse professionnelle et des supports grand public, l'obésité est, outre un grave problème de santé publique, un des défis majeurs de notre société.

#### Des axes de progrès

Le 17 novembre dernier, les Académies de médecine et de Pharmacie ont consacré leur séance commune annuelle à ce sujet\*. Pour la deuxième fois, à dix ans d'intervalle, elles ont de nouveau constaté l'ampleur du phénomène, mais la physiopathologie de la maladie a été revue, notamment le diabète et les maladies cardiovasculaires. Surtout, les Académies ont recherché des angles d'attaque précis afin, sinon de résoudre, du moins de circonscrire le phénomène. Ainsi, on sait désormais qu'il existe des prédispositions génétiques qui méritent d'être explorées. Le diagnostic *in utero* et chez le jeune enfant permet d'anticiper des précautions en matière d'hygiène de vie et d'alimentation, voire d'évaluer l'intérêt d'une chirurgie bariatrique précoce. Il est clair que, dans la lutte contre ce fléau, les professions de santé ne peuvent qu'agir de concert, car nos thérapies classiques, aussi sophistiquées soient-elles, n'auront pas les effets escomptés si les citoyens hypothèquent leur santé par des pratiques de vie inappropriées. Le pharmacien, premier contact auprès du public, a une double mission : aider au dépistage et à la prévention, notamment auprès des mères de famille qui figurent au premier rang des quatre millions de contacts quotidiens des officines, et conseiller dans le cadre de la mise en œuvre ou du suivi de correction des comportements.

Jean-Luc DELMAS

Séance bi-académique (avec l'Académie nationale de médecine) 17.11.2015 : «L'obésité : un problème de santé publique toujours d'actualité»

Communiqué (17.11.15) : «Lutter contre l'obésité : les pharmaciens doivent se mobiliser»  
[http://www.acadpharm.org/dos\\_public/com\\_obEsitE\\_AnP\\_VF.pdf](http://www.acadpharm.org/dos_public/com_obEsitE_AnP_VF.pdf)



#### Médicaments falsifiés : plus qu'un scandale, un crime!

Trois académies – pharmacie, médecine et vétérinaire – se mobilisent contre l'expansion d'un trafic qui n'épargne plus aucune région du monde. Elles dénoncent l'impunité dont bénéficient les trafiquants et l'inaction des acteurs impliqués à tous les niveaux contre ce fléau. Elles demandent solennellement la ratification à l'échelle mondiale de la convention Médicrime seule à même de renforcer la sécurité des citoyens grâce à une réelle coopération internationale et une harmonisation des procédures de contrôle et des sanctions. Elles s'engagent à veiller concrètement ensemble à faire appliquer leurs recommandations.

# la 1<sup>re</sup> section Les Sciences Analytiques au service de la sa

Les Sciences Analytiques, recouvrent aujourd'hui dans le domaine de la caractérisation et de la mesure des concentrations des substances, de leurs constituants et/ou de leurs impuretés, un nombre très important de situations, dans les secteurs de la recherche, de la fabrication industrielle des biens, et du contrôle de leurs qualités. Ces sciences s'appuient sur des connaissances relatives à des phénomènes physiques ou chimiques obéissant à des lois et vérifiés par des méthodes expérimentales. Historiquement, ces sciences font une synthèse de toutes les observations et connaissances empiriques des philosophes grecs, des observations des matériaux des alchimistes, et du principe de conservation de la matière établi par Lavoisier à la fin du 18<sup>e</sup> siècle. Les développements des sciences analytiques au cours des deux derniers siècles ont permis d'établir une véritable cartographie élémentaire des substances et matériaux, notamment leur composition atomique. La société civile s'est appuyée sur ces sciences analytiques pour mieux réguler les échanges, contrôler plus efficacement la qualité des biens et élucider des situations complexes en intégrant une approche de normalisation. Elles sont devenues aujourd'hui une clef pertinente pour évaluer les expositions, permettant une application raisonnée du principe de précaution. Les chapitres suivants donnent des exemples des situations complexes rencontrées par les analystes aujourd'hui, et ouvrent des discussions sur le devenir de ces sciences dans un contexte réglementaire de plus en plus exigeant.

Dominique PRADEAU,  
Président de la 1<sup>re</sup> section



## Médicaments d'origine biologique

«Un médicament d'origine biologique est un produit dont la substance active est une substance produite ou extraite à partir d'une source biologique et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent un ensemble d'essais physico-chimiques et biologiques, ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle. Les médicaments biologiques incluent les vaccins, les médicaments dérivés du sang et du plasma humain, ainsi que toute substance extraite de fluides ou tissus animaux ou humains, mais aussi les produits dits de biotechnologie et les médicaments de thérapies innovantes.»

Directive européenne 2001/83/CE modifiée par la directive 2003/63/CE (Annexe I, Partie I, 3.2.1.1.b)

### Un défi pour les techniques analytiques

La production de protéines recombinantes par culture cellulaire de cellules de mammifères a été la technologie qui a permis le développement et la mise sur marché d'anticorps monoclonaux dans de nombreuses indications grâce à leur spécificité vis-à-vis de la cible identifiée. Les complexités du procédé de production et de la molécule produite étant intrinsèquement dépendantes, la caractérisation analytique joue un rôle essentiel pour maîtriser la qualité du produit final, mais aussi les changements de procédé. Cette interdépendance a conduit les autorités à exiger des études de comparabilité (ICH Q5) entre les produits en cas de changement de procédé. Le développement de techniques analytiques extrêmement performantes pour analyser des molécules complexes a été essentiel pour le succès de ces médicaments, mais des défis analytiques demeurent pour améliorer encore notre connaissance de produits présentant une hétérogénéité intrinsèque. Cela repose souvent sur une combinaison de méthodes analytiques de façon à croiser l'information obtenue (méthodes « orthogonales », dont l'arsenal reste à enrichir) et sur des déterminations parfois plus comparatives qu'absolues.

La spectrométrie de masse utilisée pour mesurer les échanges proton/deutérium et caractériser ainsi la structure 3D des biomolécules illustre l'apport de nouvelles méthodes analytiques pour la caractérisation de produits biologiques. Les protéines thérapeutiques ont une structure 3D qui gouverne leurs fonctions biochimiques et leurs interactions avec les cibles d'intérêt. Classiquement, les tests d'activité biologique sur des modèles cellulaires appropriés sont réalisés pour s'assurer de l'efficacité du produit, mais ces méthodes peuvent présenter une certaine variabilité et d'autres méthodes complémentaires, peuvent être mises en œuvre. Ainsi, la mesure des échanges proton/deutérium par spectrométrie de masse repose sur l'échange des hydrogènes des fonctions amides du squelette de la protéine introduite dans une solution deutérée. La vitesse d'échange est plus rapide pour les hydrogènes localisés à la surface de la molécule en comparaison de ceux qui sont enfouis à l'intérieur de la structure. En mesurant la cinétique d'incorporation du deutérium sur la protéine, il est donc possible d'obtenir des informations sur la conformation, utiles pour des études d'interactions ou de comparabilité.

Laurent DUHAU



## Sciences analytiques par l'exemple Spécificité et pertinence...

Les sciences analytiques ont permis de nombreuses élucidations dans le cadre de situations judiciaires complexes, essentiellement grâce à leur spécificité, même si cette recherche constante de spécificité a quelquefois été mise en échec.

Dans l'affaire de la Dame de Loudun, par exemple, la spécificité de la méthode de dosage de Marsh, utilisée pour tenter de démontrer un empoisonnement supposé à l'arsenic, ne permit pas de différencier spécifiquement l'arsenic de l'antimoine, ce qui facilita la tâche des avocats pour mettre en doute la parole des experts et « innocenter » la prévenue... Dans un contexte différent, en 1953, une autre affaire défraya la chronique, celle du Stalinon, extension d'un ancien produit, la stannomaltine, associant à un dérivé organique de l'étain, le diiododi-éthylétain (DIDEE), des acides gras à la vitamine F réputée régénératrice de la peau, pour le traitement de la furonculose. Huit malades furent traités avec des perles de DIDEE contrôlées par le Laboratoire national de contrôle des médicaments (LNCM) sans complication particulière, ce qui justifia un avis favorable du Comité technique des spécialités (CTS). Mais, très vite, un nouveau contrôle révéla une forte variation de la toxicité du produit. Au total, sur les 400 000 capsules fabriquées, 7 % s'avèrent toxiques car les perles, ainsi qu'on le constata plus tard,

étaient de composition et de concentration variable en DIDEE. L'inventeur et son façonnier furent inculpés pour mauvaise connaissance de la toxicité du DIDEE et des réactions avec la vitamine F, instable et peroxydable, libérant de l'iode dans le produit. Ce tragique événement mit notamment en lumière, à l'époque, le manque de contrôle des matières premières. Plus récemment, entre 2007 et 2008, aux États-Unis, la Food and Drug Administration (FDA) recensa plus d'une centaine de décès potentiellement imputables à des traitements à l'héparine. Cette fois-ci, en association avec les autorités de contrôle, le fabricant mit alors en évidence la présence de sulfate de chondroïtine persulfaté en tant que contaminant de l'ingrédient actif en provenance de Chine. Depuis, deux techniques d'analyse, par résonance magnétique nucléaire (RMN) et électrophorèse capillaire, ont été développées, avec inscription de la RMN dans les Pharmacopées pour le contrôle de l'héparine sodique.

Marc-André LEFEBVRE, Claude MONNERET, Pierre-Antoine BONNET



# nté et de la société

## spectrométrie de masse couplée Pour une meilleure connaissance des substances

Au cours des siècles précédents, l'identification des constituants atomiques des matériaux a été une préoccupation constante des analystes. Plus récemment, en Europe, l'inventaire européen des substances chimiques commerciales existantes (EINECS) a répertorié 100 000 substances présentes sur le marché européen entre le 1<sup>er</sup> janvier 1971 et le 18 septembre 1981.

Cette liste a été complétée par une liste européenne des substances notifiées de 1981 à 2008, à l'aide d'un numéro ELINCS. Depuis février 2014, le règlement européen REACH sur les substances chimiques impose au fabricant ou à l'importateur une identification/caractérisation revisitée (RIP 3.10), une description de leur profil toxicologique et de leur exposition, ainsi que, éventuellement, des actions correctives relatives à leur usage. Grâce à ce référentiel unique, le monde des substances, de leurs constituants et de leurs impuretés, constitue un champ d'investigation important pour appuyer les évaluateurs des risques. En parallèle, les évolutions de la technique ont ouvert de nouveaux domaines d'investigations aux sciences analytiques, en particulier concernant l'évaluation des médicaments dans les milieux biologiques.

### Bioanalyse: innovation et performance

Cette sous-discipline de la chimie analytique couvre la mesure quantitative, plus communément appelée « dosage », des médicaments et de leurs métabolites dans les milieux biologiques, comme le sang, le plasma, les urines, des cellules ou des tissus. En bioanalyse, il est nécessaire de coupler une technique séparative efficace, dite de chromatographie, et une méthode de détection la plus sensible et spécifique possible. L'étape de chromatographie permet de séparer les médicaments et leurs métabolites entre eux et aussi des composés endogènes qui présentent un risque majeur d'interférence. La méthode de détection doit donner une information fiable et reproductible sur la concentration de tel ou tel médicament dans le fluide biologique

concerné. Les résultats sont alors utilisés par les pharmacocinéticiens, les toxicologues, puis, en pratique hospitalière, par les pharmacologues. Depuis les années 80, la bioanalyse a utilisé de préférence la chromatographie liquide couplée à une détection dans l'ultraviolet ou en fluorescence, mais la chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse a aussi été largement employée. Ce dernier révélateur détecte les molécules en se fondant sur leur masse et permet leur quantification à partir d'un ion spécifique, en alliant sensibilité et spécificité. En 1988, John Fenn (Nobel de Chimie 2002) découvre le principe de l'ionisation par électronébulisation, ce qui permet de coupler la spectrométrie de masse à la chromatographie liquide (LC-MS, LC-MS/MS). Les applications en bioanalyse quantitative de routine sur une grande diversité de médicaments sont immédiates. Les spectromètres de masse ont tout d'abord été des analyseurs simples puis des triples quadripôles à basse résolution, mais d'excellente reproductibilité, spécificité et sensibilité. Plus récemment, des analyseurs à haute résolution ont été développés, principalement à la suite de la découverte de l'analyseur Orbitrap par Alexander Makarov à la fin des années 1990, faisant appel à la masse quasi-exacte avec des pouvoirs de résolution supérieur à 100 000. Les acteurs de ce domaine (laboratoires, sociétés de service, pharmacocinéticiens, toxicologues) bénéficient de la performance de ces techniques de plus en plus innovantes.



Marc-André LEFEBVRE et Henri BENECH

## réglementation et normalisation Pour une application raisonnable du principe de précaution



Le domaine pharmaceutique s'est doté d'outils permettant de garantir la qualité des substances actives. Les travaux engagés dans le cadre de la Conférence internationale d'harmonisation (ICH) ont ouvert la voie à une approche sous assurance qualité et à des applications beaucoup plus larges des bonnes pratiques de fabrication (BPF) et de Laboratoire (BPL), ce qui a abouti à une accréditation (Cofrac) et, en parallèle, à des démarches de normalisation des laboratoires (norme ISO17025). Dans les autres domaines industriels, les difficultés résident principalement dans la complexité des matrices à analyser. Un produit peut contenir un nombre très important de substances et certaines traces d'impuretés classifiées qui font l'objet par le législateur d'une surveillance de plus en plus stricte. Plus particulièrement, les limites de concentrations acceptables pour ces traces sont désormais évaluées par rapport au risque, en se fondant à la fois sur le profil toxicologique de la substance

concernée et sur des calculs d'exposition chez l'homme ou dans l'environnement. En fonction de la limite acceptable, l'analyste doit donc s'interroger sur la confiance qu'il a dans sa méthode, des niveaux de concentrations qui correspondent souvent à leurs limites de détection ou de quantification. Il faudra donc, dans l'avenir, intégrer un principe d'incertitude à la fois dans le développement des méthodes et dans l'évaluation par le législateur des situations de terrain. Cette évolution prévisible dans les sciences analytiques permettra de mieux appliquer le principe de précaution, notamment par une meilleure connaissance des substances et de leurs impuretés. La normalisation de ces approches méthodologiques, qu'elle soit internationale via l'ISO, ou européenne, via le CEN, facilitera l'établissement de contraintes sur une base plus raisonnée.



Marc-André LEFEBVRE

### Cosmétologie Un contexte réglementaire renforcé

L'utilisation accrue de substances de synthèse rend les produits cosmétiques de plus en plus complexes, ce qui accentue le recours à des méthodologies adaptées intégrant de nouvelles exigences réglementaires. Outre des études et des tests d'innocuité, il faut aussi doser certaines substances (vitamine E ou C...), à la fois dans les produits et dans les différentes couches de la peau humaine. À très faibles concentrations, les impuretés peuvent être à l'état de traces, et leur mesure exige de recourir à des techniques analytiques très sensibles, précises et spécifiques, compte tenu des matrices complexes utilisées. Dans le cas de certains polluants environnementaux, c'est même la mesure au niveau de la peau qui permet la meilleure évaluation de leur pénétration éventuelle.



Elian LATI

## Nouveaux élus

le 02.12.2015

### MEMBRES TITULAIRES

Frédéric DORANDEU (2<sup>e</sup> section)  
Anne-Françoise KUHN (3<sup>e</sup> section)  
Patricia RAFIDISON (4<sup>e</sup> section)

### MEMBRE CORRESPONDANT NATIONAL

Sylvie RABOUAN (1<sup>re</sup> section)

le 30.09.2015

### MEMBRES ASSOCIÉS

Pierre BÉGUÉ  
Awa Marie COLL SECK  
Denis LE BIHAN  
André VACHERON

## Veille scientifique

### Lettre mensuelle

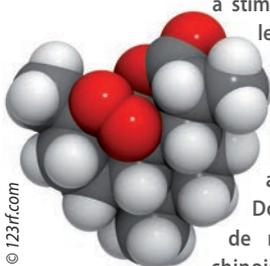
Elle est éditée, sous l'égide de la Commission « Prospectives scientifiques et Programmation », pour signaler les principales innovations dans le domaine thérapeutique et l'environnement/santé (recherche fondamentale, préclinique et clinique). Elle vise également à mettre en lumière les start-up dans ces mêmes domaines d'innovation.

[http://www.acadpharm.org/dos\\_public/lettre\\_n\\_25pourle\\_site.pdf](http://www.acadpharm.org/dos_public/lettre_n_25pourle_site.pdf)

## Prix Nobel de Médecine 2015

### La parasitologie et les produits d'origine naturelle à l'honneur.

Le prix Nobel de médecine qui vient de récompenser Youyou Tu, 84 ans, pour sa découverte de l'artémisinine, traduit un choix politique visant à stimuler les recherches dans



Une molécule d'artémisinine (Qinghaosu)

le domaine trop souvent négligé de la parasitologie, dont les maladies sont responsables de centaines de milliers de morts par an dans le monde. Douzième femme Nobel de médecine, et première chinoise récompensée par l'Académie de Stockholm, cette pharmacienne de l'Université

de Pékin, avait commencé ses recherches en s'inspirant de la médecine traditionnelle chinoise. L'artémisinine, produite à partir d'*artemisia annua*, est particulièrement efficace contre le paludisme, de même que l'ivermectine, un puissant anthelminthique, isolé à partir de *Streptomyces avermitilis*, par les professeurs William Campbell et Satoshi Omura, avec qui Youyou Tu partage ce prix Nobel à l'honneur de la parasitologie.

Bruno BONNEMAIN



## 3 questions à Jean Costentin\*

### 1. Parmi les détournements d'utilisation du Subutex®<sup>(1)</sup>, lesquels trouvez-vous les plus graves ?

Ce substitut à l'héroïne, administré par voie sublinguale pour faire rompre l'héroïnomanie avec son comportement injecteur (qui intensifie les effets qu'il recherche avec l'héroïne) et pour réduire les risques de transmission du SIDA et d'hépatites, est désormais fréquemment utilisé en injections! Des prescriptions multiples, des ordonnances contrefaites et des délivrances dans plusieurs officines conduisent à une revente du «Subu» à de jeunes toxicophiles, leur ouvrant la voie à des morphiniques et bientôt à de l'héroïne, ou bien à une revente à des réseaux mafieux qui l'exportent dans des pays où il est absent, ou beaucoup plus cher. L'argent de ce négoce permet à celui qui se l'est vu «prescrire» d'acheter «son» héroïne. Loin de pousser le patient à l'abstinence, ces prescriptions, très majoritairement effectuées à doses élevées non dégressives, le maintiennent dans un état de précarité versus des morphiniques, pouvant l'amener, à tout moment, à basculer de nouveau dans l'héroïne injectable.

### 2. Pourriez-vous évaluer en quelques chiffres l'importance de ce problème ?

La France compterait quelques 250 000 sujets dépendants aux morphiniques, dont l'héroïne. 130 000 d'entre eux environ «bénéficieraient» de cette buprénorphine à haut dosage... qui coûterait plus de 200 millions d'euros aux organismes sociaux. On estime qu'un tiers de ce marché serait perverti en reventes ou injections intraveineuses; plus des 4/5<sup>e</sup> des «bénéficiaires» se le voient prescrire à doses élevées, non dégressives.

### 3. Comment pourrait-on éviter ces dérives ?

La prise en charge des héroïnomanes devrait mobiliser davantage de praticiens, à qui il faudrait assurer une formation universitaire validée ainsi que des honoraires à la hauteur de la prise en charge particulièrement lourde de ces patients. La prescription de cette BHD devrait intervenir essentiellement en relais de la méthadone, dont les doses seraient progressivement diminuées avant d'y substituer la BDH. Il faudrait prescrire d'une façon quasi systématique la Suboxone®<sup>(2)</sup>, qui n'exerce ses effets antagonistes que si elle est injectée par voie intraveineuse, ce qui dissuade de l'injection.

Il faudrait empêcher les multi prescriptions en mettant les moyens informatiques disponibles au service de contrôles plus rigoureux, et éviter les falsifications en recourant systématiquement à des ordonnances sécurisées.



\* Membre de l'Académie nationale de Pharmacie

1. Buprénorphine à haut dosage = BHD; 2. Association à la BHD de naloxone

## palmarès 2015 extrait

### Prix de l'Académie nationale de Pharmacie

Pr Jacques IZOPET

Chef du service du laboratoire de virologie du CHU Purpan - Toulouse



### Prix de la Pharmacie francophone

Pr Aboubakar Sidiki DIAKITÉ, Pharmacien, Inspecteur général de la Santé au ministère de la Santé de Guinée



### Prix de thèse

Sciences biologiques

Luliia KARPENKO, (Strasbourg)

Sciences physico-chimiques

Christine BASMAJIAN, (Strasbourg)

Sciences pharmaceutiques

Charline KIEFFER (Aix-Marseille)

Sciences du médicament

Alexandre ERDMANN (Toulouse)

Santé publique et environnement

Sara ROMANO (Montpellier)

[http://www.acadpharm.org/dos\\_public/PalmarEs\\_2015\\_VF\\_2015.11.04\\_ML.pdf](http://www.acadpharm.org/dos_public/PalmarEs_2015_VF_2015.11.04_ML.pdf)