



ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE

SANTÉ PUBLIQUE - MÉDICAMENT - PRODUITS DE SANTÉ - BIOLOGIE - SANTÉ ET ENVIRONNEMENT

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 2 décembre 2015

Compte rendu

I. ACTIVITÉS ADMINISTRATIVES DE L'ACADÉMIE

- ✓ Approbation du procès-verbal de la séance du 4 novembre 2015 à l'unanimité
- ✓ Informations du Président
 - 1.1 Décès de Michel PLAT, le 3 novembre 2015, à l'âge de 80 ans ;
 - 1.2 Hervé FICHEUX a été élu Vice-Président de la Société Française de Toxicologie ;
 - 1.3 Visite à François BOURDILLON, Ansp, qui fera une présentation en février ;
 - 1.4 Grande Conférence de Santé, organisée par Marisol TOURAINE et Najat VALLAUD-BELKACEM
 - 1.4.1 Trois membres de l'AnP ont été désignés pour représenter diverses forme d'exercice professionnel : Jean-Noël COLIN (industrie), Christian-Eric MAUFFRÉ (officine) et Yvonnick BÉZIE (hôpital) ;
 - 1.4.2 Une contribution écrite de l'AnP a été adressée, après avis du Conseil et des sections ;
 - 1.5 En réponse à la demande de la DGS, sur le rapport suédois relatif aux conseils à donner aux prescripteurs pour limiter la pollution, un rapport conjoint des trois académies, préparé par un GT animé par Yves LÉVI, est en cours de consultation et sera présenté à l'Anm le 8 décembre ;
 - 1.6 Plusieurs rapports à venir :
 - 1.6.1 Mixte avec l'Anm et l'AVF sur les médicaments falsifiés, plus qu'un scandale, un crime ! rapport présenté à l'Anm le 8 décembre 2015 ;
 - 1.6.2 Rapport « Observance », en préparation, sous l'animation d'Alain ASTIER ;
 - 1.6.3 Rapport « Prévention et promotion en santé » sous l'animation de Claude DREUX ;
 - 1.6.4 En début d'année prochaine, rapport sur « Vaccins et adjuvants » par le GT animé par Liliane GRANGEOT-KEROS.
- ✓ Lecture de la correspondance et informations du Secrétaire Général
 - 1.1 Mme COLL SECK, Ministre de la Santé au Sénégal sera présente lors de la séance solennelle de clôture. En revanche, Mme Ruth LOPERT (Australie), élue correspondant étranger, ne pourra y assister mais fera une communication le 30 novembre 2016, à l'occasion de son passage à Paris;
 - 1.2 Les vidéos de la séance thématique sur le VIH (14 octobre 2015) sont sur le site de l'AnP ;
 - 1.3 Les journées de la Société des Sciences Pharmaceutiques de Tunisie auront lieu les 25 et 26 février 2016. Tous les membres de l'AnP sont les bienvenus. L'hôtel réservé est le Palace, situé dans la banlieue nord de Tunis. Pour toute inscription merci de vous adresser à notre collègue, Chedlia FENDRI, qui s'occupera des réservations afin que vous puissiez bénéficier des tarifs congrès mais également de l'accueil à l'aéroport et des transferts à l'hôtel ;
 - 1.4 Création, par le Conseil du 12 novembre, d'un GT « Veille des mots et du langage » en appui du Groupe « Dictionnaire ». Les sections sont appelées à désigner des représentants.
 - 1.5 Annonce d'ouvrages :
 - 1.5.1 « Pour un monde sans sida, un combat partagé », écrit par Françoise BARRÉ-SINOUSI, membre associé de l'AnP. Publié aux Éditions Albin Michel 2012. 170 pages. ISBN 978-2-226-23069-0
 - 1.5.2 « Le jeu du hasard et de la complexité. La nouvelle science de l'immunologie », écrit par Philippe KOURILSKY, membre associé de l'AnP. Publié aux Éditions Odile Jacob. 334 pages. ISBN 978-2-7381-3154-6
 - 1.5.3 « Abrégé de botanique - les familles de plantes », Frédéric DUPONT et Jean-Louis GUIGNARD, 16^{ème} édition. Edition Elsevier-Masson. ISBN 978-2-294-74117-3. E-book ISBN 978-2-294-74222-4 - 388 pages.

✓ Élections

Scrutateurs : Patrick BOURRINET et Michèle GERMAN

- **Membre correspondant national** (117 votants, 114 suffrages exprimés)

Est élu : Sylvie RABOUAN pour la 1^{ère} section (114 voix)

▪ Membres titulaires

- 2^{ème} section (89 votants, 6 bulletins nuls)

1^{ère} ligne : Frédéric DORANDEU (69 voix)

2^{ème} ligne : Hervé FICHEUX (8 voix), Patrick DELAVault (6 voix)

Est élu : **Frédéric DORANDEU**

- 3^{ème} section (89 votants, 5 bulletins nuls)

1^{ère} ligne : Anne-Françoise KUHN (81 voix)

2^{ème} ligne : Marc VASSE (3 voix)

Est élue : **Anne-Françoise KUHN**

- 4^{ème} section (89 votants, 6 bulletins nuls)

1^{ère} ligne : Patricia RAFIDISON (79 voix)

2^{ème} ligne : Philippe GUILLOT-CHÊNE (4 voix)

Est élue : **Patricia RAFIDISON**

2. TRAVAUX SCIENTIFIQUES & PROFESSIONNELS

2.1 QUESTION D'ACTUALITÉ

« *La lumière, un nouveau perturbateur endocrinien* »

Yvan TOUITOU, *membre de l'Académie nationale de Pharmacie*

L'horloge interne se trouve située dans les noyaux supra chiasmatisques de l'hypothalamus. Cette horloge prend des signaux de l'environnement, « les digère » et à la sortie apporte à l'organisme des informations, fonction des signaux reçus. La lumière intervient sur le système circadien. Trois éléments sont à prendre en considération : la lumière, l'horloge interne avec la mélatonine puis le signal.

Au niveau de l'œil, la lumière se fixe sur un photo-pigment de la couche interne de la rétine, va dans l'hypothalamus pour arriver à la cellule pinéale ou pinéalo-cyte, là où est sécrétée la mélatonine. La lumière a un effet important sur le système circadien : synchroniseur le plus important chez l'homme, elle entraîne le temps interne de notre horloge sur le temps externe (la montre) et cet effet d'entraînement dépend de l'intensité (> à 1000 lux), de la longueur d'onde (les LED sont faites exclusivement de lumière bleue qui freine la sécrétion de mélatonine et engendre des effets délétères), de la durée d'exposition et de l'heure exposition.

Quelle que soit l'heure de la journée, quand un flash lumineux est produit, il y a blocage de sécrétion de mélatonine. Lorsque le flash s'arrête, la sécrétion repart. Donc la lumière a un effet inhibiteur sur la sécrétion de mélatonine. D'autre part, elle entraîne l'horloge de façon différente selon l'heure d'exposition (retard de phase, avance de phase).

La désynchronisation est due au fait que l'horloge interne n'est plus en harmonie avec l'horloge externe. Ainsi, cette désynchronisation se retrouve lorsque les synchroniseurs sont en conflit avec l'horloge. C'est ce que l'on observe dans le travail posté, le travail de nuit (15% de la population active). Cette question ne sera pas étudiée aujourd'hui. L'horloge peut aussi ne pas être entraînée dans les désordres circadiens du cycle veille - sommeil que l'on retrouve chez l'adolescent et qui conduisent à un syndrome de retard de phase du sommeil, des rythmes irréguliers de la veille et du sommeil, un syndrome d'avance de phase du sommeil, un syndrome hyper-nyctéméral. Le cercle vicieux de l'adolescent peut ainsi être décrit comme un coucher tardif conduisant à une dette de sommeil, une somnolence diurne, des siestes, une insomnie, un lever très tardif le week-end ce qui renforce le retard de phase et aboutit au coucher tardif.

Les symptômes de la désynchronisation sont caractérisés par : une perturbation du sommeil pouvant aller à l'insomnie, des troubles de l'humeur allant jusqu'à la dépression, une fatigue persistante, des troubles de l'appétit, une baisse de la vigilance et des performances, un risque augmenté des accidents et chez l'adolescent une évolution constante vers le chronotype du soir. A long terme existent un risque cardiovasculaire, un risque de cancer (du sein en particulier).

Le retard de phase du sommeil touche 16 % des adolescents et 30 % d'entre eux présentent des troubles psychologiques et cognitifs.

En conclusion, les horaires de coucher sont décalés d'où syndrome de retard de phase du sommeil, les horaires de lever restent identiques d'où dette de sommeil, le sommeil est souvent prolongé le week-end d'où désynchronisation et au total tous ces retards conduisent aux troubles physiques, métaboliques et cognitifs. C'est donc un problème de santé publique. Alors que faire ?

- informer les adultes des effets délétères de la lumière la nuit,
- sensibiliser les élèves à la notion d'hygiène du sommeil,
- veiller à ce que les parents soient vigilants sur le sommeil de leurs enfants.

2.2 EXPOSÉS

« *Le nouveau paradigme de l'évaluation de l'efficacité des médicaments en vie réelle* »

Lucien ABENHAIM, *Honorary Professor à la London School of Hygiene et Tropical Medicine. Ancien Directeur Général de la Santé*

Les termes qui seront utilisés aujourd'hui sont essentiellement en anglais : real life/vraie vie, real world/vie réelle, current medical practice, pragmatique, effectiveness. On parle d'« efficacy » qu'on pourrait traduire par efficacité expérimentale par comparaison à « effectiveness » ou efficacité pragmatique.

Il y a une différence entre l'efficacité des médicaments démontrée au cours du développement des produits et l'efficacité en vie réelle lors de leur utilisation. Cette différence est associée à deux types d'interactions :

- des facteurs populationnels (âge, génétique, sexe, comorbidités, facteurs de risque, co-prescriptions)
- et des paramètres liés à l'utilisation du produit comme la dose, la posologie, la durée du traitement, l'observance, la substitution, l'exposition précédente.

Pendant le développement du produit et jusqu'à la phase III on fait en sorte que chacun de ces facteurs soient exclus et n'ait aucun effet sur l'efficacité du produit (essai randomisé en double insu contre placebo). D'où les évaluations demandées en vie réelle pour en mesurer l'impact.

Les agences réglementaires demandent ce type d'évaluation : l'EMA, les agences d'évaluation des technologies – HTA ou Health technology assessment -, en France l'HAS. L'EMA au travers des plans de gestion des risques mesure l'impact de ces médicaments en termes de sécurité dans la vie réelle et depuis 2012, a choisi l'évaluation dans la vraie vie, en pratique médicale courante : c'est le rapport bénéfices/risques mesuré de façon continue (PRAC). Les HTA s'intéressent à l'environnement du produit dans l'économie avec des études post-inscription. En plus des post-authorization safety studies (PASS) peuvent être demandées maintenant des post-authorization efficacy studies (PAES).

De plus, le système de santé lui-même peut avoir un impact sur les facteurs qui modifient l'efficacité du médicament en pratique réelle. A ce jour en Europe, aucun pays n'a un système identique d'évaluation du service thérapeutique, ni de fixation du prix. A la fin de la phase III, l'EMA demande donc des études complémentaires, avec des populations différentes, des essais comparatifs systématiques, accepte le concept d'« adapting licensing » - adaptation avec les nouvelles études -, accepte les essais pragmatiques comme essais pivot, des études PASS et PAES. Les HTA, quant à elles, vérifient si le médicament apporte quelque chose de nouveau dans le domaine thérapeutique (service médical rendu) et si le médicament vaut le coût proposé.

La France a choisi une approche semi-quantitative depuis 1990. C'est l'évaluation comparative (SMR ou ASMR). En revanche, la Grande-Bretagne a choisi une approche par modélisation. Dans ce cas ce sont les études qui décident. Sont présentés ici ces deux concepts différents. En France, le modèle britannique s'introduit progressivement. La France demande beaucoup d'études post-AMM alors qu'en Grande-Bretagne ces demandes sont sporadiques.

Ainsi, les données en vie réelle deviennent fondamentales tout au long du cycle de vie du médicament (« real world evidence »).

Alors quelles méthodes utiliser ? Dans l'essai randomisé, ce qui pose problème ce sont les critères d'inclusion restreints et pour contrôler les biais d'indications et les biais d'observations, on effectue la randomisation à double insu et donc on choisit un comparateur qui perd de sa pertinence au fil de la durée de l'étude. Pour y remédier, en 1967, la France a proposé l'essai pragmatique en considérant qu'on peut rentrer dans l'étude des patients avec des critères d'inclusion plus larges que l'essai classique. La randomisation s'effectue alors entre le médicament étudié et le traitement comparateur choisi par le médecin pour son patient. On évalue non l'effet pharmacologique du produit mais ce qu'il amène en pratique. Cette méthodologie est donc effectuée sans insu mais on gagne en pertinence d'informations. La seconde approche est d'effectuer des études observationnelles correspondant à la vraie vie. Elles ne peuvent donc se faire qu'après la mise sur le marché contrairement aux précédentes. Elles fournissent des informations fondamentales et ne conduisent pas toujours à des avis négatifs.

Trois paradigmes se retrouvent donc en présence aujourd'hui :

- l'essai randomisé en double aveugle contre placebo,
- les études observationnelles,
- la modélisation britannique.

On ne sait pas où est la « vraie vie » aujourd'hui mais on sait que celle-ci va changer.

QUESTIONS - RÉPONSES – COMMENTAIRES

Jean-Luc DELMAS (Q) : que pensez-vous de la mise en place par le CEPS des contrats de performance ? Comment aborder le rapport entre le coût de l'innovation et la financiarisation du résultat ?

(R) : *la France a été le premier pays à mettre en place les contrats de performance populationnels dès les années 2000.*

Dans d'autres pays ont été développés les contrats de performance individuels (risk sharing) pour les médicaments contre le cancer notamment. Le produit n'est payé par le système de santé que si les patients répondent au médicament. Ces systèmes fonctionnent dans les pays dits socialisés. Cela oblige à mettre en place des mécanismes d'évaluation de ce qui se passe dans la vraie vie.

En ce qui concerne le coût de l'innovation et la financiarisation, c'est une question qui concerne les pays socialisés. Aux USA, pays à l'économie libérale, l'entreprise prend un risque industriel de développement. Si elle réussit elle gagne beaucoup d'argent donc peut mettre le prix qu'elle veut à l'innovation. Les assurances sont volontaires aux USA, Medicare et Medicaid atténuant cet aspect. Les Health maintenance organizations (HMO) représentent les organes de pilotage privés.

Donc, dans les systèmes socialisés européens on partage les risques. L'approche économique est donc totalement différente. En fait, les entreprises sont internationales et donc résoudre ce problème est très difficile.

Jean-Roger CLAUDE (Q) remercie l'intervenant pour avoir cité SCHWARTZ et LELLOUCH qui ont été les premiers en 1967 à avoir proposé l'essai pragmatique mais qui n'a pas été mis en œuvre par les autorités sanitaires à l'époque.

Comment les stratégies d'études différentes entre la France et la Grande-Bretagne sont-elles perçues au niveau de la FDA ?

(R) : *la FDA ne se pose aucune question économique car c'est une agence exclusivement réglementaire, tout comme l'EMA au début où elle ne se posait pas les questions sur l'utilisation des médicaments en vie réelle, à l'exception néanmoins des aspects de sécurité et de pharmacovigilance.*

Aux USA, l'utilisation des médicaments en vie réelle est laissée aux HMO, assurances maladie privées avec 40 à 60 millions d'affiliés. Ces structures ont des bases de données extrêmement détaillées sur les personnes qu'elles assurent. Elles veulent savoir si la dépense sert à quelque chose.

De grands programmes de suivi des patients sont mis en œuvre et vérifient si les médicaments sont bien utilisés. La France est une grosse HMO équivalente à Kaiser Permanente aux USA qui, elle, fait des centaines d'études sur ses populations ce que la France est bien loin de réaliser ! Aux USA, Medicare et Medicaid sont de gros consommateurs de médicaments. Des universités pilotent des études en vie réelle et peuvent remettre en cause l'efficacité des médicaments. Par ailleurs, le Président OBAMA a remis 1,5 milliard de dollars à un fonds dont l'objectif est de faire des études comparatives de produits (comparative effectiveness).

Alain ASTIER (Q) : dans les essais post-AMM en vie réelle, l'efficacité sera prouvée après AMM. Donc si le médicament est inefficace, il faut retirer l'AMM. En d'autres termes, ces études n'ont d'intérêt que dans cette optique.

(R) : *c'est exactement l'objectif des PAES et c'est ce que veut faire l'EMA, à savoir en continu une évaluation bénéfice/risque du médicament.*

Véronique LAMARQUE-GARNIER (Q) : comment mieux faire comprendre l'intérêt des études post-AMM auprès des praticiens et des pharmaciens hospitaliers ? Quels arguments apporter et comment les industriels peuvent-ils les partager avec eux ?

(R) : *les moyens mis dans le développement du médicament sont encore aujourd'hui largement supérieurs à ceux mis dans les études post-AMM, dans un rapport de 20 pour 1. Les cliniciens cependant acceptent la notion de « vraie vie ». Un changement important est en train de s'opérer. Je suis optimiste sur cette évolution.*

« Questions d'éthique liées à l'épigénétique et à l'arrivée de la pharmacogénétique »

Christian BYK, *Magistrat, Secrétaire Général, Association internationale droit, éthique et science, Représentant de la France au Comité intergouvernemental de bioéthique de l'UNESCO, membre du Comité de Déontologie de l'Académie nationale de Pharmacie*

L'épigénétique est l'étude des changements dans l'activité des gènes induits par l'environnement et n'impliquant pas de modification de la séquence ADN. Du point de vue des sciences humaines, elle invite, par ses caractères spécifiques, à réfléchir sur une diversité de questions touchant aux politiques publiques dans une logique de « santé durable » mais aussi de « respect durable » des droits fondamentaux. De quelle manière notre connaissance des modifications épigénétiques induites par l'environnement est-elle susceptible d'influer sur les politiques publiques dans le domaine de la santé ? Ce sont des choix et donc des stratégies à adopter dont il faut parler.

Nos sociétés admettent que nul n'est responsable des conséquences de ce qui est inné, mais en sera-t-il de même lorsqu'il sera constaté que l'expression d'une pathologie génétique est liée à des facteurs environnementaux sur lesquels influent les comportements individuels (fumer ou ne pas fumer, faire ou non du sport...), mais aussi les comportements collectifs (pollution de l'air, risques industriels ...) ?

La responsabilisation des comportements deviendra-t-elle la règle de toute politique de santé liée à l'environnement ?

Avec l'épigénétique, on passe de données « statiques » à une dynamique génétique en relation avec l'environnement, ce qui incite à veiller tout au long de la vie d'un individu à la relation entre gènes et environnement et plus particulièrement au contact de certains contextes environnementaux. Il s'ensuit que l'épigénétique pourrait radicalement changer notre perception de la responsabilité et du risque dans le domaine de la santé, pouvant conduire à développer une médecine personnalisée aussi bien d'un point de vue préventif (y compris « *in utero* ») que thérapeutique. Mais, elle peut aussi mener à des politiques publiques de prévention, voire de précaution, pour certaines personnes ou groupes à risque au regard de facteurs épigénétiques (exposition à certaines ondes, par exemple).

Les effets possibles de ces politiques peuvent être perçus en se souvenant des conséquences de leur carence dans d'autres domaines affectés aujourd'hui par de véritables fléaux sociaux (les conséquences de la consommation de tabac ou de l'utilisation d'amiante). De biomarqueur de certaines formes d'inégalités, notamment sociales, l'épigénétique pourrait devenir un élément de stigmatisation des personnes atteintes.

Ainsi, l'épigénétique pose autrement la question du rôle des différents acteurs individuels et collectifs. Pour R CHADWICK et A O'CONNOR, quatre attitudes sont alors possibles pour choisir une stratégie de santé publique :

- discours comportemental qui individualise et moralise,
- discours environnemental qui politise mais n'individualise pas,
- discours qui porte sur le corps qui individualise mais ne moralise pas,
- discours pragmatique qui blâme la société pour son intolérance à la différence.

Pour Caroline GUIBET, la responsabilité politique appelle moins des programmes à destination de groupes spécifiques qu'une réponse à l'inégale répartition des coûts sociaux sur l'ensemble de la population.

Cette présentation est concrétisée par deux exemples :

- l'intérêt de l'enfant à naître qui peut justifier une ingérence sociale plus forte sur la responsabilité individuelle si l'on estime que la maladie de l'enfant n'est pas due à une cause intrinsèque au génome de celui-ci mais est due au comportement fautif de ses parents sur l'environnement qui a permis l'expression génétique de la maladie,

- le rôle des pouvoirs publics pour compenser les effets des « injustices épigénétiques » chez certains groupes.

Donc, cette réalité du « fardeau épigénétique » n'est pas nouvelle mais ce qui est nouveau c'est d'une part la connaissance que l'épigénétique peut donner des mécanismes de l'action de l'environnement sur l'expression des gènes et d'autre part sur le plan des valeurs communes c'est la volonté de considérer cette « injustice épigénétique » comme relevant d'un devoir de solidarité sociale. Ceci n'est pas sans conséquence sur l'équilibre à trouver entre droits des générations présentes et droits des générations futures, dont il est acquis que l'environnement constitue un élément essentiel et sur la reconnaissance de la spécificité, au titre des injustices épigénétiques, dont peuvent souffrir certaines communautés et leur descendance.

L'épigénétique pose d'autres questions à l'égard des libertés publiques : l'information, l'utilisation des « big data », la propriété industrielle.

QUESTIONS - RÉPONSES – COMMENTAIRES

Claude MONNERET (Q) : à propos de la responsabilité collective ou individuelle, je crains qu'un enfant atteint de malformations liées à l'épigénétique ne se retourne plus facilement vers les parents que vers la société, car il est très difficile de mettre en cause la société. Exemple : le problème des perturbateurs endocriniens.

(R) : *en matière de responsabilité, ce qui se dessine pour les médecins c'est la diminution importante des plaintes pénales et des condamnations de même qu'en ce qui concerne la responsabilité civile, il y a diminution par transfert à la solidarité nationale. Dans le domaine de l'environnement ou les scandales de masse, la dimension collective reste importante. Les actions de classe, c'est-à-dire la possibilité pour une personne d'entamer un procès au profit de toutes les personnes dans la même situation, facilitent les choses. Cela n'aboutit néanmoins pas facilement à des résultats rapides.*

Alain ASTIER (Q) : ma question porte sur la causalité des facteurs épigénétiques. La réponse d'un individu à un facteur épigénétique peut dépendre de sa propre génétique (ex : activité enzymatique spécifique). Donc, pour un niveau d'exposition donné à un facteur épigénétique, comment faire la différence de responsabilités dans le fait qu'une partie de la réponse sera dépendante de l'individu lui-même ?

(R) : *ce sera extrêmement difficile. Ceci étant, en ce qui concerne « l'épi-médicament », on ne fait pas de la médecine personnalisée aujourd'hui mais on vise à cibler des groupes de patients qui seraient dans la même situation avec des facteurs environnementaux et de prédisposition personnelle pour lesquels ces médicaments épigénétiques pourraient avoir un effet. On cible ces groupes avec des risques possibles de discrimination.*

« La glande pinéale et le système veille-sommeil - applications thérapeutiques »

Jean-Bernard FOURTILLAN, Pharmacien, Professeur honoraire de Chimie Thérapeutique

Chez les vertébrés supérieurs, la perception de la luminosité ambiante est traitée par les noyaux supra-chiasmatiques de l'hypothalamus qui orchestrent la régulation circadienne en l'adaptant au mode de vie de l'organisme. Au sein du système photoneuroendocrinien, la glande pinéale joue un rôle de transduction qui convertit le rythme imposé par les noyaux suprachiasmatiques en message hormonal endocrinien, *via* la sécrétion de trois hormones qui constituent le système veille-sommeil :

- Mélatonine (MLT), découverte par A.B. LERNER, en 1958
- Valéonine (VLT), β -carboline N-acétylée, hormone du sommeil découverte par J.B. FOURTILLAN, en 1994
- 6-méthoxy-harmalan (6-MH), hormone de veille découverte par W.M. MC ISAAC, en 1961.

Elles sont sécrétées simultanément par la glande pinéale entre 22 h 00 et 6 h 00, tout au long de l'année, et correspondent à trois étapes d'acétylation de la sérotonine.

Le système veille-sommeil assure la régulation des vies psychique et végétative de l'organisme pendant les 24 heures du nyctémère, de la façon suivante :

- Entre 22h et 6h, la glande pinéale sécrète les trois hormones. La MLT, neuro-protectrice, qui « piège » les radicaux libres. Pour des raisons pharmacocinétiques, les concentrations de VLT dans le sang et le cerveau sont supérieures à celles du 6-MH. Cette prévalence lui permet de produire le sommeil par modulation allostérique spécifique des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2c}, pendant cette période de 8 heures. Simultanément, et de la même façon, la VLT réduit la pression artérielle (PA) et la fréquence cardiaque (FC) par activation des récepteurs α_2 noradrénergiques centraux et induit une relaxation musculaire par activation des récepteurs D₁ et D₂ dopaminergiques du système extrapyramidal.
- À partir de 6h, on observe un arrêt des sécrétions pinéales. Le 6-MH, à élimination beaucoup plus lente que la VLT, devient prévalent dans le cerveau, provoquant, par blocages spécifiques des récepteurs précités, l'éveil, les augmentations de la PA, de la FC et la contraction musculaire, jusqu'à 22h.

Des corrélations structure-activité des trois hormones ont permis de préciser leurs modes d'action et de synthétiser 569 succédanés de la VLT. Tous produisent un sommeil physiologique, réparateur, avec prédominance du sommeil lent profond et du sommeil paradoxal.

Les dysfonctionnements du système veille-sommeil permettent d'expliquer les mécanismes de diverses affections neurologiques. Un déficit quantitatif de ces hormones est responsable de troubles du sommeil, de dépression et d'affections neurodégénératives des types Parkinson et Alzheimer tandis qu'un excès de sécrétion est à l'origine d'états psychotiques.

Plusieurs applications thérapeutiques découlent de cette découverte. En cas d'insuffisance de la sécrétion pinéale, il faut, par exemple, administrer, le soir, d'une part la MLT *per os*, et, d'autre part, la VLT et le 6-MH, par voie transdermique, sous forme d'un patch retiré le matin, au lever.

QUESTIONS - RÉPONSES – COMMENTAIRES

Yvan TOUITOU (C) indique que, lorsqu'on a fait un travail scientifique, la seule manière d'être jugé est de publier ce travail. Or, dans votre présentation, une seule publication est citée. Il s'agit de celle concernant la sécrétion et le cycle de la mélatonine, d'ailleurs connus depuis fort longtemps. Je regrette que le très intéressant exposé que je viens d'entendre n'ait pas été évalué par des pairs, c'est-à-dire une publication scientifique dans un journal avec comité de lecture.

Par ailleurs, dans votre introduction vous dites que la mélatonine n'est qu'un épurateur de radicaux libres. Cela est faux. Elle présente de nombreux effets pharmacologiques. Sur le plan du sommeil, la mélatonine diminue la latence du sommeil, d'environ 20 minutes.

(R) : *quand j'ai découvert l'hormone « valentonine » en 1994, j'ai publié 14 brevets et pour des raisons de protection industrielle je n'ai pas fait de publication scientifique. Par ailleurs, on ignore beaucoup de choses sur la mélatonine car on ne sait pas la doser. Mon laboratoire est le seul à avoir réussi à trouver une méthode de dosage.*

François CLOSTRE (Q) : d'où vient le terme valentonine ?

(R) : *ma petite fille est née en 1994 et j'ai donné son nom à l'hormone que je venais de découvrir.*

2.3 COMMUNICATIONS

« *Legionella pneumophila et macrolides : de l'antibiogramme à la caractérisation des mécanismes moléculaires impliqués dans la résistance* »

Ghislaine DESCOURS, *Lauréate 2014 du Prix de Thèse Sciences du Médicament de l'Académie nationale de Pharmacie*

Les macrolides sont recommandés seuls ou en association dans le traitement des légionelloses. Cependant, malgré une antibiothérapie adaptée et l'absence de souches résistantes décrites, des échecs thérapeutiques sont régulièrement observés. L'isolement des souches de *Legionella* à partir de prélèvements respiratoires est indispensable à la réalisation d'antibiogrammes mais il n'est obtenu que dans 24 % des cas en France. Au cours de ce travail, nous avons tout d'abord amélioré le rendement d'isolement des souches cliniques, notamment par des techniques de co-culture amibienne, avant de nous intéresser aux mécanismes pouvant expliquer les échecs thérapeutiques (antagonisme entre antibiotiques, sélection de résistance).

Nous avons pu montrer dans un modèle de croissance intracellulaire de *Legionella pneumophila*, une absence d'antagonisme entre macrolides et fluoroquinolones ou rifampicine invalidant la première hypothèse.

Nous avons ensuite généré des lignées de mutants hautement résistants aux macrolides. Nous avons mis en évidence des mutations dans les gènes codant les protéines ribosomales L4 et L22 associées à un faible niveau de résistance. Des mutations dans les gènes codant l'ARN ribosomal 23S étaient associées à un niveau plus élevé de résistance, dépendant de la nature de la mutation et du nombre de copies du gène muté. La facilité d'obtention de mutants résistants aux macrolides *in vitro* suggère une potentielle acquisition de résistance *in vivo* au décours de l'antibiothérapie et justifie une recherche systématique de cette résistance dans les prélèvements cliniques.

Ainsi, nous avons pu optimiser les techniques culturales, mettre au point les techniques de détection génotypique de la résistance aux macrolides - caractérisation des mécanismes moléculaires, développement de PCR en temps réel, développement des techniques NGS (next generation sequencing) qui élargissent aux autres familles d'antibiotiques et détectent des sous-populations minoritaires. Les protéines d'efflux Lpp 2879-2880 ont été caractérisées. Elles sont présentes chez certaines souches donnant un bas niveau de résistance aux macrolides. L'expression de cette protéine est inductible par les macrolides et nous avons mis en évidence le rôle additionnel des mutations dans le promoteur et/ou le RBS (ribosome binding site). Enfin nous n'avons pas identifié de résistance aux macrolides *in vivo*.

Claude MONNERET (Q) : pourriez-vous nous expliquer votre méthode de culture de *Legionella* ? En quoi est-elle innovante ?

(R) : *L'aquaculture amibienne est utilisée en laboratoire de recherche pour voir s'il y a multiplication entre deux souches ; c'est une méthode semi-quantitative. La technique en gélose est utilisée pour l'isolement des souches mais n'a pas été publiée pour l'instant.*

« *Valoriser le savoir-faire pharmaceutique hospitalier au service de la clinique grâce aux partenariats industriels, la belle histoire d'Orphacol®* »

Florence GHRENASSIA, *Directrice de l'Office du Transfert de Technologie et des Partenariats Industriels de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris. Professeur associé à l'Université Paris Descartes ; Faculté de Pharmacie, chargée d'enseignements et dédiés à l'innovation et l'entreprenariat*

C'est à partir du début des années 90 que le Pr E. Jacquemin (Service d'Hépatologie, Hôpital Bicêtre, AP-HP) démontre que l'administration d'acide cholique en traitement oral quotidien permet de traiter de jeunes patients atteints de

pathologies métaboliques héréditaires extrêmement rares et graves. Jusqu'à cette découverte, le seul traitement était la greffe de foie aux conséquences majeures en raison de sa réalisation le plus souvent dans les premiers mois de la vie.

Ces maladies sont caractérisées par des erreurs congénitales de la synthèse d'acides biliaires primaires dues à un déficit en 3 β -hydroxy- Δ 5-C27-stéroïde oxydoréductase [3 β HSD] ou à un déficit en Δ ⁴-3-oxostéroïde-5 β réductase [Δ ⁴-3-oxoR]. Ce déficit entraîne une accumulation de métabolites hépatotoxiques et évolue vers une cholestase puis une insuffisance hépatique progressive irréversible.

En 1993, un essai clinique d'évaluation de l'administration d'acide cholique dans ces maladies est promu par l'AP-HP. Face aux résultats particulièrement spectaculaires du traitement¹, l'AP-HP dépose en 2002, une désignation de médicament orphelin auprès de l'EMA pour l'acide cholique.

L'Office du Transfert de Technologie et des Partenariats Industriels de l'AP-HP décide de trouver un partenaire industriel afin d'obtenir une AMM européenne.

Un accord de licence exclusive est signé en 2007 avec le laboratoire CTRS qui assure le développement industriel et dépose cette demande.

Le 12 septembre 2013, le médicament orphelin Orphacol[®] obtient son AMM européenne.

Orphacol[®] est le premier médicament directement issu de la recherche académique de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris ayant obtenu une ASMR de niveau 1.

Orphacol[®] a été lauréat du Prix Galien 2014 et de la Pilule d'Or 2015 du Magazine Prescrire.

Cette histoire médicale, pharmaceutique, industrielle et humaine est l'illustration d'une collaboration exemplaire entre secteurs public et privé. Orphacol[®] démontre qu'il est possible de produire des médicaments pour un très faible nombre de patients. Cela constitue à la fois un challenge mais aussi un pari réussi, porteur d'espoir pour le développement d'autres médicaments pour d'autres maladies rares.

QUESTIONS - RÉPONSES – COMMENTAIRES

Claude MONNERET (C) : la sérendipité concourt à l'innovation. Un exemple récent est l'utilisation du propranolol pour traiter l'hémangiome.

François CLOSTRE (C) : cette intervention devrait être présentée dans un grand nombre de centres de recherche de médicaments avec le langage actuel des industriels.

Yves JUILLET (Q) : le service de valorisation de l'APHP existe depuis plusieurs années. Quelle est la tendance actuelle ? Y-a-t-il une augmentation ou une stagnation du nombre de dossiers ?

(R) : *il y a un déficit énorme dans la connaissance de la propriété industrielle. Il y a 8 500 publications par an à l'APHP et seulement 40 brevets déposés chaque année. L'Etat met 1 milliard d'euros sur la valorisation. Toutes les structures de valorisation doivent se coordonner intelligemment. Il faut savoir déposer des brevets. Notre structure peut y aider.*

François TRIVIN (C) : vous citez les communications de 1993 de JACQUEMIN sur l'acide cholique. Ce traitement a été mis en place à la fin des années 70 à l'hôpital de Cincinnati. La pathologie est une anomalie de synthèse des acides biliaires. Comme l'acide cholique ne peut pas être fabriqué, le fœtus ne peut pas générer ses voies biliaires intra-hépatiques. L'enfant naît avec une cholestase majeure. A l'hôpital de Cincinnati, on a eu l'idée d'administrer l'acide cholique aux enfants. Pour les patients du Professeur ALAGILLE qui est à l'origine de l'utilisation de l'acide cholique en France, on était obligé de demander l'autorisation à Cincinnati pour utiliser cette thérapeutique. Avec Dominique PRADEAU on a préparé des gélules d'acide cholique pendant des années.

Le Président lève la séance à 17h45

* *
*

Jean-Luc DELMAS
Président

Agnès Artiges
Le Secrétaire Général

¹ Jacquemin E, Hermans E, Myara A, et al. Ursodeoxycholic acid therapy in pediatric patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatology* 1997 ; 25 : 519-23