L'Observatoire

La Lettre de l'Académie nationale de pharmacie

NUMÉRO 46
Octobre 2018

www.acadpharm.org
4 avenue de l'Observatoire 75270 PARIS cedex 06

© Linar Gaynullin / 123rf

éditorial

Ouverture, rayonnement et partage

Fidèle à l'esprit de liberté et de progrès qui la guide depuis sa fondation, notre Académie renforce sa présence à l'international. Depuis plusieurs années, mondialisation oblige, nos séances se font l'écho des grands thèmes d'intérêt planétaire, comme le fléau des médicaments falsifiés, par exemple.

La coopération scientifique, notamment avec les pays en développement, est un enjeu majeur qui nous amène à accueillir de plus en plus de membres correspondants étrangers devenus membres à part entière depuis l'entrée en vigueur du décret modifiant nos statuts, le 1er janvier 2017. Ils sont nos ambassadeurs et perpétuent dans le monde entier un prestige académique bien vivant. Réciproquement, ils nous font partager leur expérience dans leur pays et nous permettent ainsi de mieux comprendre certaines questions mondiales de santé.

Europe et francophonie

Notre mission à l'international passe aussi par notre engagement au service de la francophonie, concrétisé notamment par un prix annuel décerné à un pharmacien francophone de nationalité étrangère et surtout par la diffusion en ligne de notre *Dictionnaire**, dont les entrées existent en anglais et en espagnol. Enfin, nous souhaitons développer nos liens au sein du réseau inter-académique international. Au niveau européen, nous envisageons de rejoindre la « Fédération Européenne des Académies de médecine et des sections européennes des Académies des sciences » (FEAM) dont l'objectif est de rassembler les informations scientifiques actualisées et validées nécessaires pour que la Commission européenne puisse prendre les décisions appropriées.

Le bureau

** http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Acadpharm:Accueil*

antibiorésistance
Mobilisation générale

La résistance aux antibiotiques constitue une grave menace pour la santé, la sécurité alimentaire et le développement. Pour l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), c'est un combat prioritaire si l'on ne veut pas que nos enfants se retrouvent démunis contre des mauvaises bactéries de plus en plus résistantes. Chaque patient, chaque citoyen, doit être alerté et se sentir concerné. Or, les antibiotiques, même si ce ne devrait pas être automatique, continuent encore trop souvent à être utilisés sans raison valable, en l'absence notamment du recours à un test de dépistage des infections comme le TROD « angines ». De même, il faut lutter par tous les moyens contre le refus égoïste et irresponsable de la vaccination pour éviter que ne ré-émergent des maladies d'un autre âge comme la rougeole…

Cinq académies* engagées

L'antibiorésistance est une préoccupation majeure et constante des académies concernées, chacune dans leur domaine, par l'urgence de juguler cette menace planétaire. De l'état des lieux aux recommandations, il leur incombe de faire une synthèse pluridisciplinaire, nationale, et internationale, de la question. Elles ont pour vocation de proposer des pistes de solution, dans la fidélité à leur mission d'information de l'opinion et de conseil des pouvoirs publics. C'est pourquoi, elles ont considéré qu'il fallait poser la question du refus de la vaccination dans sa dimension sociale et se donner les moyens de définir une antibiothérapie mieux adaptée en commençant par une surveillance continue des résistances émergentes.

Alertes et promesses

L'Académie Nationale de Chirurgie Dentaire a justifié l'intérêt de sa première participation active en insistant sur le respect et l'entretien du microbiote buccal et l'antibiothérapie contrôlée pour éviter les maladies parodontales dont les parodontites. Côté vétérinaire, l'utilisation des antibiotiques chez les animaux de compagnie aussi bien que d'élevage, se confirme dans le cadre du concept « One Health » (« Une seule santé »), pour une approche holistique de la santé de l'homme, de l'animal et des écosystèmes. Il a effectivement été démontré, chiffres à l'appui, qu'il avait été possible de lutter efficacement contre l'emploi abusif d'antibiotiques chez l'animal, le porc en particulier… Une performance hélas plus aléatoire chez l'Homme qui devra attendre que les peptides, antimicrobiens, bactériophages et autres alternatives aux antibiotiques fassent la preuve de leur efficacité clinique.

Claude MONNERET

** Académie nationale de Pharmacie, Académie nationale de médecine, Académie d'agriculture de France, Académie vétérinaire de France, Académie Nationale de Chirurgie Dentaire*

Séance penta-académique (13 juin 2018) : « Antibiorésistance et société »
http://www.acadpharm.org/dos_public/CR_penta_acad._2018.06.13_VF1.pdf

Suivez-nous sur Twitter

Pour ne rien manquer de nos actualités, nos événements, nos réactions… en direct.

https://twitter.com/AcadPharm

À suivre...

17.10.2018 séance thématique : « Problèmes de qualité des médicaments dans les pays émergents à faible et moyen revenu (exemple des pays francophones africains) » • 14.11.2018 séance bi-académique (avec l'Académie nationale de médecine) : « Prescriptions hors AMM » • 19.12.2018 séance solennelle

1re section Métaux, métalloïdes et thérapeutique

***Les métaux, métalloïdes et dérivés font partie intégrante de notre environnement. Ils ont un impact considérable sur la santé en fonction de leur espèce chimique, de leur concentration, de leur biodisponibilité et de leur passage dans les chaînes alimentaires. Certains de ces éléments se trouvent à l'état naturel (mercure, plomb, cadmium, nickel, arsenic...) ; ils ne sont pas indispensables au bon fonctionnement de l'organisme et doivent être évités car ils sont toxiques. D'autres, au contraire,bien qu'en faibles quantités* in vivo *(calcium, fer, zinc, cuivre, magnésium), sont essentiels mais non toxiques, au moins à faible concentration. Leur taux varie selon les organes, les personnes, les âges de la vie, les maladies… l'essentiel étant de savoir identifier leur forme* in vivo *et surtout de pouvoir les doser. On peut mieux connaitre le rôle de ces éléments grâce à des avancées récentes comme la modélisation des interactions et les nouvelles techniques de complexation et de mesure. Ainsi, les chélateurs de métaux utilisés en cas d'intoxications peuvent être mieux ciblés pour offrir de nouvelles promesses thérapeutiques contre le cancer notamment. L'analyse des métaux dans les tissus biologiques bénéficie de nouvelles approches, dynamiques et non invasives, permettant entre autres de suivre le devenir des encres de tatouage dans l'organisme. Le rôle des métaux dans la régulation de certains récepteurs membranaires apparait à la lumière des recherches les plus récentes, et c'est en connaissant mieux leur mécanisme d'action* in vivo *que l'on pourra les utiliser, sous des formes thérapeutiques adaptées pour optimiser les soins. Enfin, en galénique, la vectorisation des nanoparticules métalliques non toxiques (fer, or colloïdal), chargées en principe actif, en fait des agents aux propriétés physiques essentielles pour le diagnostic* in vivo.

Christiane GARBAY
Présidente de la 1re section

Des métaux dans les tissus biologiques

Les avancées des sciences biologiques ont permis de mettre en évidence l'importance des métaux et métalloïdes, qui représentent 93 des 110 éléments de la classification de Mendeleiev dans le fonctionnement cellulaire.

L'exposition de l'Homme aux facteurs environnementaux et sociétaux conduit à des concentrations tissulaires biologiques extrêmement variables de ces éléments. Par le passé, la communauté scientifique s'est intéressée à certains métaux dits «lourds», principalement en raison de leur toxicité, mais cette dénomination ne recouvrait pas une structure chimique commune. Les méthodes analytiques se sont développées quand il a fallu caractériser ou mesurer des concentrations de ces éléments dans l'environnement, l'agroalimentaire, la pharmacie et la cosmétique. La quantification des éléments traces de la plupart de ces métaux «lourds» exige des techniques analytiques très diverses et conformes aux réglementations en vigueur en termes de concentrations acceptables. On est passé successivement des techniques de type colorimétrique, puis de type spectroscopie d'absorption atomique ou d'émission optique et, plus récemment, à des techniques de spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif (ICP-MS). Mais, ces techniques quantitatives multi-élémentaires détruisaient l'échantillon à analyser.

Approche dynamique et non invasive d'analyse

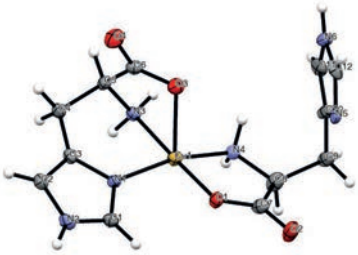
Se sont alors développées *in vivo* des techniques permettant sur un échantillon donné de localiser et d'observer, en association avec la microscopie électronique, la présence d'éléments métalliques et, dans certaines conditions, d'en mesurer les concentrations. Une publication récente[1] a ainsi fait état d'une approche démontrant la migration et la concentration de constituants d'encres de tatouage (métaux lourds TiO2…) dans la peau et les ganglions lymphatiques. En associant des techniques de l'imagerie par microscopie et de la µ-fluorescence X obtenues par synchrotron (µ-XRF), avec de l'ICP-MS et de la spectrométrie Infrarouge à transformée de Fourier (µ-FTIR), nous disposons désormais d'un outil moderne et très sophistiqué pour une meilleure analyse des «métaux» dans les tissus biologiques.

Marc-André LEFEBVRE

[1] *Ines Schreiver, Bernhard Hesse, Christian Seim, Hiram Castillo-Michel, Julie Villanova, et al..* Synchrotron-based µ-XRF mapping and µ-FTIR microscopy enable to look into the fate and ef- fects of tattoo pigments in human skin. *Scientific Reports, Nature Publishing Group, 2017, 7, 12 p. <10.1038/s41598-017-11721-z>. <hal-01691831*

cuivre(II)-histidine
Un complexe physiologique à visée thérapeutique

Le cuivre est un oligo-élément essentiel chez l'Homme. Il joue un rôle clé comme co-facteur de nombreuses enzymes telles que la superoxydedismutase, la dopamine-ß-hydroxylase. Tandis que des quantités traces sont requises pour les processus métaboliques, le cuivre est extrêmement toxique en excès. Le cuivre libre, même à une très faible concentration, peut en effet générer des radicaux libres *via* la réaction de Fenton. Depuis la mise en évidence en 1966 d'espèce cuivre-histidine dans le sérum humain, de nombreuses études ont été réalisées pour déterminer leur implication dans le transport du cuivre. Une faible fraction de cuivre (II) (voir figure) liée à l'histidine maintient un pool échangeable de cet oligo-élément en équilibre avec l'albumine. Un mécanisme d'échange du cuivre (II) entre l'histidine et l'albumine module sa biodisponibilité cellulaire.



Une utilisation thérapeutique La maladie de Menkes est une maladie génétique rare – une naissance sur 300 000 – liée au défaut fonctionnel de la protéine ATP7A, une ATPase participant au transport intracellulaire du cuivre. La carence en cuivre dans l'organisme conduit au déficit fonctionnel des enzymes cupro-dépendantes et se manifeste par différents symptômes (retard de croissance, anomalies physiologiques…). En l'absence de traitement, les patients décèdent avant l'âge de trois ans. L'administration sous-cutanée d'une solution de cuivre-histidine est à ce jour le seul traitement apte à améliorer significativement les troubles neurodégénératifs de ces enfants, à condition d'être initié dans les premiers mois de vie.

Patrick DESCHAMPS et Alain TOMAS

The saga of copper-histidine, *Deschamps P., Kulkarni P. P., Gautam-Basak M., Sarkar B. Coord. Chem. Rev. 2005, 249, 895-909.*
Menkes disease: what a multidisciplinary approach can do ? , Ojha R, Prasad AN. J MultidiscipHealthc. 2016 Aug 17;9:371-85.

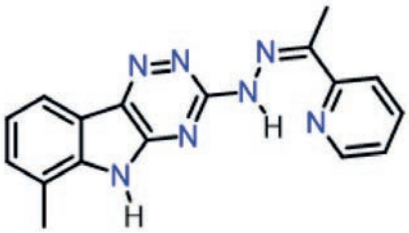
Les chélatants du fer en cancérologie

Le fer est un oligo-élément essentiel à la vie, impliqué dans de nombreux processus métaboliques tels que le transport d'oxygène, la production d'énergie ou la synthèse d'ADN. Ses deux états d'oxydation stables (Fe2+ et Fe3+) lui confèrent des propriétés redox exploitées par plusieurs métalloprotéines, dont la ribonucléotide réductase (RR), enzyme capitale de la synthèse d'ADN. L'excès de fer est par ailleurs responsable de la production de radicaux superoxydes (ROS).

Dans une cellule cancéreuse, l'homéostasie est largement modifiée : les apports en fer sont accrus pour soutenir la suractivité de la RR, la synthèse d'ADN rapide et, enfin, la prolifération cellulaire. Dans ce contexte, le piégeage du fer doit permettre de ralentir la croissance tumorale. C'est pourquoi, des chélatants du fer, déjà utilisés chez les patients fréquemment transfusés, ont été introduits en cancérologie. Ils sont de trois types : bidentates, tridentates ou hexadentates et peuvent former des complexes fer : ligand 1:3, 1:2 ou 1:1. Cette propriété est importante car la présence de sites de coordination vacants confère à l'atome de fer des propriétés redox responsables de la création de ROS. Les trois chélatants du fer, particulièrement étudiés en clinique, sont le sidérophore Desferrioxamine ou Déféroxamine (DFO), et les molécules synthétiques Déférasirox (DFX) et Déféripronе (DFP)[1,2].

La DFO a montré une certaine efficacité, dans le traitement de leucémies et de neuroblastomes, mais une faible disponibilité par voie orale et une faible durée de demi-vie. Le DFX peut être administré oralement, mais les doses requises pour obtenir une inhibition de la synthèse de l'ADN tumoral sont élevées. La DFP, de forte affinité pour le fer, a une moindre sélectivité et est à l'origine d'effets toxiques dus à la production de ROS[2]. Ces composés, issus d'un repositionnement thérapeutique, restent largement améliorables[2]. D'autres familles de ligands, plus spécifiquement dédiées à la cancérologie, sont actuellement développées, afin d'obtenir de meilleures affinité et sélectivité envers le fer, et augmenter l'inhibition de la croissance tumorale. C'est le cas du VLX600 (1-(2-pyridinyl)-ethanone, 2-(6-methyl-5H-1,2,4-triazino (5,6-b)indol-3-yl)hydrazone), qui cible préférentiellement les cellules tumorales quiescentes[3],dans un modèle de cancer du côlon, qui a atteint une étude clinique de phase1. Ce résultat est très encourageant.

Rachid BENHIDA et Cyril RONCO



Formule du VLX600

[1] *http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Acadpharm:Accueil*

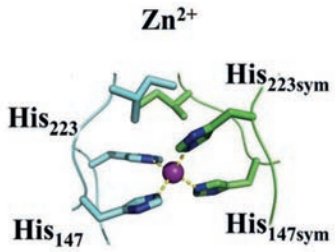
[2] *Corcé V, Gaboriau F, Deniaud D. Les chélateurs du fer pour le traitement du cancer : où en sommes-nous ? l'Actualité Chimique 2016 ; 403 : 14-9.*

[3] *Fryknäs M, Zhang X, Bremberg U, Senkowski W, Olofsson MH, Brandt P et al. Iron chelators target both proliferating and quiescent cancer cells. Sci Rep. 2016; 6: 3834.*

métaux
un mode de régulation pharmacologique potentiel des récepteurs au VEGF ?

L'angiogenèse constitue un mécanisme important dans différents phénomènes physiologiques (cicatrisation), mais également pathologiques (cancer) dont le VEGF est un régulateur très important. Ainsi, lorsqu'une tumeur grossit, son centre devient hypoxique et il se produit une libération de VEGF (Vascular endothelial Growth Factor). Le facteur de croissance va alors agir sur ses récepteurs 1 et 2 (VEGFR1 et VEGFR2) au niveau des vaisseaux, induisant une néo-vascularisation de la tumeur, diminuant ainsi l'hypoxie et assurant l'apport en nutriments.

Le ciblage de l'angiogenèse est une approche thérapeutique validée actuellement avec des inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase comme le sunitinib ou des anticorps anti-VEGF, comme le bevacizumab. L'étude des récepteurs au VEGF nous a conduit à évaluer l'effet des métaux sur ces récepteurs. Nous avons ainsi montré que des ions métalliques divalents (Zn^{2+}, Cu^{2+}) sont capables de se fixer à la partie extracellulaire (domaine D2) du récepteur 1 au VEGF, *via* un cluster histidine. Chaque monomère du récepteur apporte deux résidus histidine (His147 et His223)[1]. Cette fixation induit une dimérisation anormale du VEGFR1, provoquant un changement de conformation qui empêche le VEGF de se fixer sur le récepteur VEGFR1.



Cluster histidine dans le domaine D2 du récepteur VEGFR.

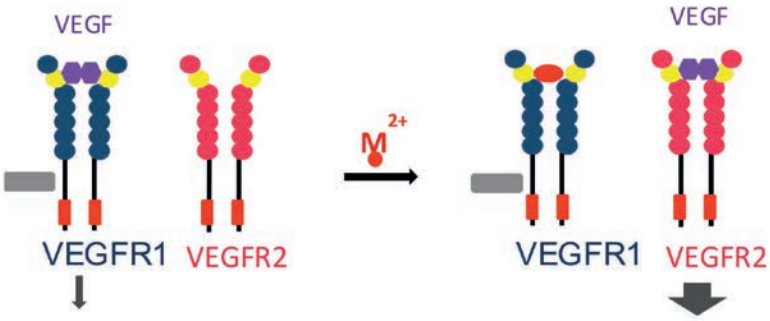
La démonstration a été effectuée à la fois par un test de fixation *in vitro* sur protéines purifiées, par chromatographie d'exclusion de taille et par des études structurales (cristallographie aux rayons X, RMN, SAXS)[2]. De façon particulièrement intéressante, le cluster histidine ne se retrouve pas dans le domaine extracellulaire du VEGFR2, ce qui implique que cette dimérisation induite par des ions métalliques soit capable de réguler la liaison du VEGF sur ses deux récepteurs (figure 2) *in vivo*, et ce d'autant plus que nos études ont été effectuées à des concentrations pouvant correspondre à des niveaux physiologiques.

Une première dans la régulation de récepteurs par des ions métalliques. Vers de nouvelles études pharmacologiques sur cellules et *in vivo*.

Michel VIDAL

[1] *Gaucher JF, Reille-Seroussi M, Gagey-Eilstein N, Broussy S, Coric P, Seijo B, et al. Biophysical Studies of the Induced Dimerization of Human VEGF Receptor 1. Binding Domain by Divalent Metals Competing with VEGF-A. PLoS One 2016;11: e0167755.*

[2] *Trapiella-Alfonso L, Broussy S, Liu WQ, Vidal M, Lecarpentier E, Tsatsaris V et al. Colorimetric immunoassays for the screening and specificity evaluation of molecules disturbing VEGFs/VEGFRs interactions.Anal Biochem. 2018;544:114-120.*



Déplacement potentiel de la liaison du VEGF à ses récepteurs en présence de métaux

carnet

Nouveaux élus
le 03.10.2018

MEMBRES TITULAIRES
Catherine MARCHAND-LEROUX (2e section)
Hervé FICHEUX (2e section)
Jacques IZOPET (3e section)

MEMBRES CORRESPONDANTS NATIONAUX
Claude GRISON (1re section)
Caroline TOKARSKI (1re section)
Jean-Claude ALVAREZ (2e section)
Michel PLOTKINE (2e section)
Marc PALLARDY (2e section)
François CAIRE-MAURISIER (4e section)
Corinne SCHMITZ (4e section)
Luc BESANÇON (5e section)
Séverine KIRCHNER (6e section)

MEMBRES CORRESPONDANTS ÉTRANGERS
Luc VAN HIFJTE (Belgique)
Ana Paula MARTINS (Portugal)
Jian-Dong JIANG (Chine)
Jean-Luc WOLFENDER (Suisse)
Rachida SOULAYMANI (Maroc)
Samir AHID (Maroc)

MEMBRES ASSOCIÉS
Denis GUILLOTEAU (1re section)
Alain BERETZ (2e section)
Yves BUISSON (3e section)

Décès
Oumar SYLLA (Sénégal) *01.01.2018*
Christian WAROLIN (1re section) *24.07.2018*
Bernard VEZINET (4e section) *01.10.2018*

Distinction
Éric FOUASSIER nommé au grade de chevalier dans l'Ordre de la Légion d'honneur (promotion du 14 juillet 2018)

Nominations
Marie-Claude GUELFI et Patrick MURA nommés à la Commission des sanctions de l'Agence française de lutte contre le dopage (AFDLD) *02.09.2018*

Veille scientifique
Lettre mensuelle
Sous l'égide de la Commission « Prospectives scientifiques et Programmation », elle signale 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_finale_47_(avril)_AG_(17_04_2017).pdf

3 questions à Marie-Claude Guelfi

dopage
Pourquoi une commission des sanctions ?

1. Une décision de circonstance ?
Créée par une ordonnance du 11 juillet dernier, la commission des sanctions s'inscrit dans un contexte global d'amélioration et de transformation de la gouvernance de l'Agence française de lutte contre le dopage (AFLD) après l'attribution à Paris des jeux olympiques et paralympiques de 2024. Sollicitée ès qualité, l'Académie nationale de Pharmacie a désigné Marie-Claude Guelfi et Patrick Mura, dont la nomination a été confirmée par décret. Ils font ainsi partie des douze personnalités habilitées à siéger en raison de leurs diverses compétences juridiques, scientifiques, médicales, et pour leur connaissance du monde du sport.

2. Contrainte ou opportunité ?
Cette commission est créée en appui du collège pour clarifier le rôle et les attributions au sein de l'Agence française de lutte contre le dopage (AFLD). Rappelons qu'en février dernier, le Conseil constitutionnel avait jugé contraire à la Constitution la concentration des pouvoirs de contrôle et de discipline au sein du seul collège, ainsi de fait à la fois procureur et juge. À cette exigence juridique s'ajoute la nécessité pour l'Agence de se mettre en conformité avec les réglements de l'Agence mondiale antidopage (AMA). La commission vient de se mettre au travail… et il y a du pain sur la planche !

3. Quelles autres évolutions dans la lutte contre le dopage ?
Actuellement, quand un sportif est licencié auprès d'une fédération sportive agréée, c'est l'organe disciplinaire de première instance de lutte contre le dopage de cette fédération qui le sanctionne, s'il a commis une violation aux règles antidopage. L'AFLD ne se saisit du dossier que si elle considère que les décisions prises ne sont pas adaptées, le plus souvent parce qu'elle juge la fédération trop clémente. Dans le cas d'un sportif non licencié, c'est l'AFLD qui est seule compétente. À court terme, l'échelon fédéral pourrait purement et simplement disparaitre, ce qui mettrait tous les sportifs, licenciés ou non, sur un pied d'égalité. Les dossiers seraient directement traités par la commission des sanctions et en appel par le Conseil d'état. Le « plaider coupable » pourrait aussi être instauré. En reconnaissant leur culpabilité, les athlètes seraient immédiatement sanctionnés, ce qui raccourcirait les temps de procédure et permettrait aux sportifs de reprendre entrainements et compétitions plus rapidement. Enfin, le laboratoire antidopage de Chatenay-Malabry, actuellement département indépendant au sein de l'AFLD, pourrait être rattaché à une université investie dans la recherche, afin de répondre aux normes internationales.

Sélection finale du grand prix littéraire 2018 qui sera décerné lors de la séance solennelle du 19 décembre 2018

Directeurs de la rédaction : Agnès Artiges et Liliane Grangeot-Keros - Rédacteur en chef : Marie-Christine Belleville - Conception et réalisation : Nicole Priollaud - Création graphique : Pastel Créations - Réalisation : Evelyne Simonin - Impression : Graphival - PEFC 10-31-1138 / Certifié PEFC / Ce produit est issu de forêts gérées durablement et de sources contrôlées / pefc-france.org IMPRIM'VERT - ISSN : 1955-8694 - Dépôt légal : octobre 2018